

# Utjecaj suplementacije omega-3 masnim kiselinama na kvalitetu suznog filma u osoba oboljelih od celijakije - randomizirana klinička studija

---

Hodžić, Nejra

Doctoral thesis / Doktorski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:382375>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**

REPOZITORIJ

PTFS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

**Nejra Hodžić**

**UTJECAJ SUPLEMENTACIJE OMEGA-3 MASNIM KISELINAMA  
NA KVALITETU SUZNOG FILMA U OSOBA OBOLJELIH OD  
CELIJAKIJE – RANDOMIZIRANA KLINIČKA STUDIJA**

**DOKTORSKI RAD**

Osijek, listopad, 2024.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DOKTORSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Doktorski studij Prehrambena tehnologija i nutricionizam  
Smjer: Nutricionizam

Zavod za ispitivanje hrane i prehrane  
Katedra za prehranu  
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska  
UDK: 613.292 : 617.7(043.3); 616.341-056.43(043.3)

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam  
Znanstvena grana: Dijetoterapija  
Tema rada: prihvaćena je na VII. sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek održanoj 2. svibnja 2023. godine.  
Mentor: prof. dr. sc. Ines Banjari

### UTJECAJ SUPLEMENTACIJE OMEGA-3 MASNIM KISELINAMA NA KVALITETU SUZNOG FILMA U OSOBA OBOLJELIH OD CELIJAKIJE – RANDOMIZIRANA KLINIČKA STUDIJA Nejra Hodžić, 0113147797

#### Sažetak:

Cilj istraživanja bio je utvrditi kvalitetu suznog filma, odnosno učestalost i simptome sindroma suhog oka (DED) i utjecaj suplementacije omega 3-masnim kiselinama na isto kod oboljelih od celijakije. Rekrutirano je 100 ispitanika sa dijagnozom celijakije, oba spola, dobi  $38,0 \pm 9,3$  godina (19-49 godina) kojima je ispitana kvaliteta i kvantiteta suznog filma subjektivnim (OSDI) i objektivnim metodama (Shirmer test i TBUT). Učestalost teškog oblika DED-a u oboljelih se kreće od 3% do 39%, ovisno o testu koji se promatra. Odabrano je 45 oboljelih sa najlošijim parametrima kvalitete i kvantitete suznog filma za randomizirani klinički pokus (NCT05825976). Ispitanici su (po 15) randomizirani u jednu od tri intervencije: placebo pozitivna kontrola (2000 mg maslinovog ulja), intervencija 1 (720 mg EPA i 480 mg DHA) i intervencija 2 (320 mg EPA i 200 mg DHA) tijekom 45 dana. Kod kontrolne skupine nije došlo do promjene u kvaliteti suznog filma odnosno simptomatičnosti DED-a nakon intervencije. Intervencija 1 je imala statistički značajno poboljšanje u svim parametrima: OSDI ( $p=0,001$ ), Shirmer test ( $p=0,005$ ), TBUT ( $p=0,001$ ) nakon intervencije. Slično je zabilježeno i za intervenciju 2, ali u više od 50% ispitanika nije došlo do poboljšanja u subjektivnim simptomima DED-anakon intervencije. Oboljeli od celijakije imaju višu prevalenciju sindroma suhog oka u odnosu na literaturne podatke za na zdravu populaciju. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama se pokazala kao učinkovita adjuvantna terapija za oboljele od celijakije u liječenju sindroma suhog oka, posebice veće doze omega-3 masnih kiselina.

**Ključne riječi:** celijakija; oftalmološke manifestacije; sindrom suhog oka; omega-3 masne kiseline; randomizirani klinički pokus

**Rad sadrži:** 112 stranica  
14 slika  
15 tablica  
4 priloga  
228 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** Hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za ocjenu:

1.	prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić	predsjednik
2.	izv. prof. dr. sc. Irzada Taljić	član
3.	doc. dr. sc. Snežana Barjaktarović Labović	član
4.	prof. dr. sc. Tomislav Klavec	zamjena člana
5.	prof. dr. sc. Tihomir Moslavac	Zamjena člana

**Datum obrane:** 14. listopada 2024.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Rektoratu Sveučilišta u Osijeku, Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu te u Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici u Osijeku

**BASIC DOCUMENTATION CARD****DOCTORAL THESIS**

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**  
**Faculty of Food Technology Osijek**  
**Doctoral Study Food Technology and Nutrition**  
**Department of Food and Nutrition Research**  
**Subdepartment of Nutrition**  
**Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia**  
**UDC: 613.292 : 617.7(043.3); 616.341-056.43(043.3)**

**Scientific area:** Biotechnical sciences  
**Scientific field:** Nutrition  
**Thesis subject** was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology at its session no. VII held on 02 May 2023.  
**Mentor:** Ines Banjari, PhD, Professor

**THE INFLUENCE OF OMEGA-3 FATTY ACID SUPPLEMENTATION ON THE TEAR FILM  
QUALITY IN CELIAC PATIENTS – A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**  
**Nejra Hodžić, 0113147797**

**Summary:**

The aim of the research was to determine the quality of the tear film, i.e. the frequency and symptoms of dry eye syndrome (DED) and effectiveness of omega 3 fatty acids supplementation on DED in patients with coeliac disease. 100 subjects diagnosed with coeliac disease, both sexes, aged  $38.0 \pm 9.3$  years (19-49 years) were recruited, and the quality and quantity of the tear film was examined by subjective (OSDI) and objective methods (Shirmer test and TBUT). The frequency of severe DED in patients ranged from 3% to 39%, depending on the test observed. 45 patients with the worst tear film quality and quantity parameters were selected for a randomized clinical trial (NCT05825976). Patients (per 15) were randomized to one of three intervention arms: placebo positive control (2000 mg olive oil), intervention 1 (720 mg EPA and 480 mg DHA) and intervention 2 (320 mg EPA and 200 mg DHA) during 45 days. Post intervention, in the control group, no change in the quality of the tear film or the symptoms of DED was found. Intervention 1 had a statistically significant improvement in all parameters: OSDI ( $p=0.001$ ), Schirmer test ( $p=0.005$ ), TBUT ( $p=0.001$ ) post intervention. The same was noted for intervention 2, but more than 50% of subjects had no improvement in the subjective symptoms of DED post intervention. Patients with coeliac disease have a higher prevalence of DED compared to literature data for the healthy population. Supplementation with omega-3 fatty acids has proven to be an effective adjuvant therapy for coeliac disease patients in the treatment of DED, especially higher doses of omega-3 fatty acids.

**Key words:** Coeliac disease; ophthalmological manifestations; Dry Eye Disease; omega-3 fatty acids; randomized clinical trial

**Thesis contains:** 112 pages  
14 figures  
15 tables  
4 supplements  
228 references

**Original in:** Croatian

**Review (Evaluation) committee:**

- |    |   |              |
|----|---|--------------|
| 1. | <i>Midhat Jašić</i> , PhD, prof. emer.                      | chair person |
| 2. | <i>Iržada Taljić</i> , PhD, associate prof.                 | member       |
| 3. | <i>Snežana Barjaktarović Labović</i> , PhD, assistant prof. | member       |
| 4. | <i>Tomislav Klavec</i> , PhD, prof.                         | stand-in     |
| 5. | <i>Tihomir Moslavac</i> , PhD, prof.                        | stand-in     |

**Defense date:** 14 October 2024

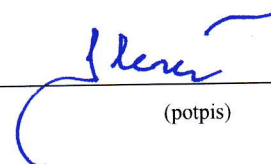
Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, University of Osijek; Rector's office, University of Osijek; University Library in Zagreb and in University Library in Osijek

# DOKTORSKI RAD JAVNO JE OBRANJEN DANA

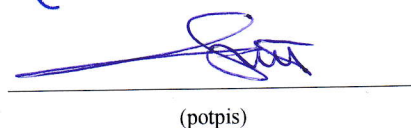
14. 10. 2024

## Pred Povjerenstvom za obranu doktorskog rada:

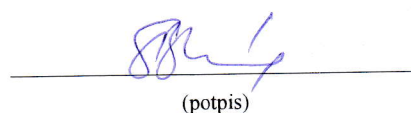
1. **prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić** predsjednik

  
\_\_\_\_\_  
(potpis)

2. **izv. prof. dr. sc. Irzada Taljić** član

  
\_\_\_\_\_  
(potpis)

**doc. dr. sc. Snežana Barjaktarović Labović** član

  
\_\_\_\_\_  
(potpis)

**Neizmjerno hvala mojoj mentorici prof.dr.sc. Ines Banjari na ogromnom trudu i zalaganju tijekom izrade mog doktorskog rada. Posebno hvala na idejama koje su nastajale u ranim jutarnjim satima dok je uživala još u prvoj godini majčinstva, a mislima i vizijama bila uz mene i moj rad. Bez nje, ništa od ovoga ne bi bilo moguće.**

**Veliko hvala prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić koji je još prije devet godina u meni probudio interesovanje za nutricionizam, i najveće zasluge mog akademskog puta dugujem upravo njemu.**

**Zahvaljujem se direktorima zdravstvene ustanove Plava Medical Group, čiji sam ponosni zaposlenik, na potpori tijekom istraživanja, ali i pomoći tijekom mog dugogodišnjeg stručnog oblikovanja kao oftalmologa.**

**Takoder, svim kolegama i kolegicama koji su pomagali istraživanje.**

**Članovima Udruženja oboljelih od celijakije na području Tuzlanskog i Sarajevskog kantona, posebno njihovim predsjednicama koje su pomogle u organizaciji istraživanja, veliko hvala.**

**Mojim dragim prijateljima i rodbini na razumjevanju i podršci tijekom ovog dugog puta, a naročito bratu i snahi koji su oslonac u svakoj životnoj epizodi.**

**Naposljetku, najveću zaslugu u razvoju mog profesionalnog puta dugujem onima kojima dugujem i najviše u životu. Za cjeloživotnu potporu, bezuvjetnu ljubav, odricanje, ohrabrenje..**

**Mojim roditeljima, kojima posvećujem svoj doktorski rad.**

# Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. CELIJAKIJA.....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Epidemiologija celijakije .....	4
2.1.2. Etiologija i čimbenici rizika za celijakiju .....	6
2.1.3. Dijagnoza celijakije .....	10
2.1.4. Kliničke manifestacije celijakije .....	13
2.1.5. Terapijski pristupi i moguće komplikacije celijakije .....	16
<b>2.2. SINDROM SUHOG OKA .....</b>	<b>18</b>
2.2.1. Suzni aparat oka i suzni film .....	19
2.2.2. Patofiziologija, etiologija i čimbenici rizika za suho oko .....	22
2.2.3. Dijagnoza suhog oka .....	25
2.2.4. Podjela i simptomi suhog oka.....	27
2.2.5. Epidemiologija suhog oka .....	29
2.2.6. Tretman i komplikacije neliječenog suhog oka.....	29
<b>2.3. OMEGA-3 MASNE KISELINE I SINDROM SUHOG OKA .....</b>	<b>32</b>
2.3.1. Metabolizam i prehrambeni izvori omega-3 masnih kiselina .....	32
2.3.2. Sistemski učinci omega-3 masnih kiselina u sindromu suhog oka .....	34
2.3.3. Lokalni učinci omega-3 masnih kiselina u sindromu suhog oka.....	36
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. ZADATAK.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2. TIP ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>40</b>
<b>3.3. ISPITANICI.....</b>	<b>42</b>
<b>3.4. METODE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>42</b>
3.4.1. Opći upitnik .....	43
3.4.2. Upitnik za procjenu izloženosti glutenu kroz potencijalno rizičnu hranu.....	43
3.4.3. Upitnik za procjenu kvalitete života oboljelih od celijakije .....	43
3.4.4. Upitnik Indeks bolesti površine oka .....	44
3.4.5. Schirmer test I.....	44

3.4.6.	Vrijeme pucanja suznog filma.....	44
3.4.7.	24-satni upitnik.....	45
3.4.8.	Kriteriji za klasifikaciju sindroma suhog oka.....	45
<b>3.5.</b>	<b>OBRADA REZULTATA.....</b>	<b>46</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>47</b>
4.1.	PRVA FAZA ISTRAŽIVANJA – SKRINING .....	48
4.2.	DRUGA FAZA ISTRAŽIVANJA – INTERVENCIJA.....	60
<b>5.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>82</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>85</b>
<b>7.</b>	<b>PRILOZI.....</b>	<b>106</b>



## Popis oznaka, kratica i simbola

AGA	Antiglijadinska antitijela
ALA	$\alpha$ - linolenska kiselina
Anti-tTG	Antitijela na tkivnu transglutaminazu
DEQ	Upitnik za suho oko (eng. <i>Dry Eye Questionnaire</i> )
DEQ-5	Upitnik 5 stavki za suho oko (eng. <i>5-Item Dry Eye Questionnaire</i> )
DEQS	Kvaliteta života povezana sa suhim okom (eng. <i>Dry Eye-Related Quality-of-Life Score</i> )
DED	Bolest suhog oka (eng. <i>Dry Eye Disease</i> )
DHA	Dokozaheksaenska kiselina
DGP	Deaminirani peptid glijadina
EMA	Antiendomizijska antitijela
EPA	Eikozapentaenska kiselina
ESPGHAN	Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterološku hepatologiju i nutricionizam (eng. <i>European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i> )
EFSA	Europska agencija za sigurnost hrane (eng. <i>European Food Safety Authority</i> )
FBUT	Fluoresceinsko vrijeme pucanja suznog filma (eng. <i>Fluorescein breakup time</i> )
HLA	Humani leukocitni antigen (eng. <i>Human leukocyte antigen</i> )
IDEEL	Utjecaj suhog oka u svakodnevnom životu (eng. <i>Impact of Dry Eye in Everyday Life</i> )
IEL	Intraepitelni limfociti
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IgA	Imunoglobulin A
IgG	Imunoglobulin G
ILE-6	Interleukin-6
IPL	Intenzivno pulsno svjetlo (eng. <i>Intense Pulse Light</i> )
K50	Oznaka za celijakiju u MKB-10
LASIK	Laser Assisted In Situ Keratomileusis
LIPCOF	Lid-parallel conjunctival folds

MGD	Disfunkcija Meibomovih žlijezda (eng. <i>Meibomian Gland Dysfunction</i> )
MKB 10	Međunarodna klasifikacija bolesti 10.revizija
MMPs	Metaloproteinaze matriksa (eng. <i>Matrix Metaloproteinases</i> )
NGF	Faktor rasta živaca (eng. <i>Nerve Growth Factor</i> )
NHANES	Nacionalni nadzor o zdravlju i prehrani (eng. <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> )
NIBUT	Neinvazivno vrijeme pucanja suznog filma (eng. <i>Non- invasive Tear breakup time</i> )
OCI	Indeks udobnosti oka (eng. <i>Ocular Comfort Index</i> )
OSDI	Indeks bolesti površine oka (eng. <i>Ocular Surface Disease Index</i> )
PRK	Photorefractive Keratectomy
PUFA	Polinezasićena masna kiselina (eng. <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i> )
SANDE	Procjena simptoma suhog oka (eng. <i>Symptom Assesment In Dry Eye</i> )
SMILE	Small Incision Lentiluce Extraction
TBUT	Vrijeme pucanja suznog filma (eng. <i>Tear Breakup Time</i> )
TFOS DEWS	Udruženje za suho oko i površinu oka, međunarodna radionica za suho oko (eng. <i>Tear film and Ocular Surface Society, International Dry Eye Workshop</i> )
TNF- $\alpha$	Tumor nekroza faktor alfa (eng. <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i> )
USD	Američki dolar (eng. <i>United States dollar</i> )

# 1. UVOD

Kronični gastrointestinalni poremećaji predstavljaju izvor značajnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji, ujedno čine veliki udio javnozdravstvenih troškova zbog svoje učestalosti. Najčešće zbog mnogobrojnih i dugotrajnih dijagnostičkih procedura, često nedovoljno učinkovite terapije, ali i potrebe za kroničnim liječenjem (Rotim, 2023). Autoimune bolesti probavnog trakta su uzrokovane autoimunim mehanizmima, a njihova etiologija često ostaje nepoznata. Iako spadaju u relativno rijetke bolesti, posljednjih godina su u porastu. Celijakija je imunološki posredovana kronična bolest proksimalnih dijelova tankoga crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica trajne nepodnošljivosti glutena, proteina pšenice, ječma, raži, i hibrida poput kamamuta i tritikalea (Rubio- Tapia i sur., 2023). Prevalencija se kreće između 1 i 2% u različitim krajevima svijeta (Makharia i sur., 2022). Celijakija se opravdano opisuje kao "bolest s mnogo lica" jer se osim tipičnih crijevnih (intestinalnih) manifestacija, čak u do 50% slučajeva javljaju samo izvancrijevni (ekstraintestinalni) simptomi bolesti (Makharia i sur., 2022; Allmalouhi i sur., 2017). Među njima su i određena oftalmološka stanja koja mogu biti prvi simptom celijakije (Fousekis i sur., 2020). Bolest suhog oka ili sindrom suhog oka (eng. *Dry Eye Disease*, DED) jedna je od najčešćih dijagnoza u oftalmologiji s globalnom prevalencijom između 10 i 30% (Han i sur., 2011; Baudouin i sur., 2018; Hodžić i sur., 2024a). Današnji životni stil pogoduje njegovom nastanku, od dugotrajnog boravka ispred ekrana, loše higijene spavanja i psihološkog stresa (Wolffsohn i sur., 2021), zapadnjačkog načina prehrane (Miljanović i sur., 2005) i bolesti metaboličkog sindroma u čijoj je podlozi oksidativni stres (Kojima i sur., 2020).

Veći broj istraživanja je utvrdilo povezanost celijakije i bolesti površine oka, poput već spomenutog DED-a (Karatepe-Hashas i sur., 2017; Martins i sur., 2021). Narušeno zdravlje oka kod celijakije može se odnositi na nekoliko mehanizama kao što su imunogenetski čimbenici, skladištenje cirkulirajućih imunoloških kompleksa ili autoantitijela u očna tkiva, unakrsna reaktivnost između antigenih epitopa na stanicama i nedostatak nekih vitamina (Karatepe Hashas i sur., 2017). Bezglutenska prehrana jedini je pravi lijek za celijakiju, a oboljeli koji se izlažu glutenu (svjesno ili nesvjesno) imaju lošiju kliničku sliku (Adams i sur., 2024). Uzimajući u obzir ulogu životnog stila na patofiziologiju DED-a, jasno je kako pridržavanje pravila bezglutenske prehrane, kod oboljelih od celijakije zapravo uvjet prevencije DED-a. Osim toga, upalni procesi se nalaze u pozadini oba stanja, pa se spekulira o mogućnostima modifikacije prehrane - u smislu povećanog unosa nutrijenata koji smanjuju upalni odgovor, među kojima su omega-3 masne kiseline.

Cilj istraživanja bio je ispitati kvantitet i kvalitetu suznog filma u oboljelih od celijakije te utjecaj suplementacije omega-3 masnim kiselinama na kvalitetu suznog filma u oboljelih.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. CELIJAKIJA

Celijakija je imunološki posredovana kronična bolest proksimalnih dijelova tankoga crijeva koja nastaje u genetski predisponiranih osoba kao posljedica trajne nepodnošljivosti glutena, proteina pšenice, ječma, raži i hibrida poput kamamuta i tritikalea (Rubio-Tapia i sur., 2023). Klinička prezentacija varira od malapsorpcije do asimptomatskih osoba koje su dijagnosticirane probirom visokorizičnih grupa (Glisen Brown i Singh, 2019). Celijakija je doživotna autoimuna bolest, karakterizirana specifičnim serološkim i histološkim profilom, u kojoj unos glutena izaziva specifični stanični i humoralni imunološki odgovor koji dovodi do oštećenja sluznice tankog crijeva u genetski predisponiranih osoba. Kod takvih osoba izloženost glutenu uzrokuje hronične upalne promjene u zidu crijeva, u smislu širokih ravnih crijevnih resica i guste infiltracije limfoepitelnih upalnih stanica. Ponovljena izlaganja glutenu postepeno oštećuju tanko crijevo jer imunološki sistem crijeva prepoznaje produkt djelomične hidrolize glutena i izaziva eroziju i atrofiju crijevnih resica. To za posljedicu ima smanjenje apsorpcije hranljivih tvari, kao vitamina i minerala (Rotim, 2023). Osobe sa celijakom i pored pridržavanja bezglutenskoj prehrani suočavaju se sa brojnim nutritivnim deficitima, od kojih su najviše izraženi nedostatak cinka, željeza, kalijuma, vitamina D, magnezija i vitamina B12 (Rondanelli i sur., 2019).

Incidencija celijakije je u porastu, dijelom zbog boljeg prepoznavanja bolesti, ali i testiranja na samu bolest. Porast incidencije također je posljedica stvarnog povećanja ovog imunološkog poremećaja, neovisno o otkrivanju bolesti. Razlozi za ovaj porast u posljednjim desetljećima su nepoznati, ali mogu biti povezani s faktorima okoline koji mogu potaknuti gubitak tolerancije na gluten. Podizanje svijesti o celijakiji i razvoj seroloških testiranja dovelo je do povećanja stvarne incidence bolesti, kao i otkrivanja različitih kliničkih manifestacija bolesti (Lebwhol i Rubio-Tapia, 2021).

#### 2.1.1. Epidemiologija celijakije

Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a prevalencija iznosi 1 do 2% u različitim krajevima svijeta (Makharia i sur., 2007).

U velikom sistematskom pregledu i meta-analizi, koja je uključila 3843 naučna rada u periodu od 1991. do 2016. godine celijakija je prijavljena širom svijeta, a prevalenca bolesti na osnovu rezultata seroloških testova iznosila je 1,4%, dok je na osnovu biopsije iznosila 0,7% sa najvećom prevalencijom u Europi (0,8%) i Oceaniji (0,8%). Prevalencija celijakije bila je 0,4%

u Južnoj Americi, 0,5% u Africi i Sjevernoj Americi, 0,6% u Aziji i 0,8% u Europi i Oceaniji; prevalencija je bila veća kod žena u odnosu na muškarce (0,6%/0,4%), te je bila značajno veća kod djece nego kod odraslih (0,9% naprema 0,5%) (Singh i sur., 2017). Ista meta-analiza pokazuje da je celijakija 1,5 češće potvrđena biopsijom kod žena nego kod muškaraca, i otprilike dvostruko češće kod djece nego u odraslih. Međutim, novija saznanja pokazuju da je do 60% nedavno dijagnosticiranih pacijenata odrasle dobi, često starije od 60 godina. To ne ukazuje nužno na kasno otkrivanje dugotrajne celijakije, nego bi moglo biti posljedica gubitka tolerancije na gluten „de nuovo“. Istraživanja serijskih uzoraka seruma pokazala su gubitak tolerancije na gluten u odrasloj dobi. Autoimunost se može razviti u bilo kojoj dobi, čak i u starijih osoba. Nagli porast prevalencije celijakije u SAD-u prema studiji koju su proveli Cattasi i sur. (2010), između vremenskog okvira 1974. – 1989. i sadašnjeg vremena očito je bio povezan sa sve većim brojem ispitanika koji su u odrasloj dobi izgubili imunološku toleranciju na gluten. Razlozi za ove promjene nisu jasni, ali ih treba tražiti među mnogim okolišnim faktorima koji pogoduju razvoju celijakije (Cattasi i sur., 2010). U prilog veće prevalence celijakije u starijih osoba govori i studija provedena na 2815 osoba dobi između 52 i 74 godine života, gdje je pronađena celijakija kod 2,45% ispitanika, potvrđena serološki ili biopsijom. Dakle više nego generalno u populaciji koja iznosi otprilike 1% (Vilppula i sur., 2008).

Veća prevalencija celijakije u žena dokazana je i u drugim studijama, sa značajnom dominacijom u žena (Navalón-Ramon i sur., 2016; Koncsis i sur., 2013; Ivarsson i sur., 2003). Celijakija se dijagnosticira rjeđe kod muškaraca, nego u žena. Posebno u ranoj odrasloj dobi (Dixit i sur., 2014), što su potvrdili Holmes i Moor (2011) pokazavši da je odnos oboljevanja žena i muškaraca 5,6/1 u korist žena za dob ispod 25 godina, 2,53/1 za dob od 35-40 godina, i 1,25/1 za dob od 85-90 godina starosti.

Prema istraživanjima, oko 1% stanovnika Zapadne Europe boluje od celijakije (Lebwhol i sur., 2018; Calado i sur., 2021), a globalno, prevalencija celijakije je u porastu (Singh i sur., 2017; Lebwhol i sur., 2018). Poražavajuća je činjenica da na jednu dijagnosticiranu dolazi sedam do deset nedijagnosticiranih osoba (Holtmeier i Caspary, 2006).

U Hrvatskoj su pouzdani podaci o incidenciji i prevalenciji poznati na temelju ispitivanja provedenog u Međimurskoj županiji. U toj je regiji kumulativna incidencija klinički prepoznate celijakije (ispitivana tijekom 10-godišnjeg razdoblja u odnosu na ukupan broj živorođenih u ispitivanom razdoblju na ispitivanom području) iznosila 1,9:1000 ili 1:519, a prevalencija (ispitivana u zdravih adolescenata) 1:461 (Matek i sur., 1999). U Bosni i Hercegovini, u Tuzlanskom kantonu provedeno je trogodišnje praćenje u periodu 2007 – 2009 godine gdje su zabilježena 42 nova slučaja celijakije u odrasloj populaciji, sa prosječnom godišnjom

incidencijom 1,89:105 i prosječnom kumulativnom prevalencijom 7,66:105 u promatranom razdoblju (Tošić i sur., 2013).

### 2.1.2. Etiologija i čimbenici rizika za celijakiju

Celijakija nastaje kao posljedica interakcije okolišnih čimbenika, od kojih su najvažniji gluten, i nasljedne dispozicije. Ipak još uvijek nisu u potpunosti razjašnjene sve pojedinosti patogeneze ove bolesti.

#### **Genetika**

Važnost genetske komponente za razvoj celijakije je evidentan, na temelju porodične pojave i visoke podudarnosti među jednojajčanim blizancima.

Gotovo 100% oboljelih od celijakije posjeduje specifične varijante gena HLA klase II i to HLA-DQA1 i HLA-DQB1 koji zajedno kodiraju dva lanca ( $\alpha$  i  $\beta$ ) – heterodimerne proteini DQ2 i DQ8 povezanih s celijakijom, a koji su eksprimirani na površini stanica koje predstavljaju antigen. Više od 90% oboljelih od celijakije je pozitivno na DQ2, a većina ostalih je DQ8 pozitivna. Postoji geografska varijabilnost u prevalenci DQ2 i DQ8 među oboljelima od celijakije (Karell i sur., 2003). Međutim, do 40% ljudi u Americi, Evropi i jugoistoku Azije također nosi ove alele, što ukazuje da su ti geni neophodni, ali nisu dovoljni za razvoj celijakije, pridonoseći sa samo oko 40% genetskog rizika od celijakije. Studije asocijacija na cijelom genomu pokazali su 39 ne-HLA regija povezanih s povećanim rizikom za celijakiju (Castellanos-Rubio i sur., 2016).

U studiji u Indiji (Mishra i sur., 2016) prevalencija celijakije kod prvih srodnika osoba sa celijakijom iznosila je 10,9%, a 87% svih prvih srodnika je imalo HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 haplotip, dok su Martins i sur. (2014) u svojoj studiji u Brazilu evidentirali prevalenciju od 6,7% u prvih srodnika.

U meta-analizi koja je obuhvatila 54 naučna rada Singh i sur. (2016) iznose sljedeće rezultate; ukupna prevalencija celijakije je 7,5% u prvih srodnika, a najveća je kod braće i sestara (8,9%), zatim potomaka (7,9%) i roditelja (3,0%); prvi ženski srodnici imaju veću prevalenciju od muških prvih srodnika (8,4% / 5,2%); sestre i kćeri imaju najveći rizik od celijakije (1 od 7 i 1 od 8), rizik je 1 od 13 kod sinova, 1 od 16 kod braće, 1 od 32 kod majki i 1 u 33 kod očeva.



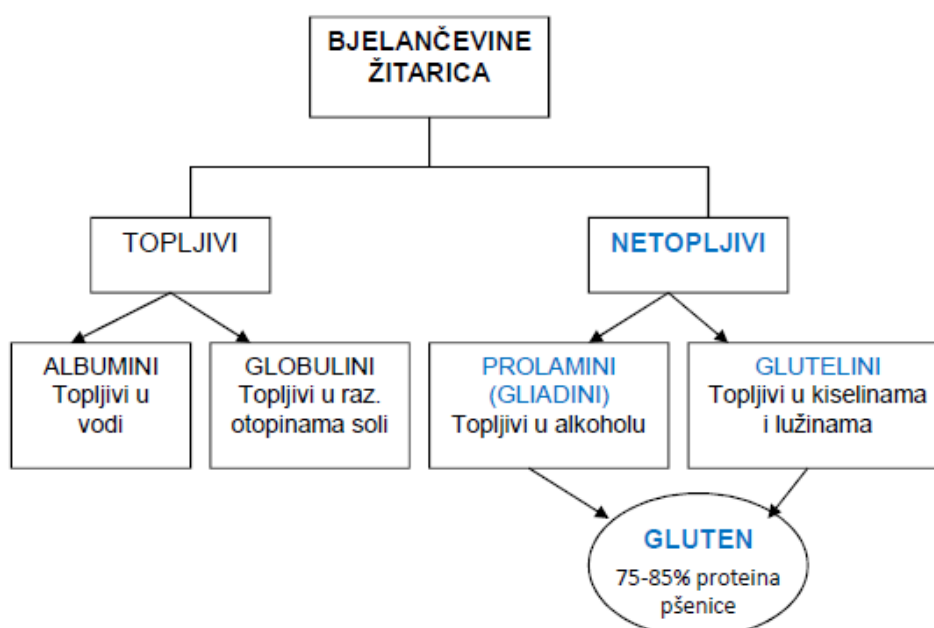
Postoje i razlike u prevalenciji celijakije kod prvih srodnika prema njihovoj geografskoj lokaciji (Singh i sur., 2016) što je dokazano i u prethodno navedenim studijama (Mishra i sur., 2016; Martin i sur., 2014).

U Hrvatskoj su provedena 2 istraživanja; u jednom je dokazano prisustvo HLA-DQ2 haplotipa u 96% osoba sa dijagnosticiranom celijakijom (Juričić i sur., 2000), a u drugom je dokazano prisustvo HLA-DQ2 heterodimera u 93,7% oboljelih, a u ostalih prisustvo HLA-DQ8 (Žunec i sur., 2004).

Dakle, haplotipovi DQ2 i DQ8 omogućuju prezentaciju glutena kao antigena antigenprezentirajućim stanicama što može rezultirati aktivacijom imunološkog odgovora i razvojem bolesti. Prisutnost barem jednog od ovih haplotipova je neophodna, ali nedovoljna za razvoj celijakije.

## Gluten

Gluten je neophodan, i ujedno najvažniji okolišni čimbenik za nastanak oštećenja sluznice tankoga crijeva u oboljelih od celijakije. Sastojak je pšeničnog brašna, a pšenica je jedan od glavnih svjetskih prehrambenih usjeva. Vrsta obične pšenice (*Triticum aestivum L.*) često se koristi za opisivanje mnogih drugih kultiviranih vrsta i genotipova pšenice. Smatra se da prosječan dnevni unos glutena u zapadnjačkoj prehrani iznosi 5-20 g dnevno. Žitarice poput pšenice, raži, ječma...važne su osnovne namirnice koje predstavljaju izvor glutena.



Slika 1 Shematski prikaz sastava proteina žitarica (autor)

Zrno pšenice sadrži 8%–15% proteina, od čega je 10%–15% albumin/globulin, a 75%–85% gluten. Gluten je složena mješavina stotina srodnih, ali različitih proteina uglavnom raspoređenih na 50% glijadin i 50% glutenina (**Slika 1**). Različite sorte pšenice razlikuju se u sadržaju proteina te u sastavu i distribuciji glutena. Zajedno, proteini glijadin i glutenin se nazivaju prolamini, koji predstavljaju proteine sjemena netopljive u vodi, ali se mogu ekstrahirati u vodenom etanolu i karakterizirani su visokim razinama glutaminskih (38%) i prolinskih ostataka (20%) (Biesiekierski, 2017).

Kao što je ranije navedeno, glavni sastojci glutena su glutenini i glijadini (**Slika 1**). Molekule glutena imaju visok udio glutamina i prolina. Zbog visokog udjela prolina, gluten se ne može potpuno probaviti u crijevu čovjeka. Nakon dodira sa želučanim, duodenalnim i pankreasnim enzimima ostane peptid od 33 aminokiseline te se smatra kako upravo taj fragment započinje odgovor u predisponiranih osoba. Nije jasno kako peptidi glijadina ulaze u sluznicu, ali oštećenje nastalo infekcijom ili promjenom propusnosti u čvrstim vezama između stanica može biti od važnosti. Posljedična infiltracija CD4<sup>+</sup> T stanica u laminu propriju i uglavnom CD8<sup>+</sup> te CD4<sup>-</sup> i CD8<sup>-</sup> u epitel, odlika je aktivne celijakije (Cigić, 2015). Tijekom ovog procesa, antitijela protiv tTG (tkivne transglutaminaze), glijadin i aktin su stvoreni kroz nejasne mehanizame. Ova antitijela mogu pridonijeti ekstraintestinalnim manifestacijama celijakije, kao npr dermatitis herpetiformis i glutenska ataksija (Taylor i sur., 2015; Hadjivassiliou i sur., 2013).

Autoantigen tkivna transglutaminaza (tTG) smješten je u crijevima, unutar stanica i izvan njih. Glavna je ekstracelularna uloga kontrola tkivnih oštećenja. Tkivna transglutaminaza se oslobađa iz stanica mehaničkim stresom ili oštećenjem stanica upalom, infekcijom ili apoptozom i katalizira deaminaciju dijelova glutamina sudjelujući u dinamici zbivanja unutar proteina. U crijevnoj sluznici tTG se nalazi u svim slojevima, a osobito u submukozi. Analize *in vitro* i *in vivo* pokazuju da tTG deaminira glijadin na više mjesta, čime mijenja njegovu strukturu i veže se s promijenjenim glijadinom u stabilni kompleks. Izgleda da se tek nakon tog procesa gluten pojačano vezuje na DQ2 molekule antigen-prezentirajućih stanica i stimulira HLA-DQ2 determinirane CD4 limfocite T lamine proprije.

Ipak, nije još razjašnjeno je li tTG neophodna da primarno pokrene T staničnu aktivnost prema glutenu, ili je primarno zbivanje T-stanični odgovor na neobrađeni gluten, s posljedičnim oštećenjem tkiva, oslobađanjem tTG iz stanica i pokretanjem „začaranog kruga” u kojem tTG samo podržava i pojačava postojeću specifičnu staničnu preosjetljivost na gluten. Gluten uveden u prehranu oboljelih od celijakije dovodi do imunizacije i nastanka humoralnih (IgG i IgM) antitijela i aktivacije stanične imunosti prema antigenima glutena uz uobičajeni

sekrecijski odgovor IgA. Glavni imunološki nalazi predstavljaju imunološki odgovor T stanica induciran glijadinom, stvaranje limfokina i visok titar AGA (Cigić, 2015).

Postoje vjerodostojni dokazi iz prospektivnih studija da je veći unos glutena u ranom djetinjstvu povezan s većom učestalošću celijakije. Takođe postoje indikacije o virusnoj infekciji kao okidaču celijakije, ali niti jedna studija nije dokazala uzročnost virusa u etiologiji celijakije, iako prospektivne studije pokazuju interakcije između količine glutena i čestih virusnih infekcija te naknadnog rizika od bolesti. Dugo se tragalo za isplativom, sigurnom i podnošljivom metodom prevencije celijakije. Do sada niti jedno kliničko ispitivanje nije dokazalo da je rana intervencija glutenom potpuno uspješna u prevenciji celijakije. U toku je nekoliko kliničkih ispitivanja za procjenu dugoročnih preventivnih učinaka - kasnog uvođenja glutena u prehranu i probiotika, nakon što se imunološki sistem djeteta potpuno razvije u dobi od 3 godine (Andrén i Agardh, 2023).

### **Ostali okolišni čimbenici**

Osim glutena, kao mogući okolišni čimbenici koji pridonose nastanku celijakije spominju se elektivni carski rez (koji nije urgentan), mali rast za gestacionu dob, kratak period dojenja, infekcija rota i reovirusom, te visoko obrazovanje majke. Primjena antibiotika i inhibitora protonske pumpe, nedostatak *Helicobacter pylori* kolonizacije i nepušački status, također se smatraju mogućim faktorima rizika (Lebwhol i Rubio-Tapia, 2021).

Mnogi su opozitni rezultati izašli iz različitih studija povezanih sa porođajnom masom kao riziko faktorom za celijakiju. Veća porođajna masa kod monozigotnih dječaka pokazala se većim rizikom (Kuja-Halkola i sur., 2017), što su potvrdili Ben Tov i sur. (2020) zaključkom kako nedonoščad sa vrlo niskom porođajnom masom imaju smanjen rizik za razvoj celijakije tijekom djetinstva i adolescencije. Suprotno tome novorođenčad rođena mala za gestacijsku dob pokazala su 21% povećan rizik za razvoj celijakije, a podaci su dobiveni iz Švedskog registra rođenih između 1973. i 2008. godine (Mårild i sur., 2012).

O značaju okolišnih čimbenika govori i činjenica da su studije koje su provedene na monozigotnim blizancima pokazale varijabilnost podudarnosti dijagnoze od 49-83% (Lebwhol i Rubio-Tapia, 2021). Većina sblizanaca dobije dijagnoze celijakije u periodu do 2 godine, smatrajući te fenotipske varijacije rezultatom genetskih čimbenika (Nistico i sur., 2006). Međutim studija iz 2006. godine koju su radili Nistico i sur., u italijanskoj populaciji ima nedostatke u smislu izostanka kontrolne skupine i odustva informacija o prevalenciji celijakije. Stoga su Kuja-Halkola i sur. (2016) radili na velikoj kohorti od 107 912 blizanaca, dakle 53 956 parova od kojih 30 224 monozigotnih blizanaca, sa ciljem istraživanja podudarnosti i

nasljednosti na celijakiju (biopsijom potvrđenu) u Švedskoj. Potvrdili su visoku nasljednost od 68% razmatrajući HLA, dok su podudarnost za celijakiju među monozigotnim blizancima dobili vrijednost od 0,49. Zaključili su kako zajednički okolišni čimbenici pridonose nastanku celijakije 17% odnosno 15% u ne HLA nasljeđivanju. Osim zajedničkih okolišnih čimbenika Kuja-Halkola i sur. (2016) također predlažu da nezajednički, odnosno nedjeljeni okolišni čimbenici za monozigotne blizance igraju značajnu ulogu u riziku oboljevanja koja pridonosi sa 15%.

Sa tim u vezi može se zaključiti da u razvoju celijakije nasljednost igra veliku ulogu, uz izloženost glutenu kao neophodnom čimbeniku, ali da okolišni čimbenici koji mogu potaknuti autoimuni odgovor itekako pridonose nastanku bolesti.

### 2.1.3. Dijagnoza celijakije

Iako je biopsija crijeva još uvijek “zlatni standard“ za dijagnozu celijakije, serologija postaje sve relevantnija za identifikaciju ovog oboljenja. Naime, markeri antitijela pokazuju vrlo visoku osjetljivost i specifičnost za celijakiju (do 95%), a antitijela IgA tkivne transglutaminaze (tTG) općenito se smatraju najkorisnijim testom za probir celijakije.

Unatoč naprednim tehnikama serologije, niti jedan test na antitijela ne pruža 100% osjetljivost i specifičnost dijagnoze, zbog čega je neophodno uraditi i biospiju crijeva (Volta i sur., 2010). Najčešće se određuju IgG i IgA AGA, antiendomizijska antitijela (EMA) te antitijela protiv tkivne transglutaminaze (anti-tTG). IgG AGA su visoke osjetljivosti i pozitivna su u 90-95% oboljelih od celijakije, ali njihova je specifičnost niska jer su prisutna i u drugim bolestima tankoga crijeva (nepodnošenje kravljeg mlijeka, Crohnova bolest, eozinofilni enteritis). IgA AGA su specifičnija, ali manje osjetljivosti, stoga se koriste u kombinaciji s IgG antitijelima (Cigić, 2015). Međutim, AGA se više ne smatraju osjetljivima ili specifičnim dovoljno da se koristi za rutinsko kliničko otkrivanje celijakije, osim kod djece mlađe od 18 mjeseci jer se antiglijadinska IgA antitijela smatraju prvim autoantitijelima koja se pojavljuju nakon izlaganja crijeva prehrani koja sadrži gluten (Bao i sur, 2012).

EMA imaju visoku osjetljivost i specifičnost, ali se u oboljelih javljaju tek nakon nekoliko godina bolesti, što objašnjava njihov obično negativan nalaz u ranoj dječjoj dobi. Kao i u slučaju određivanja AGA, treba provjeriti koncentraciju ukupnog IgA, jer u protivnom njihov nalaz može biti lažno negativan. Anti-tTG su visoko specifična i osjetljiva, osobito ona IgA klase (Cigić, 2015). Danas se uglavnom koriste za probir, kao samostalan serološki test, a puno je

jeftiniji od testiranja EMA (Lebwhol i sur., 2017). Također se određuju deaminirani peptidi glijadina (DGP) koji ima visoku specifičnost i osjetljivost što je prikazano u **tablici 1** (Bao i sur., 2012). DGP se visokim afinitetom vežu za HLA-DQ2 ili DQ8 antigen prezentirajuće stanice u oboljelih od celijakije, snažno stimulirajući upalni odgovor T stanica što je uočeno u sluznici tankog crijeva. Smatra se približno osjetljivim i specifičnim kao anti-tTG. IgG-DGP zajedno anti-tTG smatraju se najboljim alatom za identifikaciju celijakije u osoba sa selektivnim nedostatkom IgA (Al-Toma i sur., 2019).

**Tablica 1** Karakteristike specifičnih antitijela u celijakiji (Bao i sur., 2012)

Antitijela	Osjetljivost	Specifičnost
EMA	89-92%	98-100%
DPG	84-88%	94-99%
Anti-tTG	93-97%	95-97%

EMA – antiglijadinska antitijela; DPG – deaminirani peptide glijadina;  
anti-tTga-antitijela protiv tkivne transglutaminaze

Otpriblike jedna trećina novodijagnosticiranih oboljelih od celijakije imaju normalan endoskopski izgled sluznice tankog crijeva (Al-Toma i sur., 2019).

Promjene u građi sluznice tankog crijeva otkrivaju se biopsijom tankog crijeva, najčešće endoskopski u toku gastroskopije. Promjene sluznice kod oboljelih od celijakije zahvaćaju proksimalni dio tankoga crijeva (duodenum) i stepen oštećenja postupno se smanjuje prema distalnom kraju, iako se u težim slučajevima promjene mogu protezati i u ileum. Ponekad promjene mogu biti mjestimične ne zahvaćajući jednakomjerno cijelu sluznicu pa se savjetuje uzeti više bioptata za histopatološku analizu, barem četiri. Histopatološki nalaz bioptata je standardiziran prema Marshovim kriterijima (kasnije dopunjeni kao Marsh-Oberhuberovi kriteriji) na sljedeći način:

- stupanj 0: preinfiltrativna lezija;
- stupanj 1: infiltrativna lezija - normalna arhitektura sluznice, ali uz povećani broj intraepitelnih limfocita (IEL) (>30/100 enterocita);
- stupanj 2: hiperplastična lezija - uz povećani broj IEL, nalazi se povećana dubina kriпти, ali uz normalnu visinu resica;
- stupanj 3: destruktivna lezija - nalazi se atrofija resica (A blaga ili parcijalna, B subtotalna, C totalna) i hipertrofija kriпти;

- stupanj 4: hipoplastična lezija - nalazi se atrofična resica te normalna dubina kripti i broj IEL (prema originalnim Marshovim kriterijima. Ovaj stadij predstavljao je krajnji, ireverzibilni stadij oštećenja sluznice u celijakiji, javlja se kod jejunoileitisa, te T staničnog limfoma povezanog sa enteropatijom) (Oberhuber i sur., 1999).

Najčešće Marsh 3 stupanj s pozitivnim serološkim nalazima potvrđuje dijagnozu celijakije (Lebwhol i sur., 2018). Trenutno mnogi patolozi koriste Marsh-Oberhuberova klasifikaciju za procjenu lezija sluznice duodenuma kod oboljelih od celijakije. Međutim, promjene sluznice kod tipova 1 i 2 se često ne prepoznaju, a lezije koje predstavljaju tip 3a i 3b imaju visok stupanj varijabilnosti kod posmatrača, čak i među stručnim gastrointestinalnim patolozima.

Nedavno je napravljena nova histološka klasifikacija prema kojoj su lezije sluznice podijeljene u dvije kategorije, neutrofična i atrofične lezije, a pokazala se jednostavnijom i lakšom za primjenu u kliničkoj praksi (Bao i sur., 2012). Navedena klasifikacija uključuje slijedeće (Corazza i sur., 2007):

- Stupanj A: neutrofična lezija, sa normalnom arhitekturom kripti i resica uz povećan broj IEL (>25 IEL/100 enterocita)
- Stupanj B1: atrofična lezija, sa odnosom vilusa i kripe <3:1, ali resice se i dalje mogu detektirati, a broj IEL je povećan (>25 IEL/100 enterocita)
- Stupanj B2: atrofičan i ravna lezija sluznice, gdje su resice neprepoznatljive, uz povećan broj IEL (>25 IEL/100 enterocita)

Testiranje HLA-DQ2/DQ8 ne bi se trebalo rutinski koristiti u početnoj dijagnozi celijakije, nego pri donošenju odluke o dijagnozi celijakije u odabranim kliničkim situacijama, uključujući Marsh 1-2 histologija u seronegativnih oboljelih, prilikom evaluacije oboljelih kod kojih testiranja na celijakiju nisu provedena prije uvođenja bezglutenske prehrane te kada se rezultati serologije specifične za celijakiju i patohistološki nalaz razlikuju (Al-Toma i sur., 2019).

Nedavne smjernice po ESPGHAN-u (Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterološku hepatologiju i nutricionizam) ukazuju da se dijagnoza celijakije u djece može utvrditi ukoliko postoji visok titar anti-tTG ( $\geq 10x$  od normalnih granica) sa pozitivnim EMA i tipičnom kliničkom slikom i simptomima (Husby i sur., 2020). Izvođenje biopsije crijeva u tim okolnostima nije neophodno za potvrdu dijagnoze celijakije. Osobito je značajan IgA anti-tTG kod djece do 2 godine starosti, a ukoliko je prisutna IgA deficijencija, onda se fokus stavlja na IgG anti-tTG. Gensko testiranje također nije neophodno u slučaju gore navedenih rezultata

serologije u djece. Dijagnoza se potvrđuje padom antitijela i kliničkim odgovorom na bezglutensku prehranu (Husby i sur., 2019).

### 2.1.4. Kliničke manifestacije celijakije

Bolest se može javiti u bilo kojoj dobi, sa različitim simptomima/manifestacijama. Ova višestruka klinička prezentacija dovodi do nekoliko fenotipova; intestinalni, ekstraintestinalni, subklinički, potencijalni, i refraktorni tip bolesti (Caio i sur., 2019). U starijoj podijeli fenotipova celijakije intestinalni tip podrazumijeva klasični oblik, a ekstraintestinalni tip predstavlja neklasični oblik (Ludvigsson i sur., 2013). Bolest može biti asimptomatska tijekom mnogo godina. Studije pokazuju da prosječna dijagnoza celijakije traje više od 10 godina od pojave prvih simptoma (Majsiak i sur., 2018).

Klinički znaci celijakije su nespecifični. Sve češće se uočava neklasični tok bolesti sa ekstraintestinalnim simptomima. Smatra se da je bolest nedovoljno dijagnosticirana, dijelom zbog činjenice da celijakiju često karakteriziraju pridružena stanja i ekstraintestinalne manifestacije koje mogu pogrešno usmjeravati i ometati dijagnozu. U nekim slučajevima jedini su izvancrijevni (ekstraintestinalni) simptomi kliničke manifestacije celijakije ili se javljaju u sprezi s proljevom i malapsorptivnim simptomima (Lefler i sur., 2015).

Različiti fenotipski oblici celijakije su:

1. Klasični/intestinalni oblik celijakije, najčešće se manifestira kod djece u prve dvije godine života, i to simptomima kao što su; proljev, nadutost, bolovi u trbuhu, povraćanje i gubitak na težini. Nastanak bolesti kasnije u djetinjstvu obično se manifestira atipičnom kliničkom slikom, uz pretežno ekstraintestinalne simptome koji su nalik simptomima bolesti u odraslih. Uobičajeni su nizak rast, odgođen pubertet, smetnje u zglobovima i anemija, uz blage intestinalne simptome ili bez njih (Caio i sur., 2019; Cigić, 2015).
2. Ekstraintestinalni simptomi su česti i kod djece i kod odraslih. Oni uključuju mikrocitnu anemiju zbog nedostatka željeza, koja se može otkriti u do 40% slučajeva (uzrok malapsorpcije željeza ili hronične upale) ili, rjeđe, makrocitnu anemiju zbog nedostatka folne kiseline i/ili vitamina B12 (češće u Europi nego u SAD). Promjene u mineralnoj gustoći kostiju, uključujući osteopeniju ili osteoporozu (koje pogađaju oko 70% oboljelih u trenutku dijagnoze), povezane su s promijenjenom apsorpcijom kalcija i vitamina D3. Kod djece, zaostajanje u rastu i nizak rast mogu izazvati sumnju na

postojanje celiakije. Ostali znaci uključuju defekte zubne cakline, aftozni stomatitis (identificiran u oko 20% nedijagnosticiranih oboljelih od celijakije) i hipertransaminemiju (40-50% neliječenih oboljelih). Mogu biti prisutni i neurološki simptomi, kao što su glavobolja, parestezija, neuroinflamacija, anksioznost i depresija. Zabilježena je kasna menarha, amenoreja, preuranjena menopauza, a kod muškaraca promjene u spermogramu (Caio i sur., 2019; Lindfors i sur., 2019 )

3. Subklinički oblik uključuje oboljele sa simptomima/znacima ispod praga kliničke identifikacije i često su prepoznatljivi tek nakon pozitivnih učinaka bezglutenske prehrane. Tipičan primjer subkliničkih slučajeva su oni oboljeli koji su podvrgnuti skriningu na antitijela zbog toga što su rođaci oboljelih od celijakije ili slučajevi identificirani tijekom skrininga u općoj populaciji.
4. Potencijalni oblik celiakije karakteriziraju pozitivni serološki i genetski markeri s normalnom crijevnom sluznicom i minimalnim znacima upale kao što je povećanje IEL-a. Oboljeli s potencijalnom formom mogu se manifestirati klasičnim i neklasičnim simptomima ili biti potpuno asimptomatski.
5. Refraktorni tip celijakije karakteriziraju uporni simptomi i atrofija crijevnih resica nakon najmanje 12 mjeseci stroge bezglutenske dijete. Može dovesti do komplikacija kao što su ulcerozni jejunoileitis, kolagena spru i intestinalni limfom (Caio i sur., 2019). Međutim, prije postavljanja dijagnoze refraktorne celijakije treba oboljeloga detaljno ispitati/testirati na pridržavanje bezglutenskoj prehrani. Refraktorni tip nalazi se 0,3% osoba sa dijagnosticiranom celijakom, ali predstavlja ozbiljno stanje koje može dovesti do jejunileitisa i T staničnog limfoma povezanog s enteropatijom (Ilus i sur., 2014).

Klasična simptomatologija prisutna je kod djece u 62,5% slučajeva, za razliku od odraslih gdje su klasični simptomi prisutni u samo 31% slučajeva, a prosječno vrijeme do dijagnoze kod djece je 7,6 mjeseci dok je kod odraslih 90 mjeseci (Vivas i sur., 2015).

Nekoliko studija provedenih u različitim dijelovima svijeta pokazalesu da većina oboljelih od celijakije sada ima prisutnu atipičnu simptomatologiju bolesti (Kivela i sur., 2015; Leffler i sur., 2015; Almallouhi i sur., 2017) koja se manifestira pridruženim bolestima, poput;

- endokrinološke bolesti: šećerna bolest tip 1, autoimuna bolest štitnjače, Addisonova bolest, odgođeni pubertet, zakašnjela menarha, amenoreja
- dermatološke bolesti: dermatitis herpetiformis, psorijaza



- neurološki poremećaji: cerebelarna ataksija, periferna neuropatija, epilepsija s intrakranijskim kalcifikacijama, migrena, anksioznost;
- bolesti lokomotornog sistema: atralgiya, artritis, osteopenija, osteoporoza
- bolesti srca: idiopatska dilatativna kardiomiopatija, autoimuni miokarditis;
- bolesti jetre: primarna bilijarna ciroza, povišene jetrene transaminaze, autoimuni hepatitis, autoimuni kolangitis;
- ostalo: sideropenična anemija, hiposplenizam, aftozni stomatitis, Sjögrenov sindrom, artritis, Downov sindrom, Turnerov sindrom, alopecija areata, upalne bolesti crijeva, mikroskopski kolitis, Williamsov sindrom, IgA deficijencija (Cigić, 2015; Caio i sur., 2019; Lindfors i sur., 2019; Bibbo i sur., 2017).

Bilježi se da skoro oko 50% slučajeva imaju samo ekstraintestinalne simptome bolesti. S tim u vezi, određena oftalmološka stanja (**Tablica 2**) povezana su s celijakom i mogu biti prvi simptom bolesti (Fousekis i sur., 2020). Veći broj istraživanja je utvrdio povezanost između celijakije i bolesti površine oka, poput sindroma suhog oka (Uzel i sur., 2017; Martins i sur., 2021). Dendritične stanice, B i T stanice odgovorne su za upalu površine oka. Osim autoimunog odgovora, nedostaci vitamina zbog malapsortivnog sindroma mogu doprinijeti nastanku suhog oka kod osoba sa celijakom (Bolukbasi i sur., 2019).

**Tablica 2** Oftalmološke manifestacije celijakije (Fousekis i sur., 2020)

---

Noćno sljepilo (niktalopija)
Suho oko
Katarakta
Uveitis
Orbitopatija povezana s štitnjačom
Optički neuromijelitis
Orbitalni miozitis
Okluzija centralne retinalne vene

---

### 2.1.5. Terapijski pristupi i moguće komplikacije celijakije

Temelj terapije celijakije je doživotna beglutenska prehrana. Osobe s celijakom trebaju izbjegavati žitarice i prehrambene proizvode dobivene iz pšenice, ječma ili raži i hranu napravljenu od žitarica kontaminiranih glutenom, a koje su inače bez glutena poput kukuruza i zobi. Zob koja nije kontaminirana glutenom sigurna je za gotovo sve oboljele, dok samo neznatan broj oboljelih od celijakije, ipak može biti osjetljiv na zob i razviti simptome ili pak oštećenje sluznice (Al-Toma i sur., 2019). Sigurnost zobi za primjenu kod oboljelih je i dalje kontroverzna tema. Zob sadrži male frakcije prolamina, nazvanih „avenini“, ali puno manje nego što pšenično brašno sadržava glutena. Dugotrajno korištenje zobi u prehani, sigurno je i korisno u osoba sa celijakijom. U Europi, Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi proizvodi od zobi nalaze se na tržištu označeni kao *gluten-free* pod uvjetom da je razina kontaminacije glutenom ispod 20 ppm. Zob, međutim, općenito nije bez glutena kada se proizvodi u konvencionalnom proizvodnom lancu, zbog redovite kontaminacije pšenicom, ječmom ili raži. Stoga, uspostavljanje zasebnog lanca proizvodnje zobi bez glutena zahtijeva kontrolu svih koraka u lancu (Smulders i sur., 2018).

Strogo pridržavanje bezglutenskoj prehrani preduvjet je za kontrolu simptoma, poboljšanje kvalitete života i smanjenje rizika od komplikacija (Al-Toma i sur., 2019). Oboljeli od celijakije, osobito oni kojima ista nije dijagnosticirana ili se ne pridržavaju bezglutenske prehrane skloni su razvoju komplikacija. Iako rijetke, teške komplikacije celijakije (oko 1 % oboljelih s dijagnosticiranom celijakijom) uključuju hiposplenizam, adenokarcinom tankog crijeva, ulcerozni jejunoileitis i crijevni limfom. Pokazalo se da kasna dijagnoza celijakije, nakon 50. godine života i/ili nepridržavanje stroge bezglutenske prehrane može dovesti do većeg mortaliteta oboljelih u usporedbi s općom populacijom. Na komplikacije treba posumnjati u svih oboljelih koji se, unatoč pridržavanju žale na neobjašnjivu postojanost simptoma ili ponovno pogoršanje simptoma kao što su proljev, gubitak tjelesne težine ili bol u trbuhu. Ove se komplikacije češće javljaju kada je dijagnoza celijakije postavljena u oboljelih starije životne dobi i/ili u onih koji se ne pridržavaju bezglutenske prehrane (Rotim, 2023). Maligne komplikacije celijakije vrlo su ozbiljne i uključuju karcinome i limfome gastrointestinalnog trakta. Limfomi povezani s celijakom uglavnom su tipa T-stanica (T- stanični limfom povezan s enetropatijom) i lokalizirani su u crijevima, a čine <1% svih ne-Hodgkinovih limfoma (Brousse i Meijer, 2005; Al-Toma i sur., 2019). Meta- analiza koja je obuhvatila 17 studija, u periodu od 1960. do 2015. godine dokazala je da postoji povećan rizik za razvoj maligniteta

gastrointestinalnog sustava, uključujući karcinom jednjaka i karcinom tankog crijeva u osoba oboljelih od celijakije (Han i sur., 2015).

Nažalost, značajan broj oboljelih ne podnosi stroga ograničenja u prehrani, a i oni koji se pridržavaju u stalnom su riziku od nenamjernog izlaganja glutenu.

Još od 2009. provodi se deklariranje proizvoda bez glutena u Europskoj uniji, a dodatno je regulirano 2012. godine i određuje dvije kategorije: bezglutenski proizvodi ( $\leq 20$  ppm/mg/kg) i nisko glutenski proizvodi (21-100 ppm/mg/kg), ali se u svakodnevnicima primjenjuje samo standard bezglutena. Procijenjeno je da je količina glutena koja može pokrenuti antigenu reakciju  $>20$  mg/kg (može se iskazati i kao broj dijelova na milijun = ppm) glutena, a onečišćenje ispod 20 ppm, smatra se sigurnim u širokom rasponu hrane u dnevnoj konzumaciji. Čak i osobe koje se striktno pridržavaju bezglutenske prehrane u stalnom su riziku od slučajne izloženosti glutenu u svakodnevnoj prehrani zbog nenamjerne kontaminacije glutenom „bezglutenskih” proizvoda, neprikladnog označavanja proizvoda, društvenih ograničenja i sveprisutnosti glutena u sirovoj ili kuhanoj hrani i lijekovima. Većina osoba sa celijakom može sigurno podnijeti dnevnu unakrsnu kontaminaciju od približno 10 mg glutena ili 500 g hrane koja sadrži 20 mg/kg glutena. Međutim, postoji ogroman stupanj varijabilnosti unutar ove populacije, a neki oboljeli mogu imati pogoršanje histoloških promjena s vrlo malom dnevnom izloženosti glutenu (Wieser i sur., 2021).

U posljednje vrijeme itekako je poraslo zanimanje za bezglutensku prehranu koje je neizravno povećalo testiranje na celijakiju. Udio osoba koje su na bezglutenskoj prehrani, na temelju podataka NHANES-a (Nacionalna anketa o zdravlju i prehrani) porasla je sa 0,5% u 2009. godini na 1,7% u 2014. godini, dok je prevalencija celijakije tijekom isog razdoblja ostala stabilna. Razlozi za izbjegavanje glutena u odsutnosti celijakije variraju, ali oni uključuju simptome koji se poboljšavaju na ovoj dijeti kao što je necelijakična osjetljivost na gluten. Izbjegavanje glutena u odsustvu celijakije povezano je s višim socioekonomski statusom i čini se da je češći u zemljama s višim prihodima (Lebwhol i Rubio-Tapia, 2021). Međutim, izbjegavanje glutena u prehrani otežava dijagnozu osoba sa stvarnom bolesti, i time može da utiče na prevalenciju nedijagnosticirane celijakije.

---

## 2.2. SINDROM SUHOG OKA

Suho oko predstavlja multifaktorijalnu bolest suza i površine oka koja ima za posljedicu simptome nelagode, vidnih smetnji inestabilnosti suznog filma uz moguće oštećenje očne površine. Popraćena je povećanom osmolarnošću suznog filma i upalom površine oka (Messmer i sur., 2015).

Kao jedna od najčešćih dijagnoza u oftalmologiji suho oko zahvaća 10% do 30% opće populacije (Han i sur., 2011; Baudouin i sur., 2018). Ekonomski teret DED-a je značajan; zasnovan na sistemskom pregledu literature McDonald i sur. (2016) pokazali su da direktni troškovi uveliko variraju između Europe, Sjedinjenih Država i Azije, ali na sva tri kontinenta, najveći udio u ukupnom ekonomskom opterećenju ide na indirektno troškove zbog bolovanja i smanjene produktivnosti.

U Kini na direktne troškove liječenja DED-a otpada je 465,54 USD ± 303,08 USD. Direktno ekonomsko opterećenje žena u grupi od 40-49 godina bilo je značajno veće nego kod muškaraca. Starost, broj bolničkih posjeta i težina DED-a su pokazali značajan utjecaj na direktno ekonomsko opterećenje (Luo i sur., 2021), a na godišnjem nivou ekonomski teret za zdravstveni sistem u Kini iznosi 104,2–166,6 milijardi dolara ako se uzme u obzir prevalencija DED-a u Kini (koji pogađa 394,13 milijuna osoba) (Yang i sur., 2021). U Španjolskoj su utvrđeni godišnji troškovi po oboljelome u iznosu od 7379 eura, uključujući troškove hospitalizacije, uzevši u obzir da je skoro 90% oboljelih u ovoj studiji sa teškom dijagnozom suhog oka po tipu Sjogren sindroma (Darbà i Ascanio, 2021).

Žene su generalno podložnije DED-u, posebno ako su na hormonskoj nadomjesnoj terapiji estrogenom. Također, prevalenca DED-a je veća kod osoba s blefaritisom, disfunkcijom Meibomomovih žlijezda i promjenama konjunktive, te kod ljudi koji pate od raznih hroničnih sistemskih stanja poput kardiovaskularnih bolesti, bolesti štitne žlezde, artritisa, zatim osteoporoza, te među ljudima koji su imali operaciju rožnice, retine ili onkološku operaciju oka (Hodžić i sur., 2024a).

U osoba sa sindromom suhog oka ne stvara se dovoljno suza ili su suze lošije kvalitete. Osobe sa sindromom suhog oka mogu osjetiti uporne simptome slične iritaciji, grebanju ili peckanju u očima, osjećaj stranog tijela, a također, mogu primijetiti i promjene u vidnoj oštini. Uznapredovali DED može rezultirati oštećenjem prednje površine oka i dovesti do ozbiljnih promjena u vidnoj oštini (Bakija, 2021).

### 2.2.1. Suzni aparat oka i suzni film

Glavna funkcija suznog aparata je održavanje adekvatne hidratacije rožnice i konjunktive, ali i osiguravanje ravnoteže između proizvodnje i oticanja suza (Örge i Boente, 2014). Suzni aparat dijeli se na sekretorni i ekskretorni dio.

Sekretorni dio čine glavna suzna žlijezda (lat. *glandula lacrimalis*), njenih interkaliranih 6-12 izvodnih kanalića i akcesorne Krauseove i Wolfringove žlijezde. Suzna žlijezda je tubulo-alveolarna egzokrina žlijezda smještena u gornjem vanjskom kvadrantu orbite. Nastala iz epitelne stanice vanjske i gornje konjunktive, a smještena u fosi suzne žlijezde frontalne kosti. Dva režnja, suzni i orbitalni, anatomski su odvojeni aponeurozom mišića podizača gornjeg kapka, sa palpebralnim režnjem smještenim distalnije, zbog čega se palpebralni režanj često može vizualizirati s verzijom gornjeg kapka (Örge i Boente, 2014). Glavna suzna žlijezda luči 90% vodenog sloja suznog filma, a njenih 6-12 interkaliranih izvodnih kanalića otvaraju se u gornjem forniksu. Iritacija površine oka, kao i mehanički, svjetlosni, toplinski i zvučni podražaji dovode do sekrecije suza (Laškarin, 2019). Iako suzna žlijezda prima i parasimpatičku i simpatičku inervaciju, lučenje suza je u velikoj mjeri djelovanje parasimpatikusa (Ellis, 2003). Parasimpatičku inervaciju dobiva od sekretorne jezgre facijalnog živca dok je simpatička inervacija od ganglion acervicales superiusa i to preko periarterijskog spleta (Krmptić-Nemanić i Marušić, 2007). Krauseove i Wolfringove žlijezde smještene su duboko u gornjem forniksu i na vanjskom rubu tarzalne konjunktive, luče 10% vodenog sloja suznog filma (Örge i Boente, 2014).

Ekskretorni dio čine suzne točke (lat. *Puncta lacrimalia*), suzni kanalikuli, zajednički suzni kanalikul, suzna vrećica (lat. *Saccus lacrimalis*) i nazolakrimalni duktus (lat. *Ductus nasolacrimalis*). Suzne točkice su otvori promjera 0,3 mm udaljeni 6 - 6,5 mm od medijalnog očnog ugla na rubovima gornjeg i donjeg kapka. Svaka od njih se nalazi na vrhu povišenog humka papillelacrimalis. Relativno su avaskularne u usporedbi s okolnim tkivom, što im daje blijedi izgled koji se dodatno naglašava kad se kapak povuče prema lateralno. Rubovi točkica su ojačani prstenom vezivnog tkiva. Taočkasti otvor se širi u ampulu, koja je 2 mm visine i usmjerena okomito na rub kapka, prije nego što napravi oštar zaokret prema suznom kanaliću. Početni dijelovi suznih kanalića usmjereni su oko 2 mm okomito nakon čega pod uglom od 90° nastavljaju svoj tok prema medijalno u dužini koja varira od 6 mm do 10 mm (Laškarin, 2019). Kod 90-94% pojedinaca, gornji i donji kanalić se prije ulaska u nazolakrimalnu vrećicu spajaju u zajednički suzni kanal (Chastain i Sindwani, 2006). On je obično dug između 2 mm i 5 mm i ulazi u suznu vrećicu pod ostrim uglom. Rosenmuller zalistak, predstavlja mukozni režanj koji

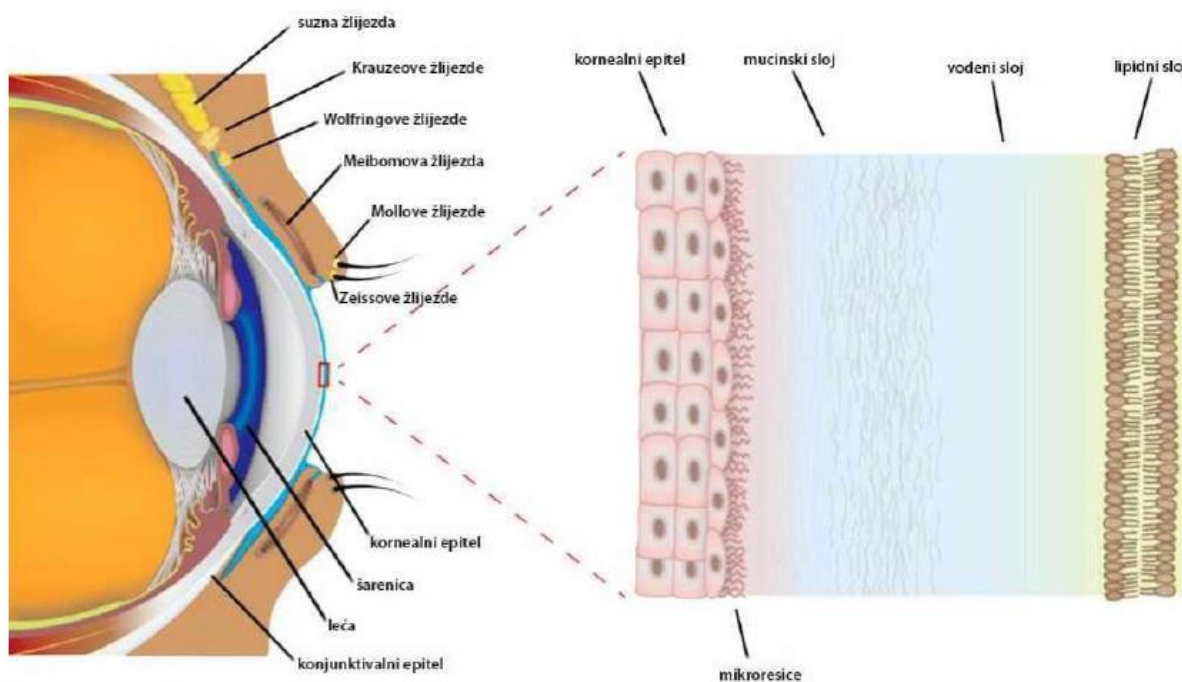
odvaja zajednički kanalikulus od suzne vrećice, sprječava refluks suza natrag u kanalikulus, dakle on osigurava jednosmjerni protok suza (Örge i Boente, 2014; Chastain i Sindwani, 2006). Suzna vrećica smještena je u prednjoj trećini orbite u suznoj jami omeđena prednjim i stražnjim suznim grebenom. Medijalni zid suzne jame se sastoji od suzne kosti straga i frontalnog nastavka maksile sprijeda. Dužina suzne vrećice iznosi oko 12,5 mm (6-14 mm), promjer 2,5 mm (1-4 mm), a njezin volumen je 0,1 ml. Sa prednje i stražnje strane suznu vrećicu obuhvaćaju površinska i duboka glava medijalnog ligamenta kapka. Površinska glava hvata se na prednji suzni greben, dok se duboka glava (Hornerov mišić) hvata na stražnji suzni greben. Iz suzne vrećice otvara se nazolakrimalni kanal. Nazolakrimalni kanal sastoji se od 12 mm dugog gornjeg intraosealnog dijela i 5 mm dugog donjeg membranskog dijela. Koštani nazolakrimalni kanal ima promjer približno 1 mm. Unutrašnji dio putuje posterolateralno unutar maksilarne kosti, dok membranski dio teče unutar nazalne sluznice i na kraju se otvara u donji nosni hodnik. Sluznica nazolakrimalnog kanala izlazi na bočnoj strani zida otvora nazolakrimalnoga kanala u donji nosni hodnik i čini valvulu Hasneri (Laškarin, 2019). Dakle, kanal se prazni u donji nosni hodnik, sa pravilnim usmjerenim tijekom koji je reguliran Hasnerovim ventilom. Hasnerov ventil koji predstavlja mukozni režanj koji odvaja nazolakrimalni kanal od nosne šupljine. Suze se slijevaju u nos i to je razlog curenja nosa tijekom plakanja (Örge i Boente, 2014). Nazolakrimalni kanali prikupljaju suzu sa površine oka i prenose je u nosnu šupljinu, dok sve druge strukture doprinose formiranju preokularnog suznog filma rožnice. Suzni film služi za zaštitu i podmazivanje površine oka, omogućava zaštitu rožnice i jasnoću vida (Paulsen, 2007).

Manje je poznato da epitel suzne vrećice i nazolakrimalnog kanala ima i funkcije (1) izlučivanja antimikrobnih tvari (lizozim, laktoferin, sekretorna fosfolipaza A2, baktericidni protein koji povećava propusnost, heparin vezujući proteini, površinski aktivni proteini), (2) lučenja mucina, (3) izlučivanje TFF peptida (TFF1, TFF3), (4) proizvodnje lipida i (5) apsorpciju komponenti suza. Peptidi TFF (eng. *Trefoil factor family*) i mucini olakšavaju protok suza (Paulsen, 2007). Suze se šire po površini rožnice treptajima kapaka. Normalna anatomija rubova kapaka ključna je za pravilan tok suznog filma prema ekskretornim dijelovima suznog sustava. Najvažniji mehanizam odvođenja suza je suzna pumpa stimulirana kontrakcijom kružnog mišića oka (*lat. orbicularis oculi*). Suzna pumpa se aktivira kada pretarzalni i preseptalni dio m. orbicularis oculi zatvori kapke. Zatvaranjem oka, suze koje se nakupljaju u palpebralnoj fisuri usmjeravaju se prema suznom jezeru (jamica u medijalnom očnom uglu gdje se skupljaju suze). U suzno jezero bivaju uronjene suzne tačkice uslijed kontrakcije jednog dijela vlakana palpebralnog dijela mišića orbicularis oculi. Ta vlakna, smještena u zidu suznih kanalića, uzrokuju njihovo

skraćanje, što potiče pumpanje suza prema suznoj vrećici. Suzna vrećica se kao rezultat kontrakcije Hornerovog mišića, širi kada su kapci zatvoreni i time stvara usisnu silu za suze. Kada se kapci otvore, lumen vrećice se sužava u negativni pritisak i usisava suze do nazolakrimalnog kanala. (Laškarin, 2019). Paulsen (2007) dodaje da produkti epitelne sekrecije suzne kesice i nazolakrimalnog kanala, te okolno kavernozno tkivo i raspored vlakana vezivnog tkiva igraju najvažniju ulogu za dreniranje suza iz suzne vrećice u donji nosni hodnik.

Suzni film debljine je približno 3  $\mu\text{m}$ , a njegov sastav je u vrlo dinamičkom toku, čiji specifični sadržaj varira ovisno o okolini i tjelesnim uvjetima (Johnson i Murphy, 2004; Yazdani i sur., 2019). Ima višestruke uloge kao što je održavanje udobnosti, sprječavanje infekcije, potiskivanje upale, zacijeljivanje traumatske i kirurške ozljede, uklanjanje onečišćenja i održavanje vida visokog kvaliteta (Pflugfelder i Stern, 2020). Sastoji se iz tri sloja prikazanih na **slici 2**:

1. Površinski, lipidni sloj suznog filma koji služi za smanjivanje isparavanja vodenog sloja pri otvorenom oku. Luče ga primarno meibomove žlijezde (modificirane lojne žlijezde) u rubovima kapaka, a manja količina izluči se od strane Moll-ovih (modificirane apokrine, sudorne) i Zeiss-ovih (modificirane lojne) žlijezde, smještene na gornjim i donjim kapcima (Kopacz i sur., 2020).
2. Središnji, vodeni sloj koji podmazuje očnu površinu, ali sadrži i brojne elektrolite, proteine, faktore rasta, vitamine, antimikrobna sredstva, citokine, imunoglobuline, i hormone. Čini 90% volumena suznog filma. Ovi sastojci služe za ishranu i zaštitu površine oka. Luče ga glavne suzne žlijezde i Krauzeove i Wolfringove žlijezde (akcesorne suzne žlezde) koje se nalaze u konjuktivi gornjeg kapka i gornjem konjunktivalnom forniksiju (Kopacz i sur, 2020; Öрге i Boente, 2014).
3. Unutarnji, mucinski sloj koji ima funkciju hidratacije i oblaganja rožnice. Proizvodi ga konjunktivalni epitel i epitel rožnice, suzna žlijezda i konjunktivalne peharaste stanice. Mucinski sloj suznog filma sastavljene od vode i glikoproteinamucina koji održavaju funkciju barijere, hidrataciju i vlaženje hidrofobnog površinskog epitela staničnih membrana i smanjuje trenje od treptanja (Pflugfelder i Stern, 2020).



**Slika 2** Slojevi suznog filma i izvori njegovog lučenja (Hodžić i sur., 2024a)

Suzni film je kritična komponenta dioptrijskog aparata oka. Zajedno sa prednjom površinom rožnice čini oko 80% refraktivne moći oka (Rolando i Zierhut, 2001). Promjene u glatkoći površine rožnice smanjenjuju kontrastnu senzitivnost i povećavaju optičke aberacije koje degradiraju kvalitetu slike na retini u očima s nestabilnošću suznog filma, što ističe funkciju suznog filma u održavanju visoke kvalitete vida (Rieger, 1992). Pogoršanje optičke kvalitete oka zabilježeno je u osoba sa suhim okom (Monte-Mico i sur., 2010), kao i povećanje iregularnog astigmatizma i aberacija visokog reda (Koh i sur., 2018). Primjena terapije poboljšava optičku kvalitetu već nakon dva tjedna tretmana (Gao i sur., 2021).

### 2.2.2. Patofiziologija, etiologija i čimbenici rizika za suho oko

Prema izvješću TFOS DEWS II (eng. *Tear film and Ocular Surface Society, International Dry Eye Workshop*) iz 2017. godine, definicija suhog oka glasi “Suho oko je multifaktorijalna bolest površine oka koju karakterizira gubitak homeostaze suznog filma praćen očnim simptomima, a u kojima glavnu etiološku ulogu igra nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost, upala i oštećenja površine oka te neurosenzorne abnormalnosti“ (Craig i sur., 2017).

Klinički pojam suho oko danas se sve više napušta, s obzirom da etiologija smetnji koje se pod tim pojmom podrazumijevaju nije samo u nedostatku količine suza, a naglasak se sve više



premješta sa deficita količine suza kao uzroka bolesti, na disfunkciju suznog filma kao glavnog razloga bolesti (Bakija, 2021). Svaki tip suhog oka dolazi u konačni zajednički stadij u kojem hiperosmolarnost suza i lanac upalnih događaja stvaraju začarani krug koji održava DED. Stoga bi, prema ovom pristupu, svaka etiologija DED-a imala jednu ili više ulaznih točaka u navedeni začarani krug (Baudouin i sur., 2016).

Hiperosmolarnost suza stimulira kaskadu događaja u epitelnim stanicama površine oka, uključujući mitogen aktivirani protein (MAP) kinaze i nuklearni faktor kappa B (NF $\kappa$ B) signalne putove i stvaranje upalnih citokina (IL-1); faktor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i proteaze, kao što je matriks metaloproteinaza-9 (MMP-9). Oni aktiviraju i regrutiraju upalne stanice na površinu oka, koje postaju dodatni izvor upalnih medijatora. Takvi medijatori, djelujući na samu hiperosmolarnost suza, dovode do smanjene ekspresije mucina glikokaliksa, do apoptoze površinskih epitelnih stanica te do gubitka peharastih stanica. Hiperosmolarnost također uzrokuje smrt epitelnih stanica rožnice putem neapoptotskih procesa. Gubitak peharastih stanica značajka je svakog oblika DED, što se odražava smanjenim razinama mucina MUC5AC u suzama. Promijenjena ekspresija glikokaliks mucina vjerojatna je osnova za bojenje površine oka kod DED-a i ugrožavanje vlaženja površine oka što dovodi do ranog pucanja suznog filma. Ovo pojačava ili pokreće hiperosmolarnost površine oka, zapravo dovršava začarani krug i uspostavlja mehanizam koji održava bolest. Baudouin i sur. (2016) naglasili su da začarani krug nudi ulazne tačke za bilo koji uzrok DED stoga hiperosmolarnost suza ne mora biti početna tačka. Iz toga razloga lanac događaja koji dovodi do nestabilnosti suznog filma može biti pokrenut s nekoliko različitih poremećaja, uključujući, ali ne ograničavajući se na, upalu površine oka zbog alergijske bolesti oka, toksičnost lokalnog konzervansa i gubitka peharastih stanica konjunktive ili zbog promijenjene ekspresije mucina usljed kseroftalmije (Bron i sur., 2017).

Nestabilnost suznog filma može biti inicirana bez prethodne pojave hiperosmolarnosti suza, zbog stanja koja utječu na površinu oka, uključujući kseroftalmiju, alergiju oka, lokalnu upotrebu konzervansa i nošenje kontaktnih leća. U ovom slučaju, rano pucanje suznog filma primarna je osnova za hiperosmolarnost suznog filma koja se isprva javlja lokalno na mjestu pucanja i postaje sve ozbiljnija, da bi se u nekom trenutku mogla otkriti u uzorcima suznog meniskusa. Ovo predstavlja oblik hiperevaporativnog suhog oka povezanog s površinom oka. U hiperevaporativnom suhom oku povezanom s disfunkcijom Meibomovih žlijezda (MGD) hiperosmolarnost suza rezultat je nedostatka lipidnog sloja suznog filma.

Kod hiposekrecijskog oblika početak ranog prekida suznog filma tijekom razvoja bolesti može dodati element isparavanja suhom oku. Postoje različiti uzroci hiposekrecije suza. Može biti

posljedica blokiranja senzornog pokretanja suzne žlijezde koja je neophodna za održavanje osmolarnehomeostaze. Bilateralna lokalna anestezija može uzrokovati smanjenje lučenja suza i brzine treptanja. Suho oko zbog takvog refleksnog bloka može biti uzrokovano kroničnom zloupotrebom lokalnih anestetika, oštećenjem trigeminalnog živca i refrakcijskom hirurgijom uključujući LASIK operaciju. Isporuka vodene komponente u suznu vrećicu također se može smanjiti zbog opstrukcije suznih kanala, što se može pojaviti u bilo kojem obliku ožiljavanja konjunktive, kao što su trahom, multififormni eritem, bolest presatka protiv domaćina i kemijske opekotine. Mnogi sistemski lijekovi kao što su antihistaminici, beta-blokatori, antispazmodici, diuretici i neki psihotropni lijekovi, uzrokuju smanjenje sekrecije suza i čimbenici su rizika za DED.

**Tablica 3** Etiološki čimbenici uključeni u patofiziologiju sindroma suhog oka  
(prema Huang i sur., 2022; Conforti i sur., 2021; Lai i sur., 2023)

UNUTARNJI	VANJSKI
Autoimune bolesti: Sjögren sindrom, Gravesova oftalmopatija, multipla skleroza, reumatoidni artritis	Okolišni čimbenici: anorganska prašina, prljavština, čestice čađi, alergeni, plinoviti zagađivači, jak vjetar, niska vlažnost, visoka temperatura okoliša, općenito suhi klimatski uvjeti
Hormonalni disbalans zbog sniženih vrijednosti androgena	Ponašanja i navike: pušenje konvencionalnih nikotinskih cigareta, električnih cigareta, dugotrajno korištenje ekrana
Sistemske bolesti poput dijabetesa mellitus tip 1 i tip 2, kseroftalmija	Nošenje kontaktnih leća, posebice dugotrajno
Nasljedne bolesti: Riley-Day sindrom	Operacije oka, posebno LASIK, PRK i SMILE
Oštećenje živaca koji inerviraju glavnu suznu žlijezdu, Meibomove žlijezde i peharaste stanice u konjunktivi	
Disbioza crijeva: na razini osi crijeva-površina oka-suzna žlijezda	

Lijekovi protiv glaukoma pilokarpin i timolol također imaju izravne učinke na epitelne stanice meibomovih žlijezde što može utjecati na njihovu morfologiju, preživljavanje i/ili proliferativni kapacitet, te moguće promicati MGD. U zapadnom svijetu najčešći uzrok hiposekrecije je upalna infiltracija suzne žlijezde, koja se u najtežem obliku javlja kod autoimunih poremećaja kao što je Sjögrenov sindrom suhog oka i, sa manje teškim oblikom, kod ne-Sjögrenovog suhog

oka. Upala uzrokuje disfunkciju i/ili uništenje epitelnih stanica acinusa i duktusa i potencijalno reverzibilni neurosekretorni blok. Blok receptora također može biti uzrokovan cirkulirajućim antitijelima na muskarinske, M3 receptore. Upali pogoduje niska razina androgena u tkivu. Ozljeda epitela i defektni glikokaliks, gubitak volumena suza i mucina peharastih stanica dovode do povećanog oštećenja uslijed trenja i simptoma povezanih s trenjem. Hiperosmolarnost suza i ozljeda epitela uzrokovana DED-om stimulira nervne završetke rožnice, što dovodi do simptoma nelagode, povećane stope treptanja i, potencijalno, kompenzacijskog refleksnog povećanja lučenja suza, što se označava kao paradoksalno suzenje. Ova kompenzacijska sekrecija važi za hiperevaporativni oblik, budući da je funkcija suzne žlijezde potencijalno normalna (Bron i sur., 2017).

Etiološki čimbenici za DED se mogu podijeliti na unutarnje i vanjske (**Tablica 3**). Osim toga, nastanku DED-a pogoduju i viša starosna dob (većina ljudi starijih od 65 godina osjeti neke simptome suhog oka), ženski spol (zbog promjena uzrokovanih hormonima, upotrebom oralnih kontraceptiva ili u vrijeme menopauze), određeni lijekovi (antihistaminici, dekonjestivi, antihipertenzivi i antidepresivi) te neredovito treptanje (usljed dugog gledanja u ekrane) (Bakija, 2021).

### 2.2.3. Dijagnoza suhog oka

Dijagnoza bolesti površine oka temelji se na simptomima i anamnezi koja bi trebala uključivati pitanja o lokalnim i sistemskim lijekovima koji se koriste i mogućoj izloženosti čimbenicima rizika. Dijagnoza suhog oka postavlja se na temelju upitnika o subjektivnim simptomima i evidentiranju znakova bolesti objektivnim testovima (Behrens i sur., 2006; Tavares i sur., 2010). Ukratko, dijagnoza DED-a postavlja se subjektivnom procjenom simptoma od strane oboljeloga i objektivnim mjerenjima od strane kliničara.

Iako odnos između simptoma i znakova DED-a nije linearan i varira između pojedinaca pa do vrste DED-a (Begley i sur., 2003) sposobnost tačne kvantifikacije simptoma koji ukazuju na stanje površine oka važan je alat za probir koji može pomoći u utvrđivanju potrebe za dodatnom kliničkom procjenom DED-a. Također, mjerenja simptoma ključna su za praćenje napredovanja stanja i terapijskog odgovora i sa tim u vezi vrlo su slična kliničkim znakovima DED-a. Stoga se preporučuje da se validirani upitnik o simptomima primijeni na samom početku kliničke evaluacije oboljeloga na suho oko (Wolffsohn i sur., 2017).

### 2.2.3.1 Subjektivne metode u dijagnozi suhog oka

Anketni upitnici spadaju u subjektivne metode u dijagnozi DED-a. Ovi instrumenti mjere ili nelagodu na površini oka ili simptome vida povezane s DED-om, utjecaj DED-a na svakodnevne funkcije ili kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Neki od najčešće korištenih alata su (Stapleton i sur., 2017):

- indeks bolesti površine oka – OSDI upitnik (eng. *Ocular Surface Disease Index*) koji se najčešće koristi za klinička ispitivanja DED-a a mjeri učestalost simptoma, okidače iz okoline i kvalitetu života povezanu s vidom (Wolffsohn i sur., 2017);
- upitnik za suho oko – DEQ upitnik (eng. *Dry Eye Questionnaire*);
- upitnik 5 stavki za suho oko – DEQ-5 (eng. *5-Item Dry Eye Questionnaire*);
- upitnik kvalitete života povezan sa suhim okom- (DEQS) (eng. *Dry Eye-Related Quality-of-Life Score*);
- indeks udobnosti oka – OCI upitnik (eng. *Ocular Comfort Index*);
- procjena simptoma kod suhog oka – SANDE upitnik (eng. *Symptom Assessment In Dry Eye*) te
- utjecaj suhog oka u svakodnevnom životu – IDEEL upitnik (eng. *Impact of Dry Eye in Everyday Life*).

### 2.2.3.2 Objektivne metode u dijagnozi suhog oka

Mogu se podijeliti u nekoliko skupina u ovisnosti koji dio suznog filma se ispituje pa se razlikuju testovi koji mjere (Wolffsohn i sur., 2017):

- stabilnost suznog filma: vrijeme pucanja suznog filma – TBUT (eng. *Tear breakup time*), FBUT (eng. *Fluorescein breakup time*), NIBUT (eng. *Non-invasive Tear breakup time*), mjerenje osmolarnosti (pomoću posebnog instrumenta koji se naziva osmometar).
- volumen suznog filma: meniskometrija (mjerenja visine suznog meniskusa na donjem kapku), Schirmerov test (mjerenje količine suza na test trakici).
- oštećenje površine oka: bojenje površine oka, impresivna citologija (za procjenu peharastih stanica), mjerenje konjuktivalnih nabora paralelnih sa kapkom (eng. *Lid-parallel conjunctival folds*, LIPCOF), mjerenje senzitivnosti površine oka.
- inflamaciju površine oka: određivanje konjunktivalne hiperemije, određivanje matriksmetaloproteinaza (MMPs), citokina.
- pregled kapaka: radi evidencije blefaritisa, meibomiografija.

Schirmer test daje uvid u količinu suza, dok TBUT daje uvid u kvalitet suza. Iako ne postoji zlatni standard za dijagnozu suhog oka, spomenuti testovi su dva najčešće korištena testa za ispitivanje sindroma suhog oka (Bakija, 2021), a opisani su u nastavku rada.

Tradicionalni pristup klasifikaciji DED-a zahtijeva da osobe s DED-om zadovolje sve kriterije unutar niza osjetljivih pragova, to su: OSDI  $\geq$  13, Schirmer  $<$  10 mm/5 min, TBUT  $<$  10 s, i pozitivno bojenje površine oka, dok za osobe bez dijagnoze DED-a važe sljedeće kriteriji: OSDI  $<$  7, Schirmer  $\geq$  10 mm/5 min, TBUT  $\geq$  10 s, i negativno bojenje površine oka (Sambursky i sur., 2013). Ovaj pristup isključuje velik broj oboljelih s DED-om, budući da znakovi i simptomi nisu često nisu u korelaciji (Nichols i sur., 2004; Fuentes-Paes i sur., 2001; Begley i sur., 2003; Sullivan i sur., 2014). Na primjer, uobičajeno je susresti oboljeloga s visokom razinom simptoma, a ipak nedostatkom dokaza o bojenju površine oka. Slično, oboljeli mogu biti asimptomatski, ali objektivnim mjerenjem dokažu se začepljene Meibomove žlijezde, kratko vrijeme pucanja suznog filma i visoku osmolarnost (Sullivan i sur., 2014).

### 2.2.4. Podjela i simptomi suhog oka

Osnovna podjela suhog oka je na tzv. **hiposekrecijsko** uslijed deficita suza te na tzv. **evaporacijsko** koje se javlja uslijed prekomjerne evaporacije suza, iako je prikladniji naziv **hiperevaporacijsko** suho oko jer se evaporacija suza dešava u normalnim uslovima (McCulley i sur., 2003). Nadalje, hiposekrecijsko suho oko može biti povezano sa Sjögrenovim sindromom i suho oko s ne-Sjögrenovim sindromom. Sjögrenov sindrom je autoimuna bolest u kojoj su suzne žlijezde i žlijezde slinovnice kao i drugi organi zahvaćeni autoimunim procesom. Obratno, ne-Sjögrenov sindrom je oblik suhog oka s nedostatkom suza zbog lakrimalne disfunkcije u kojemu je isključeno sistemsko autoimuno obilježje Sjögrenovog sindroma. Najčešći je oblik suho oko povezano s dobi (Nakamura i sur., 2006).

Hiperevaporativno suho oko puno je češći oblik od hiposekrecijskog. U nekim slučajevima jedan oblik može se pojaviti bez drugoga, međutim, kako bolest napreduje vjerojatnije je da će smanjenje ili nedostatak obje komponente postati klinički očit. Nedostatak vodene komponente uključuje stanja koja utječu na suzne žlijezde, dok se smatra da se hiperevaporativno suho oko javlja sa stanjima koja utječu na kapak (npr. MGD i abnormalnosti treptanja) ili površinu oka (npr. povezano s nedostatkom mucina ili nošenjem kontaktnih leća) (Craig i sur., 2017).

Oko 10% oboljelih sa suhim okom ima poremećaj samo u sekreciji suza (hiposekrecijsko suho oko). Poremećaji hiperevaporacije, uglavnom uzrokovani disfunkcijom meibomovih žlijezda, i mješoviti hiperevaporativni/hiposekrecijski oblici čine više od 80% slučajeva (Messmer i sur., 2015).

Pored podjele suhog oka na osnovu predominantno etioloških faktora, koja je svakako najvažnija podjela, razlikujemo još nekoliko važnih entiteta (Craig i sur., 2017):

1. Simptomi bez znakova: predkliničko stanje suhog oka. U prisustvu simptoma koji su u skladu s DED-om, ali u nedostatku kliničkih znakova, osobito kada su simptomi povremeni, mogu ukazivati na predkliničko stanje suhog oka ili scenarij pojavljivanja epizodnog suhog oka. Predlaže se stalna procjena razvoja znakova i kontrola simptoma kroz edukaciju i prevenciju. Potrebne su studije koje procjenjuju prirodnu povijest kratkoročnih i dugoročnih preventivnih napora u ovoj skupini oboljelih (Stapleton i sur., 2017).
2. Znakovi bez simptoma: smanjena osjetljivost rožnice. Oboljeli koji imaju pozitivne znakove za DED, ali ne prijavljuju simptome nelagode, treba razmotriti uključanje terapije za suho oko. Oštećenje kornealnog živca kao posljedica dugotrajnog DED-a poznati je fenomen, a smanjena osjetljivost rožnice može prikriti osjećaj nelagode. Postoje i drugi oblici bolesti rožnice, gdje je osjet rožnice smanjen, također ih treba liječiti u skladu sa stanjem (Gomes i sur., 2017).
3. Znakovi bez simptoma: sklonost suhom oku.

Promjene površine oka u odsutnosti prisutnih simptoma mogu se uočiti tijekom preoperativnog pregleda za kataraktu ili refraktivnu kirurgiju, na primjer, označavaju ranu bolest koja bi oboljelog mogla izložiti riziku od razvoja simptomatskog DED-a, nakon kirurškog zahvata (Gomez i sur., 2017), zbog čega treba razmotriti preventivno liječenje. Također, postoji asimptomatski MGD s prevalencijom dvostruko većom od simptomatskog MGD-a u populaciji bijele rase dokazano u studiji u Španjolskoj (Viso i sur., 2012). U Japanu je nekoliko godina kasnije provedena ista studija sa istim kriterijima za dijagnozu MGD, gdje je potvrđena još veća prevalencija nesimptomatskog MGD, u odnosu na simptomatski MGD (Amano i Inoue, 2017). Često se pogrešno pretpostavlja da su simptomi suhoće oka glavna karakteristika ove bolesti, ali nažalost ne odgovaraju uvijek rezultatima dijagnostičkih pretraga osim u teškim slučajevima. Simptomi koje oboljeli opisuju isti su kao kod drugih poremećaja površine oka, naprimjer osjećaj pijeska u oku, osjećaj stranog tijela i smetnje vida. Vidne tegobe vrlo su rasprostranjene među oboljelima sa suhim očima i obično se opisuju kao zamagljen vid koji se

privremeno razbistri treptanjem (Kaštelan i sur., 2013). Smanjenje kvalitete vidne oštine nastaje zbog iregularnog astigmatizma i hromatskih aberacija visokog reda (Koh i sur., 2018). Sveukupno gledano, simptomi suhog oka su peckanje, suzenje, svrbež, osjetljivost na svjetlost, osjećaj stranog tijela u oku te zamagljen vid (Bron i sur., 2017). S duljinom trajanja simptoma, dolazi do njihovog pogoršanja što se negativno očituje na kvalitetu života općenito kao i kvalitetu života povezanu svidom (Kaštelan i sur., 2013). Odgođena dijagnoza DED-a (više od godinu dana) u 43% oboljelih negativno utječe na kvalitetu života (Boboridis i sur., 2023; Johnson i Murphy, 2004). Uznapredovali slučajevi mogu dovesti do oštećenja prednje površine oka, dovodeći do ozbiljne promjene vidne oštine, što produbljuje negativan učinak na produktivnost rada i ukupnu kvalitetu života (Hodžić i sur., 2024a).

### 2.2.5. Epidemiologija suhog oka

Smatra se da sindrom suhog oka pogađa 10% odraslih u dobi od 30–60 godina i 15% odraslih starijih od 65 godina te je češći kod žena (Yazdani i sur., 2001). Noviji podaci ukazuju da se globalna prevalencija kreće od 5% do čak 50% (Stapleton i sur., 2017; Craig i sur., 2017), dok je samo 2,7% mlađih odraslih u dobi između 18 i 45 godina iskusilo sindrom suhog oka (Farrand i sur., 2017). Globalna prevalencija bolesti suhog oka procijenjena je na 11,59% na osnovu meta-analize koja je obuhvatila period od 1997. do 2021. godine (Papas, 2021). Za simptomatsku bolest procjena je bila 9,1%; najniža u Sjevernoj Americi 4,6%, a najveća u Africi, 47,9%. Za znakove bolesti, prevalencija je bila 35,2% i ponovno je Sjeverna Amerika imala najnižu prevalencu od 3,5%, a istočna Azija najveću od 42,8% (Papas, 2021). Ono što je zajedničko za većinu provedenih studija jeste da se incidenca bolesti povećava sa starenjem i u korist ženskog roda.

### 2.2.6. Tretman i komplikacije neliječenog suhog oka

Najvažniji ciljevi liječenja poremećaja površine oka uključuju ublažavanje simptoma, poboljšanje oštine vida i kvalitete života, zatim obnovu površine oka i suznog filma te ispravljanje osnovnih defekata (Bakija, 2021). Prema preporukama DWES iz 2007 godine terapija DED-a ovisi od uznapredovalosti bolesti, koja je podijeljena u 4 stadija (Jackson, 2009; DWES, 2007a):

- Stadij 1 (osjećaj suhoće, peckanja): zahtijeva edukacija i izmjene okoliša/dijete, eliminacija štetnih sistemskih lijekova, korištenje konzerviranih umjetnih suza, gelova, masti i terapija kapaka.
- Stadij 2 (svrbež, bol, fotofobija): zahtijeva korištenje nadomjesne terapije umjetnih suza bez konzervansa, protuupalna sredstva (lokalni kortikosteroidi, lokalni ciklosporin A, lokalne ili sistemske omega-3 masne kiseline), tetraciklini (za meibomianitis ili rosaceu), punktalni čepovi (nakon što je upala stavljena pod kontrolu), sekretagogi i naočale s vlažnom komorom, IPL (eng. *Intense Pulse Light*) za tretman MGD (Barbosa Ribeiro i sur., 2022).
- Stadij 3 (crvene oči, osjećaj stranog tijela, bol, zamagljen vid): preporučuje primjena autolognog seruma ili seruma iz pupkovine, promjena kontaktne leće, ili trajna punktalna okluzija.
- Stadij 4 (blefarospazam, rizik od perforacije rožnice): propisivanje sistemskih protuupalnih lijekova i hirurški zahvat (operacija kapaka, tarzorafija, presađivanje sluznice, transpozicija kanala žlijezde slinovnice, transplantacija amnionske membrane).

Tsubota i sur. (2017) predložili su da kliničar prvo odredi o kojem se tipu suhog oka radi, a da potom uključi odgovarajuću terapiju i predloži intervencije. Ukoliko je prisutna disfunkcija meibomovih žlijezda (MGD), liječenje treba biti usmjereno na Meibomovove žlijezde kao što je naprimjer higijena kapaka, masaža i zagrijavanje kapaka, i ekspresija sadržaja meibovih žlijezda. MGD može postojati kao izolirana, ali uglavnom je vezana za DED. Kada se DED i MGD pojave kao komorbiditeti, TBUT se značajno skraćuje, što ukazuje na povećanu ozbiljnost bolesti (Vu i sur., 2018).

Ako je vodeni sloj abnormalan, mogu se primijeniti umjetne suze u obliku kapi i sekretagogi. Osim toga, punktalni čepići učinkoviti su u svrhu smanjenja učestalosti ukapavanja kapi ili u slučaju ozbiljnog nedostatka vodenog sloja. Sekretagogi mucina nalaze se u oružju liječenja za poboljšanje membranski vezanog mucina i sekretornih mucina. Osim toga, tretmani usmjereni na epitel uključuju ukapavanje autolognog seruma. Suho oko uzrokuje upalu površine oka zbog oštećenja površine oka, što može rezultirati posljedicom nestabilnosti suznog fima, imunosupresivi i niske doze steroidnih kapi za oči također se predlažu kao protuupalni lijekovi (Tsubota i sur., 2017).

Budući da suze štite površinu oka od infekcije zbog svojih antimikrobnih sastavnica (McDermott, 2013), u teškim slučajevima neliječenog DED-a, povezana upala može oštetiti



konjunktivu i rožnicu s povećanim rizikom od infekcije oka. Srećom, većina slučajeva konjunktivitisa povezanog sa suhim očima je blaga i ne zahtijeva poseban tretman. Ako upala ipak postane teška i kronična, potrebno je primijeniti pravodobnu i odgovarajuću terapiju prije oštećenja površine rožnice kako ne bi došlo do nepopravljivih ulceracija ili ožiljaka (Kaštelan i sur., 2013). Ove komplikacije mogu uzrokovati teže simptome kao što su ekstremna osjetljivost na svjetlo, bol, crvene oči i gubitak vida (Kaštelan i sur., 2013).

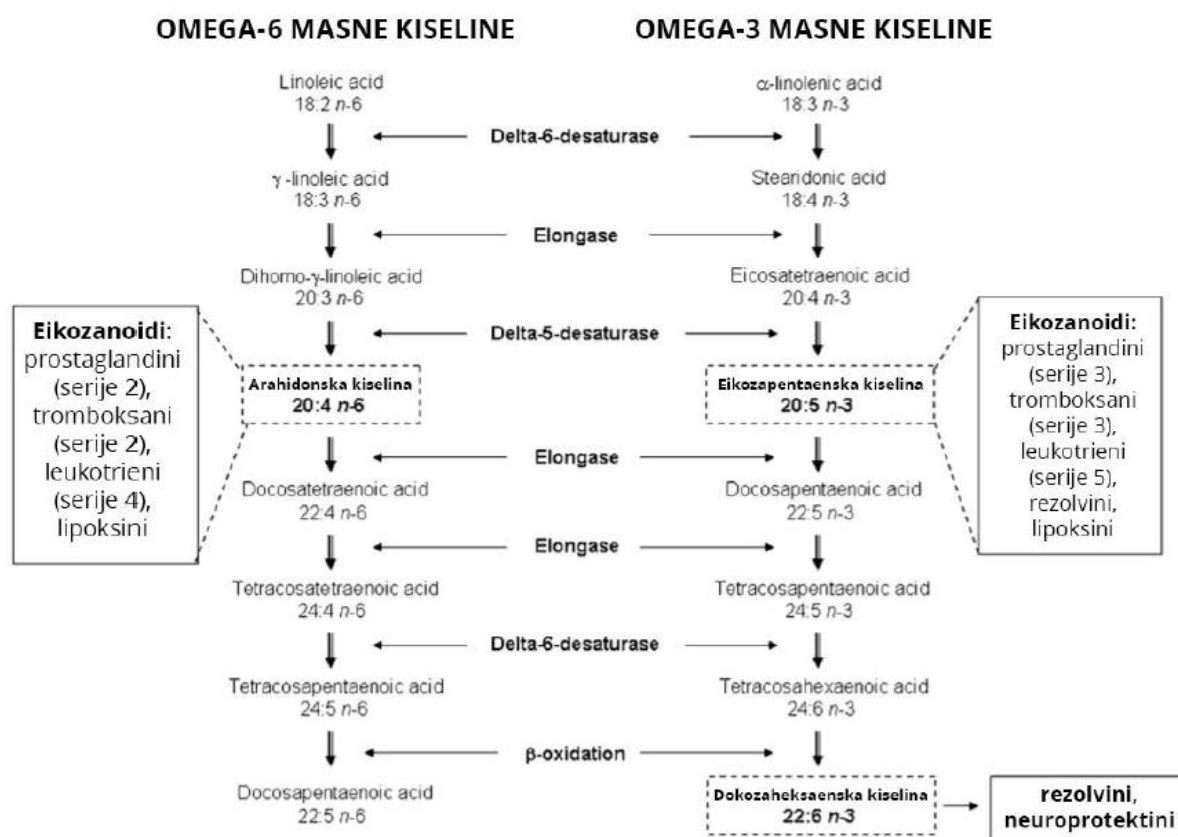
Studije su pokazale da se komplikacije DED-a u smislu erozija, ulceracija i „melting“ rožnice javljaju češće kod osoba koje istovremeno imaju sistemsku autoimunu bolest (Sura i McCallum, 2022; Bustamante-Arias i sur., 2022; Cao i sur., 2017).

## 2.3. OMEGA-3 MASNE KISELINE I SINDROM SUHOG OKA

### 2.3.1. Metabolizam i prehrambeni izvori omega-3 masnih kiselina

Kemijski gledano, masna kiselina se sastoji od skupina ugljikovodika i karboksilnih kiselina prema kojima se mogu razvrstati. Mogu se podijeliti na zasićene (spojene jednostrukim vezama) ili nezasićene (spojene sa dvije ili više dvostrukih veza) masne kiseline. Polinezasićene masne kiseline (eng. *Polyunsaturated fatty acids*, PUFA) spadaju u esencijalne masne kiseline jer se ne mogu sintetizirati u tijelu i moraju se unostiti hranom i/ili u obliku suplemenata (Castro-Castaneda i sur., 2022), a masne kiseline koje spadaju u omega-3 i omega-6 masne kiseline su (Kapoor i sur., 2021):

- 1)  $\alpha$ -linolenske kiseline (ALA), koja je prekursor eikozapentaenske kiseline (EPA), zatim se dalje metabolizira u dokozaheksaensku kiselinu (DHA), koje su članovi omega-3 masnih kiselina; i
- 2) linolna kiselina (LA), koja zajedno s arahidonskom kiselinom (ARA) spada u omega-6 masne kiseline.



**Slika 4** Metabolizam omega-3 i omega-6 masnih kiselina enzimima iz porodice elongaza i desaturaza (prema Wall i sur., 2010; Redruello-Requejo i sur., 2023)

Blagotvorni zdravstveni učinci pripisuju se omega-3 PUFA, tj. EPA i DHA (Kapoor i sur., 2021), ali i njihovim derivatima, poput resolvina i neuroprotektina (Arita i sur., 2005). Jedna od najvažnijih funkcija omega-3 masnih kiselina u ljudskom tijelu je njezino sudjelovanje u smanjenju upale kompetitivnom inhibicijom s ARA i važnim enzimima kao što su 5-lipoksigenaza i ciklooksigenaza (Castro-Castaneda i sur., 2022). Metabolizma omega-3 i omega-6 masnih kiselina prikazan je na **slici 4**.

ALA je koncentrirana u lanenom sjemenu i lanenom ulju, a može se naći i u morskim algama, chia sjemenkama, orasima i zelenom lisnatom povrću, kao što su špinat, grahorice i brokoli. EPA i DHA, bogato su sadržane u hladnovodnoj ribi, kao što su losos, haringa, skuša, sardina, tuna i inćuni (Barabino i sur., 2017; Pellegrini i sur., 2020). S obzirom da se ne mogu sintetizirati, moraju se unositi u obliku hrane ili dodataka prehrani, a izvori omega-3 masnih kiselina u hrani prikazani su u **tablici 4** (Hodžić i sur., 2024a). Bitno je naglasiti da se stopa konverzije ALA u EPA u ljudi procjenjuje na samo 5% do 8%, a stopa konverzije od EPA prema DHA je još niža (0,1% do 0,5%) (Jump, 2002). Stoga aktivni oblici omega-3 masnih kiselina, EPA i DHA, koje se nalaze u hrani životinjskog porijekla, osobito morskim izvorima, trebaju se nadoknađivati upravo iz tih izvora (**Tablica 4**).

**Tablica 4** Prehrambeni izvori omega-3 masnih kiselina u hrani (Hodžić, i sur., 2024a)

<b><math>\alpha</math>-linolenska kiselina</b>	<b>Eikozapentaenska i dokozaheksaenska kiselina</b>
Biljna ulja posebno laneno, sojino, orahovo, bučino	Haringe
Sjemenke, posebno lan, chia, konoplja	Losos
Repičino ulje	Sardine
Alge	Skuša
Orašasti plodovi, posebno orasi	Pastrva
Soja	Bakalar
Brokula	Ostrige, škampi, školjke
Grah	Brancin
	Tuna

Omega-3 masne kiseline imaju protuupalna djelovanja, dok omega-6 djeluju proupalno u organizmu. Smatra se da su ljudi evoluirali na prehrani s omjerom omega-6/omega-3 masnih kiselina od približno 1:1, međutim, trenutnu zapadnjačku prehranu karakteriziraju smanjeni unos omega-3 i povećan omjer omega-6/omega-3 masnih kiselina do 17:1 u korist omega-6 u prehrani. Kao posljedica toga, pokazalo se da prekomjerna količina omega-6 povećava sintezu

tromboksana A<sub>2</sub>, leukotriena B<sub>4</sub>, interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukina-6 i faktora nekroze tumora (TNF) (Simopoulos, 2002). Sve to može promovirati patogenezu različitih bolesti, kao što su rak, kardiovaskularni problemi, upalne i autoimune bolesti, dok povećani nivoi omega-3 i smanjen omjer unosa omega-6/omega-3 masnih kiselina može smanjiti patogenezu istih bolesti. Preporučeni unos omega-3 masnih kiselina u odnosu na omega-6 masne kiseline u prehrani iznosi 4:1 u korist omega-3, kako bi se spriječio razvoj bolesti povezanih sa upalom (Barabino i sur., 2017).

Kako je već spomenuto, cjelovitost i funkcija svih staničnih membrana ovise o PUFA, koje su ključni igrači u mnogim kroničnim stanjima današnjeg društva, od kardiovaskularnih bolesti do raka, kognicije, i neurodegeneracije (Hodžić i sur., 2024a). Imajući u vidu da je upala ključ patogeneze sindroma suhog oka, terapijski pristupi trebali biti fokusirani na prekidanje začaranog kruga koji potiče upalu površine oka (Lam i sur., 2009).

Omega-3 i omega-6 masne kiseline važni su u održavanju homeostaze površine oka (Pellegrini i sur., 2020). Mogu biti učinkovite za modulaciju upale u sindromu suhog oka, poboljšanju sastava lipidnog sloja suznog filma i suznog sekreta iz suzne žlijezde, te promicanju regeneracije nerava rožnice (Cortina i Bazan, 2011). Suplementacija sa EPA i DHA može utjecati na epitelne stanice Meibomovih žlijezda ljudi i ima protuupalni učinak inhibiranjem proizvodnje proinflammatoryh citokina, kao što su faktor nekroze tumora (TNF) - $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$  i IL (interleukin)-6, potom i smanjenje ekspresije gena ciklooksigenaze-2 i povećanje proizvodnje resolvina D1, protuupalnog medijatora dobivenog iz DHA, što je dokazano u *in vitro* studiji (Hampel i sur., 2015).

### 2.3.2. Sistemski učinci omega-3 masnih kiselina u sindromu suhog oka

Broj registriranih randomiziranih kliničkih ispitivanja na učinak omega-3 masnih kiselina u DED-u (prema pretraživanju provedenog u siječnju 2024. godine na ClinicalTrials.org registru) iznosi 34. Većina randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su analizirana u dostupnim sustavnim pregledima literature i/ili meta-analizama podupiru učinkovitost omega-3 masnih kiselina na simptome i progresiju DED-a (Hyon i Han, 2021; Giannaccare i sur., 2019; Downie i sur., 2019). Posebno se ističe posljednja meta-analiza studija provedenih od 2013. do 2023. godine koja je obuhvatila 19 randomiziranih kliničkih studija sa ukupno 4264 ispitanika sa različitim tipovima DED-a. Koliko je poznato, to je trenutno najopsežnija meta-analiza koja je ispitivala učinkovitost unosa omega-3 masnih kiselina u liječenju DED-a. Kako bi se održali

uvjeti kakvi su u stvarnom svijetu, analizirani su sindromi DED-a različite etiologije, uključujući sindrom vizualnog terminala, rozaceu i MGD, kao i utjecaj nošenja kontaktnih leća, LASIK-a i operacija katarakte (Wang i Ko, 2023). Rezultati govore u prilog poboljšanja simptoma DED-a, Schirmer testa, TBUT-a, osmolarnosti suznog filma i bojenja rožnice nakon suplementacije omega-3 masnim kiselinama, posebice sa visokim dozama, dugotrajnom terapijom i visokom razinom EPA-e (Wang i Ko, 2023).

Kod oboljelih sa DED-om, Walter i sur. (2015) otkrili su povišeni omjer omega-6/omega-3 masnih kiselina u lipidima suznog filma proporcionalno stupnju disfunkcije suznog filma i bojenja rožnice te sugeriraju da metabolički nedostatak omega-3 masnih kiselina suznog filma može potaknuti kroničnu upalu površine oka u DED-u. Jedna od potencijalnih uloga omega-3 masnih kiselina je i njihova inkorporacija u suznu žlijezdu (Viau i sur., 2009). U *invitro* uvjetima, suplementacija sa EPA i DHA povećala je koncentraciju omega-3 masnih kiselina u suznim žlijezdama, kao i u fosfolipidima u plazmi. Činjenica je da oralni unos esencijalnih masnih kiselina izaziva povećanje visine suznog meniskusa, dakle povećanje volumena suza, koji bi mogao biti povezan s njihovim djelovanjem u suznoj žlijezdi (Schnebelen i sur., 2009). Dokazan je pozitivan učinak i kod kratkotrajne upotrebe manjih doza omega-3 masnih kiselina, pa je tako, naprimjer, oralna suplementacija omega-3 masnim kiselinama (180 mg EPA i 120 mg DHA dva puta dnevno tijekom 30 dana) bila povezana sa smanjenjem brzine isparavanja suza, poboljšanjem simptoma suhog oka i povećanjem sekrecije suza (Kangari i sur., 2013). Oralno uzimanje kapsula ribljeg ulja u višim dozama u kraćem vremenu (1245 mg EPA i 540 mg DHA dnevno tijekom 12 tjedana) također je bilo učinkovito u poboljšanju simptoma DEDA-a i poboljšanju rezultata TBUT-a (Kawakita i sur., 2013).

Suplementacija omega-3 masnim kiselinama pokazala je pozitivne učinke na DED različite etiologije. Tako je na primjer, primjena omega-3 masnih kiselina (360 mg EPA i 240 mg DHA dnevno tijekom 3 mjeseca) bila učinkovita u ublažavanju simptoma DED-a, pri smanjenju brzine isparavanja suza i poboljšanju epitela konjunktive izmjereno citološkim otiskom te poboljšanju simptoma DED-a povezanog sa sindromom kompjuterskog vida (Bhargava i sur., 2015). Suplementacija sa 720 mg EPA i 480 mg DHA u trajanju od šest mjeseci dovela je do značajnog poboljšanja simptoma DED-a, rezultata testa Meibomovih žlijezda, TBUT-a, kao i Schirmer testa u bolesnika s rozaceom koji boluju od DED-a (Bhargava i sur., 2016).

U žena s primarnom ili sekundarnim Sjögrenovim sindromom, energetski prilagođen unos omega-6 i omega-3 masnih kiselina je značajno smanjen u usporedbi s kontrolnom grupom žena (Cermak i sur., 2003). U velikoj studiji populacije koja je uključila 32 470 žena, veći omjer unosa omega-6/omega-3 masnih kiselina ( $> 15:1$  naprema  $< 4:1$ ) bio je povezan s dvostruko

većim rizikom za nastanak DED-a (Miljanović i sur., 2005). U istoj studiji, žene s višim unosom omega-3 masnih kiselina imale su 68% manju incidenciju DED-a.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju, Macsai (2008) je pokazao da je suplementacija lanenim uljem (6000 mg/dan, koje sadrži 55% ALA i 15% LA) oboljelih s blefaritisom i MGD-om dovela do povišenja razine omega-3 masnih kiselina u krvi, smanjenog omjera omega-6/omega-3 masnih kiselina u plazmi i poboljšali su se simptomi DED-a, TBUT-a i rezultata testa Meibomovih žlijezda.

Sve je veći interes znanstvenika za ulogu neurosenzorne disfunkcije u etiologiji DED-a (Alhatem i sur., 2012). Oboljeli sa DED-om pokazuju promjene osjeta rožnice i smanjen broj i gustoću sub-bazalnog nervnog plexusa rožnice. S tim u vezi, dokazan je i neuroprotektivni učinak peroralne primjene omega-3 masnih kiselina na nervni plexus rožnice. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama (1000 mg EPA i 500 mg DHA tijekom 3 mjeseca) daje neuroprotektivne učinke u sub-bazalnom plexusu rožnice koji koreliraju s opsegom normalizacije osmolarnosti suznog filma u oboljelih od DED-a (Chinnery i sur., 2017).

### 2.3.3. Lokalni učinci omega-3 masnih kiselina u sindromu suhog oka

Inervacija rožnice je senzorna i igra važnu ulogu u održavanju zdrave površine rožnice. Prekid inervacije rožnice može uzrokovati promijenjenu morfologiju i funkciju epitela, slabu produkciju suznog filma i odgođeno cijeljenje rana. Sekrecija suznih žlijezda kontrolirana je neuralnim refleksnim lukom osjetnih aferentnih nerava (trigeminalna senzorna vlakna) rožnice i konjunktive. S tim u vezi, oštećenje senzornih nerava rožnice narušava funkciju suzne žlijezde i može uzrokovati DED (Hodžić i sur., 2024). Ovim mehanizmom nastaje hiposekrecijski tip DED-a, koji čini samo 10% slučajeva DED-a.

Oštećenja inervacije rožnice nastaju prilikom refraktivnih operacija oka, a danas se najčešće izvode PRK (eng. *Photorefractive Keratectomy*) i LASIK (eng. *Laser Assisted In Situ Keratomileusis*). Čak 60% osoba nakon LASIK-a ima DED mjesec dana nakon operacije, a simptome iritacije i suhoće do 6 mjeseci, nakon operacije osjeća čak 50 % osoba (Hodžić i sur., 2024a). Erie i sur. (2005) su utvrdili 80%-tni oporavak gustoće živaca dvije godine nakon PRK-a, i te su razine ostale stabilne tijekom 5-godišnjeg praćenja. Stoga, pravilan ponovni rast živaca rožnice u području ablacije rožnice nakon PRK-a bitan je za oporavak normalne površine rožnice. Faktor rasta živaca (eng. *Nerve Growth factor*, NGF), neurotrofni i imunomodulatorni medijator, odgovoran je za rast, diferencijaciju i preživljavanje osjetnih neurona i ubrzano

zacjeljivanja rana nakon topikalne aplikacije (Levi- Montalcini, 1997). Međutim, dokazano je da kombinacija topikalnog NFG i DHA uspostavlja veći postotak proliferacije epitelnih stanica u bazalnom epitelu rožnice u usporedbi sa skupinom liječenom samo NFG-om, dok samostalna DHA nije imala učinka na proliferaciju stanica. To dokazuje da kombinirani tretman s NFG i DHA potiče rast zdravog epitela nakon PRK-a. Mehanizam učinka mogao bi biti kroz djelovanje lipidnog medijatora dobivenog iz DHA, neuroprotektina D1 koji ima snažno protuupalno i neuroprotektivno djelovanje (He i Bazan., 2010).

Već je spomenuto da blagotvorni učinci omega-3 masnih kiselina potječu od EPA i DHA, ali i od njihovih derivata, kao što su resolvini i neuroprotektini (Arita i sur., 2005), što su potvrdili Li i sur. (2010) na životinjskim pokusima dokazavši da lokalna primjena resolvina E1 rezultira poboljšanjem oštećenog epitela rožnice, povećanju gustoće peharastih stanica, lučenju suza i smanjenju infiltracije makrofagima, što sugerira njegov terapijski potencijal u liječenju DED-a. U sustavnom pregledu studija koje su ispitivale topikalni učinak omega-3 masnih kiselina u DED-u, koji je uključivao ukupno 10 studija, 5 na ljudima i 5 na životinjama postoje obećavajući dokazi za poboljšano bojenje površine oka i vrijeme pucanja suza u usporedbi s kontrolama, dokazi za poboljšanja simptoma na površini oka i MGD nisu jednoznačni, dok nije utvrđen nikakav učinak topikalne primjene omega-3 masnih kiselina na povećanje proizvodnje suza kod ljudi ili životinja (Paik i Tong, 2022). Unatoč tome, nema jasnih preporuka za topikalnu primjenu kapi omega-3 masnih kiselina kod DED-a, stoga su potrebna daljnja istraživanja na ovom polju kod ljudi radi sagledavanja učinka i optimizacije doziranja.

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**



### 3.1. ZADATAK

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi je li suplementacija omega-3 masnim kiselinama učinkovita u pogledu poboljšanja suznog filma kod oboljelih od celijakije.

Specifični ciljevi su:

- Utvrditi dolazi li do poboljšanja parametara kvantitete i kvalitete suznog filma i subjektivnih simptoma povezanih sa sindromom suhog oka nakon peroralne suplementacije omega-3 masnim kiselinama u odnosu na kontrolu u osoba oboljelih od celijakije.
- Ispitati učinkovitost primijenjenih doza omega-3 masnih kiselina, odnosno usporediti učinak visoke i niske doze omega-3 masnih kiselina na objektivne i subjektivne pokazatelje DED-a.

Glavna hipoteza istraživanja: Više od polovice osoba oboljelih od celijakije ima niži kvantitet i kvalitetu suznog filma i s time povezane disfunkcije suznog filma koje rezultiraju simptomima koji se javljaju u sklopu sindroma suhog oka.

Specifične hipoteze istraživanja:

1. Peroralna suplementacija omega-3 masnim kiselinama dovodi do poboljšanja kvantitete i kvalitete suznog filma kod minimalno polovice oboljelih od celijakije, u odnosu na kontrolu.
2. Peroralna suplementacija omega-3 masnim kiselinama dovodi do poboljšanja subjektivnih simptoma povezanih sa sindromom suhog oka kod minimalno polovice oboljelih od celijakije, u odnosu na kontrolu.
3. Peroralna suplementacija većim dozama omega-3 masnih kiselina rezultira značajnijim poboljšanjem kvantitete i kvalitete suznog filma kod oboljelih od celijakije, u odnosu na suplementaciju nižim dozama omega-3 masnih kiselina.
4. Peroralna suplementacija većim dozama omega-3 masnih kiselina rezultira značajnijim poboljšanjem subjektivnih simptoma povezanih sa sindromom suhog oka kod oboljelih od celijakije, u odnosu na suplementaciju nižim dozama omega-3 masnih kiselina.

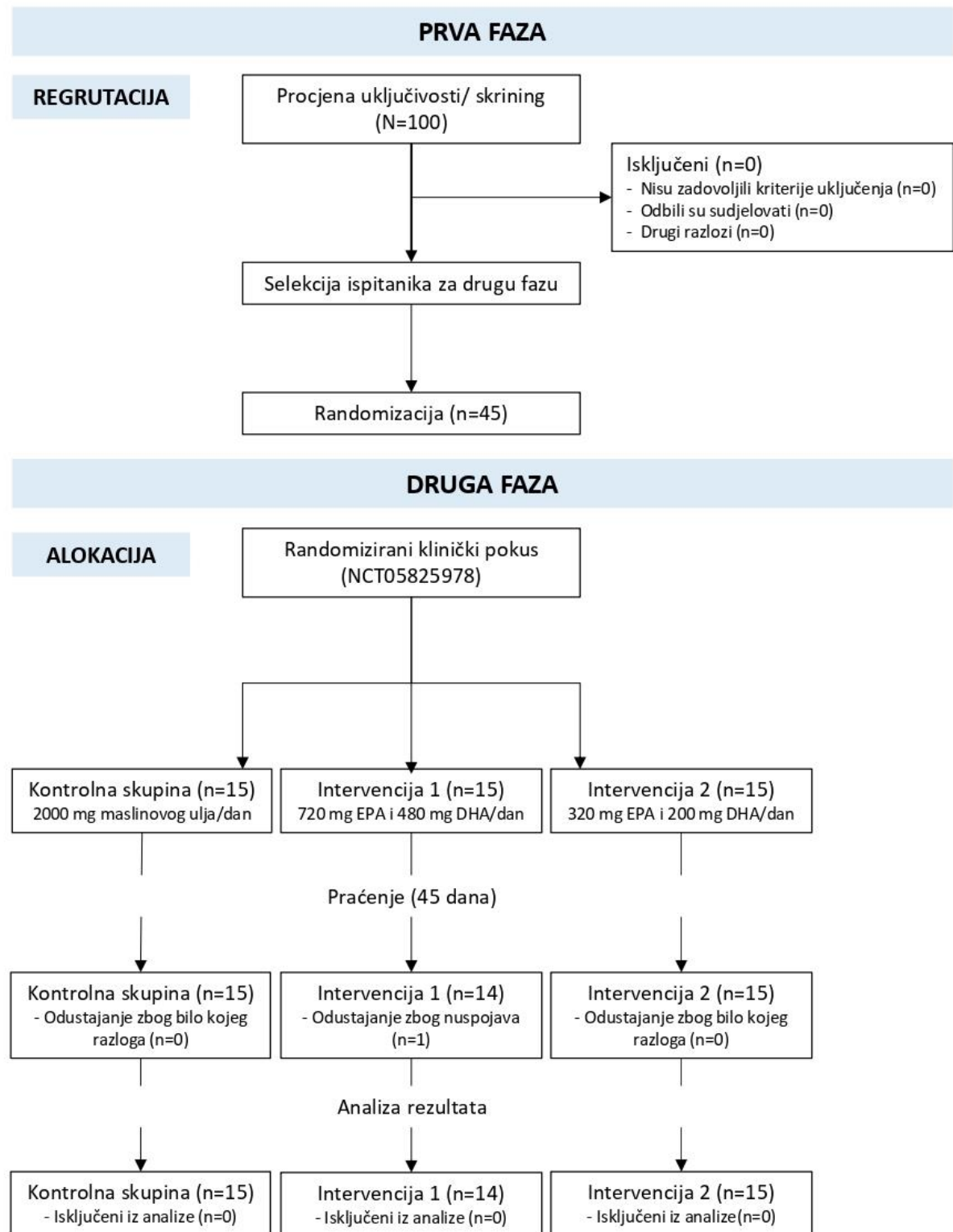
### 3.2. TIP ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je organizirano u dvije faze. U prvoj fazi istraživanja je proveden skrining 100 oboljelih od celijakije, među kojima je zatim, na osnovu parametara ispitivanja suznog filma odabrano njih 45 za drugu fazu istraživanja. Druga faza istraživanja je bila trostruko slijepa randomizirana klinička studija sa pozitivnom placebo kontrolnom skupinom. CONSORT dfijagram tjeka istraživanja je prikazan na **slici 5**.

Istraživanje je registrirano u registru kliničkih istraživanja na ClinicalTrials.gov, identifikacijska oznaka istraživanja: NCT05825976.

Etički odbor zdravstvene ustanove Plava Medical Group Tuzla je dao suglasnost za provedbu istraživanja (odluka broj 312-1/23, od 8. 2. 2023. godine).

Istraživanje je provedeno u zdravstvenoj ustanovi Plava Medical Group Tuzla, od ožujka do lipnja 2023. godine.



Slika 5 CONSORT dijagram tijekom istraživanja

### 3.3. ISPITANICI

Ispitanici koji su regrutirani za istraživanje su dijelom članovi Udruženja osoba oboljelih od celijakije Tuzlanskog kantona i Udruženja osoba oboljelih od celijakije Sarajevskog kantona. Ispitanici su imali dijagnozu celijakije (K50) koja je postavljena prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) i to od strane specijaliste gastroenterologa.

U istraživanje su bili uključeni i muškarci i žene u dobi od 18 do 50 godina.

Ključni kriteriji bili su korištenje sljedećih lijekova: antidijabetici, antihipertenzivi, antidepressivi, lijekovi za štitnjaču, antihistaminici, antiepileptici, antipsihotici, antiparkinsonici, lijekovi za glaukom i oralni kontraceptivi (Rouen i White, 2018; Yao i sur., 2011). Zloupotreba alkohola, kao i konzumacija alkohola na dan ispitivanja su bili isključujući kriterij jer je dokazano da konzumacija alkohola nepovoljno utječe na suzni film (You i sur., 2016), osobito u žena (Magno i sur., 2021). Žene koje su u menopauzi nisu bile uključene u istraživanje zbog utjecaja hormonalnog disbalansa na kvalitetu suznog filma (Golebiowski i sur., 2017; Peck i sur., 2017; Hodžić i sur., 2024). Osobe koje imaju dijabetes, reumatoidni artritis, Hashimoto tireoiditis i Sjögren sindrom također nisu uključeni u istraživanje (Bustamante-Arias i sur., 2022; Huang i sur., 2022). Isključujući kriteriji bili su i trauma očiju, akutna infekcija, glaukom, operacija očiju i nošenje kontaktnih leća (Huang i sur., 2022). Također, kriterij je bila primjena omega-3 masnih kiselina u obliku dodataka prehrani u posljednja tri mjeseca (Hyon i Han, 2021; Hodžić i sur., 2024).

### 3.4. METODE ISTRAŽIVANJA

U prvoj fazi istraživanja, svi ispitanici su ispunili opći upitnik (**Prilog 1**), upitnik za procjenu izloženosti glutenu kroz potencijalno rizičnu hranu (**Prilog 2**) i upitnik za procjenu kvalitete života oboljelih od celijakije (**Prilog 3**). Metode koje su korištene za procjenu kvalitete i kvantitete suznog filma uključuju OSDI (**Prilog 4**), Schirmer test I i TBUT.

Za određivanje objektivnih pokazatelja kvalitete i kvantitete suznog filma (Schirmer test I i TBUT) korištena je standardna oprema specijalističke oftalmološke ordinacije.

Prilikom regrutacije na svim ispitanicima su provedena osnovna antropometrijska mjerenja koja su uključila mjerenje tjelesne mase i visine na medicinskoj vagi s integriranim visinomjerom (Seca 700) sa glavom u Frankfurter položaju, bez cipela i u laganoj odjeći. Na osnovu ovih mjerenja izračunat je indeks tjelesne mase (eng. *Body Mass Index*, BMI).

Na osnovu dobivenih mjerenja, za drugu fazu istraživanja je odabrano 45 ispitanika sa najlošijim objektivnim oftalmološkim parametrima koji su zatim bili randomizirani prema shemi prikazanoj na **slici 5**. Ispitanici koji su bili uključeni u drugu fazu istraživanja su dodatno ispunili jedan 24-satni upitnik.

#### 3.4.1. Opći upitnik

Uključuje pitanja o općim podacima kao što su godina rođenja, spol, razina obrazovanja, zaposlenje, zatim pitanja o genetskoj predispoziciji, dobi kada je celijakija dijagnosticirana, koji simptomi i koliko dugo su bili prisutni prije dijagnoze, primjeni dodatka prehrani, jesu li dobili uputu o prehrani prilagođenoj svom zdravstvenom stanju te pitanja vezana uz izlaganje glutenu (**Prilog 1**). Prethodno je korišten u diplomskom radu Dragoje (2023).

#### 3.4.2. Upitnik za procjenu izloženosti glutenu kroz potencijalno rizičnu hranu

Upitnik je modificirana verzija Upitnika o pridržavanju bezglutenskoj prehrane (Leffler i sur., 2009), koji je prethodno korišten u diplomskom radu Dragoje (2023).

Upitnik sadrži popis od 54 potencijalno rizične hrane (**Prilog 2**) koncipiran u obliku semikvantitativnog upitnika o učestalosti konzumacije hrane (eng. *semiquantitative Food Frequency Questionnaire*, FFQ). Ponuđena učestalost konzumacije je bila: nikada, jednom mjesečno, 2-3 puta mjesečno, jednom tjedno, 2-3puta tjedno, 4-6 puta tjedno, jednom dnevno te dva i više puta dnevno. Ispitanici su trebali označiti učestalost konzumacije hrane tijekom zadnjih mjesec dana. Za svu hranu je korištena porcija srednje veličine određene tijekom razvoja Upitnika učestalosti konzumacije namirnica na PTF-u Osijek.

#### 3.4.3. Upitnik za procjenu kvalitete života oboljelih od celijakije

Upitnik je modifikacija *Celiac Disease Questionnaire* (Häuser i sur., 2007), koji je prethodno korišten u diplomskom radu Dragoje (2023).

Sadrži 19 pitanja vezanih za psihološki aspekt bolesti i utjecaj dijagnoze celijakije na svakodnevno funkcioniranje i ukupnu kvalitetu života u zadnjih mjesec dana (**Prilog 3**). Ispitanik na Likertovoj skali od pet ocjena (od 1 nikada do 5 jako puno) označava u kojoj mjeri ga njegova bolest ograničava. Odgovori na sva pitanja se zatim zbroje gdje viši broj bodova označava lošiju kvalitetu života oboljelih od celijakije.

#### 3.4.4. Upitnik Indeks bolesti površine oka

OSDI je standardizirani test koji sastoji se od 12 pitanja kojima se nastoji procijeniti učestalost subjektivnih smetnji koje se javljaju u sklopu bolesti površine oka (**Prilog 4**). OSDI upitnik podijeljen je u tri dijela, gdje se prvi dio odnosi na subjektivne simptome suhog oka (A), drugi dio se odnosi na vidnu funkciju (B) a treći se odnosi na okidače iz okoline (C) (Grubbs i sur., 2014). Na svako pitanje ispitanik odgovara zaokruživanjem broja na skali od 0 do 4 koji predstavlja učestalost pojedinog simptoma u proteklih sedam dana. 0 označava da ispitanik nije imao određeni simptom, dok 4 označava da je simptom bio stalno prisutan. Ukupna suma odgovora iz svake skupine pitanja se zbraja, množi sa 25 i potom dijeli sa ukupnim brojem odgovorenih pitanja. Rezultati se interpretiraju na sljedeći način: normalna vrijednost je od 0 do 12,0 bodova; blagim oblikom DED-a smatra se vrijednost od 13,0 do 22,0 bodova; srednje teškim ili umjerenim oblikom DED-a smatra se vrijednost od 23,0 do 32,0 bodova. Vrijednost OSDI upitnika veća od 33,0 smatra se teškim oblikom DED-a (Jeng, 2013).

#### 3.4.5. Schirmer test I

Najšire korištena tehnika za procjenu količine suza je Schirmer test I koji se provodi bez anestezije i jedan je od najčešće korištenih testova pri sumnji na DED. Schirmer test I određuje količinu sekrecije suza tj. količinu vodene komponente suza (Karampatakis i sur., 2010). Postoji i Schirmer test II koji se razlikuje samo po tome što se prije samog testiranja ukapava anestetik i nije korišten u ovom istraživanju.

U ovom se testu koristi se traka od filter papira duga 35 mm i široka 5 mm, koja je presavijena od kraja 5 mm, postavlja se ispod donjeg kapka i to u zadnjoj trećini vanjskog dijela kapka. Test traka se drži na tom mjestu 5 minuta, a zatim se mjeri dužina navlažene trake. Navlaženost filter papira odnosno trakice od 10 do 20 mm ukazuje na urednu sekreciju suza. Navlaženost filter papira od 5 do 9 mm je granični nalaz odnosno srednja vrijednost. Vrijednosti manje od 5 mm ukazuju na hiposekreciju i poremećaj vodene komponente suznog filma (Sambursky i sur., 2013; Saleh i sur., 2006).

#### 3.4.6. Vrijeme pucanja suznog filma

Kvaliteta odnosno stabilnost prekornealnog suznog filma se ispituje TBUT-om koji se definira kao vremenski interval između potpunog treptaja i prve pojave suhe mrlje u suznom filmu (Lan i sur., 2014). Prekornealni suzni film normalno puca nakon 15 do 40 sekundi, a manifestira se pojavom suhe zone na rožnici (Lemp i Hamill, 1973).

Test se izvodi uz pomoć fluorescentne trakice koja se umetne u donji kapak, ispitaniku se objasni da zatvori oči na 1-2 minute i potom se trakica izvadi iz donjeg kapka. Konjuktiva i rožnica se oboje u žuto. Potom se ispitaniku naloži da trepne 3-5 puta, a onda da oko drži otvorenim. Tada se na biomikroskopu uz kobaltnu svjetlost mjeri vrijeme proteklo od treptaja do pojave tamnih mrlja na rožnici odnosno pucanja prekornealnog suznog filma kod otvorenog oka ispitanika. Broj sekundi koji protekne od treptaja do pojave tamnih mrlja na rožnici predstavlja TBUT. Za svako oko neophodno je ponoviti mjerenja nekoliko puta, dok se ne dobiju barem dva jednaka mjerenja, koja se onda uzimaju kao relevantna vrijednost.

Vrijeme pucanja suznog filma manje od 10 s ukazuje na abnormalni suzni film (Sambursky i sur., 2013).

#### 3.4.7. 24-satni upitnik

Upitnik o konzumaciji hrane za prethodni dan, 24-satni upitnik je ispunjen tzv. *multi-pass* metodom. Za izračun nutritivnih vrijednosti korišten je softver MeDietetic gdje se za osnovnu bazu pri izračunu energetske i nutritivne unosa koriste nacionalne Tablice o sastavu namirnica i pića (Kaić-Rak i Antonić, 1990) koje su dopunjene podacima iz drugih relevantnih izvora i sa deklaracija komercijalno dostupnih proizvoda na tržištu Republike Hrvatske za više od 800 namirnica. Ovaj upitnik su ispunjavali samo ispitanici uključeni u drugu fazu istraživanja i korišten je za procjenu kvalitete prehrane oboljelih od celijakije, s naglaskom na energetske i makronutritivni unos te unos vitamina i minerala. S obzirom na nedostatak specifičnih preporuka oko unosa makro i mikronutrijenata za oboljele od celijakije, korištene su preporuke za zdravu odraslu populaciju (EFSA, 2019).

#### 3.4.8. Kriteriji za klasifikaciju sindroma suhog oka

U provedenom istraživanju, korištena su dva pristupa u klasifikaciji prisutnosti DED-a kod oboljelih od celijakije.

Osim toga, primijenjen je i tradicionalni pristup klasifikaciji DED-a koji slijedi sljedeće kriterije (DWES, 2007):

1. Blagi oblik bolesti: OSDI 13-22, Schirmer  $\leq 10$  mm/5 min, TBUT  $\leq 10$  s
2. Umjereno oblik bolesti: OSDI 23-32, Schirmer  $\leq 5$  mm/5 min, TBUT  $\leq 5$  s
3. Teški oblik bolesti: OSDI  $\geq 33$ , Schirmer  $\leq 2$  mm/5 min, TBUT = 0 s

### 3.5. OBRADA REZULTATA

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. Numerički podaci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalne raspodjele, odnosno medijanom i granicama interkvartilnog raspona u slučaju nenormalne raspodjele. Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim frekvencijama.

Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, te prema potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim testom, odnosno Mann-Whitneyevim U testom pri nenormalnoj raspodjeli uz 95%-tni interval pouzdanosti. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli opisan je Pearsonovim koeficijentom korelacije ( $r$ ) odnosno Spermanovim koeficijentom korelacije ( $Rho$ ) u slučaju odstupanja od normalne raspodjele.

Za sve statističke metode odabrana razina značajnosti je  $\alpha=0,05$ . Za statičku analizu korišten je statistički paket Statistica (inačica 13.4, StatSoft Inc., SAD). Za grafičku obradu i prikaz rezultata korišten je MS Office Excel tablični alat (inačica 2016., Microsoft Corp., SAD).



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

#### 4.1. PRVA FAZA ISTRAŽIVANJA – SKRINING

U prvoj fazi istraživanja regrutirano je 100 oboljelih od celijakije i njihove osnovne karakteristike prikazane su u **tablici 5**. U istraživanju je sudjelovalo 19 muškaraca i 81 žena u rasponu od 19 do 49 godina starosti. Žene su bile nešto mlađe ( $37,9 \pm 9,3$  godina) u odnosu na muškarce ( $38,5 \pm 9,7$  godina). Celijakija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a prevalencija se kreće između 1% i 2% u različitim krajevima svijeta (Makharia i sur., 2007). U mnogim studijama dokazana je veća prevalencija celijakije kod žena, u odnosu na muškarce i to 0,6%/0,4% (Singh i sur., 2017), 1.85:1 (Jansson-Knodell i sur., 2018), 3:1 (Pulido i sur., 2017), te u doktorskoj disertaciji Rotim (2023) predominantne su bile žene 83,3% što je vrlo slično provedenom istraživanju, sa dominacijom žena od 81%.

**Tablica 5** Osnovne karakteristike regrutiranih ispitanika (N=100)

	Srednja vrijednosti $\pm$ SD	Min – Max
Dob (godine)	$38,0 \pm 9,3$	19 – 49
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23,3 \pm 2,8$	17,0 – 33,7

SD – standardna devijacija; Min – minimalna vrijednost; Max – maksimalna vrijednost

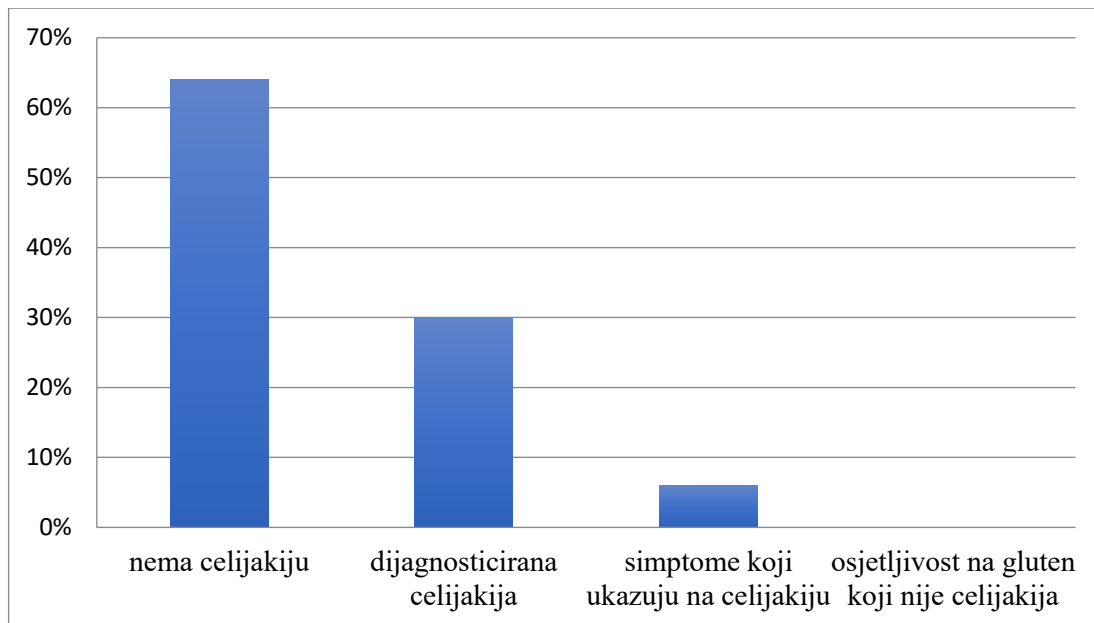
BMI – indeks tjelesne mase

Srednja vrijednost BMI-a iznosila je  $23,3 \pm 2,8 \text{ kg}/\text{m}^2$  i odgovarala je normalnoj tjelesnoj masi (WHO, 2000). Generalno, ispitanici su bili normalno uhranjeni, ali 22% njih imalo je BMI  $\geq 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ , koji je češće bio zastupljen među starijim ispitanicima (Hodžić i sur., 2024). Određivanje BMI-a je uobičajena mjera stanja uhranjenosti u općoj populaciji. Veliki broj kliničkih istraživanja u mnogim zemljama svijeta dokazao je da je BMI osoba u trenutku otkrivanja bolesti niži u odnosu na zdravu populaciju, ali da nakon uvođenja bezglutenske prehrane dolazi dobijanja tjelesnoj masi i posljedičnog povećanja BMI (Vereczkei i sur., 2023; Asri i sur., 2022; Bascunan i sur., 2017; Ukkola i sur., 2012; Kabbani i sur., 2012). U prilog “normalizaciji” BMI-a osoba koje su na bezglutenskoj prehrani najmanje godinu dana ide i činjenica da pothranjeni dobijaju na tjelesnoj masi, a pretili gube. Ukkola i sur. (2012) u svom istraživanju su zaključili, da je 69% pothranjenih ispitanika imalo porast tjelesne mase, a 18% onih s prekomjernom tjelesnom masom i 42% pretelih izgubilo je na tjelesnoj masi. Time bi se moglo objasniti zašto među ispitanicima u provedenom istraživanju dominira normalna uhranjenost. Međutim, prehrana osoba sa celijakom bogata je visokokaloričnim komercijalnim

i prirodnim bezglutenskim namirnicama što pridonosi dobitku tjelesne mase, naročito na račun povećanja udjela masnog tkiva. Bezglutenska prehana također može povećati rizik od kardiovaskularnih događaja, budući da često ima nizak sadržaj vlakana i minerala te visoke razine dodanog šećera i masti. Ovaj mogući negativni učinak treba uzeti u obzir i prilikom postavljanja dijagnoze, ali i kasnijeg praćenja, osobito kod bolesnika s drugim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (Laurikka i sur., 2022). Za procjenu stanja uhranjenosti određivanje sastava tijela bioelektričnom impedancijom pokazalo se kao mnogo korisniji alat u osoba oboljelih od celijakije, u odnosu na samo određivanje tjelesne masei BMI-a. Centralno (visceralno) masno tkivo metabolički je aktivno i važan je čimbenik rizika za razne bolesti, osobito bolesti metaboličkog sindroma (Davidović Cvetko, 2021). Stoga je bitna analiza sastava tijela, posebno određivanje sadržaja masnog tkiva, koje bi trebalo uspostaviti kao dio rutinskog pregleda u osoba oboljelih od celijakije (Yerushalmy-Feleri sur., 2023).

Razina obrazovanja ispitanika kretala se između završene srednje škole i fakulteta, skoro izjednačeno 40%/45% u korist završenog fakulteta, što ukazuje na predominantno visoko obrazovanu skupinu ljudi. Fakultetsko obrazovanje promovira bolje pridržavanje bezglutenskoj dijeti (Baratti sur., 2011). Također, ispitanici su većinom bili u radnom odnosu, međutim trećina ispitanika je bila nezaposlena, njih 34%. Nezaposlenost igra značajnu ulogu u pridržavanju bezglutenskoj prehrani ako uzmemo u obzir da su bezglutenske namirnice 183% - 242% skuplje u odnosu na namirnice sa glutenom (Lee i sur., 2019; Stevens i sur., 2008). Osnovna potrošačka korpa za osobe sa celijakijom skuplja je u odnosu na zdravu populaciju, i pokriva čak 31% minimalnih mjesečnih primanja (Estévez i sur., 2024). Zysk i sur. (2018) dokazali su da niži socioekonomski status indicira slabije pridržavanje bezglutenskoj prehrani.

U provedenom istraživanju, utvrđeno je da postoji velika povezanost u prevalenciji celijakije među članovima obitelji. Zapravo, 30% ispitanika izjavilo je da neko u obitelji ima dijagnosticiranu celijakiju (**Slika 6**). U svijetu prevalencija među prvim srodnicima iznosi od 10,9% do 30,0% u ovisnosti radi li se o braći i sestrama, potomcima ili roditeljima. Najveći rizik od oboljevanja je među prvim srodnicima ženskog roda, odnosno sestrama i kćerima (Mishra i sur., 2016; Singh i sur., 2016). To bi na neki način moglo objasniti prevalenciju celijakije u obitelji dobivenu u provedenoj studiji, s obzirom da pripadnice ženskog roda čine većinu ispitivanog uzorka, i to 81% naprema 19% ispitanika muškog roda.



**Slika 6** Prikaz prevalencije poremećaja osjetljivosti na gluten u obitelji kod svih ispitanika (N=100)

Dob kod postavljanja dijagnoze bolesti u ispitanika bila je najčešće između 21-50 godina, kod skoro 2/3 ispitanika. To znači da je malom broju ispitanika otkrivena celijakija u ranom djetinjstvu i adolescentnoj dobi, iako se generalno puno češće otkriva kod djece nego kod odraslih (0,9%/0,5%) (Singh i sur., 2017). Značajne razlike postoje u dobi otkrivanja među spolovima, tako za dob od 35-40 godina, celijakija se češće otkriva kod žena, a razlika među spolovima povećava se sa smanjenjem starosti (Dixit i sur., 2014). Poznato je da se celijakija može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini, uključujući i starije osobe: više od 70% novih pacijenata dijagnosticira se u dobi iznad 20 godina (Sing i sur., 2017; Cattasi i sur., 2010), što se podudara sa podacima ovog istraživanja. Neki od ovih odraslih osoba vjerojatno imaju neotkrivenu bolest od djetinjstva, dok je u ostalim slučajevima bolest nastala u odrasloj dobi, vjerovatno zbog gubitka imunosti na gluten kao posljedice drugih okolišnih faktora.

Prisutnost simptoma prije uspostavljanja dijagnoze celijakije uveliko je variralo među ispitanicima: 20% nije imalo simptome; 18% imalo je simptome godinu dana; 27% je imalo simptome između jedne i četiri godine, a u čak 22% ispitanika simptomi su trajali > 10 godina prije uspostavljanja dijagnoze celijakije (Hodžić i sur., 2024). S obzirom da se ranim otkrivanjem celijakije može spriječiti nastanak pridruženih bolesti i komplikacija neliječene celijakije kakve su osteoporoza, neurološki simptomi, reproduktivne smetnje i u krajnjem slučaju maligniteti (Laurikka i sur., 2022), važno je raditi na povećanju svjesnosti o celijakiji

generalno. To se naročito odnosi na zdravstvene radnike, među kojima liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti predstavljaju prvu liniju pružanja zdravstvenih usluga za oboljele.

Parametri kvalitete suznog filma prikazani su u **tablici 6**. Medijani vrijednosti OSDI testa pokazuju kako ispitanici imaju umjereno oštećenje kvalitete suznog filma povezano sa suhim okom, dok vrijednosti objektivnih testova ne govore u prilog narušenoj kvaliteti suznog filma. Jedina statistički značajna razlika utvrđena je u vrijednosti Schirmer testa i to za desno oko između muškaraca i žena ( $p=0,022$ ). Razlika u korelacijama između subjektivnih simptoma i objektivnih testiranja evidentirana je i u drugim studijama, ali u općoj populaciji (Begley i sur., 2003; Vehof i sur., 2018).

**Tablica 6** Vrijednosti objektivnih i subjektivnog testa korištenog za procjenu kvalitete suznog filma u vezi sa suhim okom kod svih ispitanika (N=100) i prema spolu

Parametri kvalitete suznog filma	Ukupno (N=100)	Žene (n=81)	Muškarci (n=19)	P
	Medijan (25%-75%)	Medijan (25%-75%)	Medijan (25%-75%)	
OSDI	29,2 (21,9 – 37,5)	29,2 (22,9 – 37,5)	29,2 (20,8 – 33,3)	0,635
Schirmer OD	30,0 (25,0 – 35,0)	30,0 (27,0 – 35,0)	27,0 (22,0 – 30,0)	0,022*
Schirmer OS	30,0 (25,5 – 35,0)	31,0 (26,0 – 35,0)	27,0 (17,0 – 32,0)	0,116
TBUT OD	17,0 (11,5 – 18,0)	17,0 (11,0 – 18,0)	18,0 (12,0 – 18,0)	0,526
TBUT OS	17,0 (11,0 – 18,0)	17,0 (11,0 – 18,0)	17,0 (11,0 – 20,0)	0,410

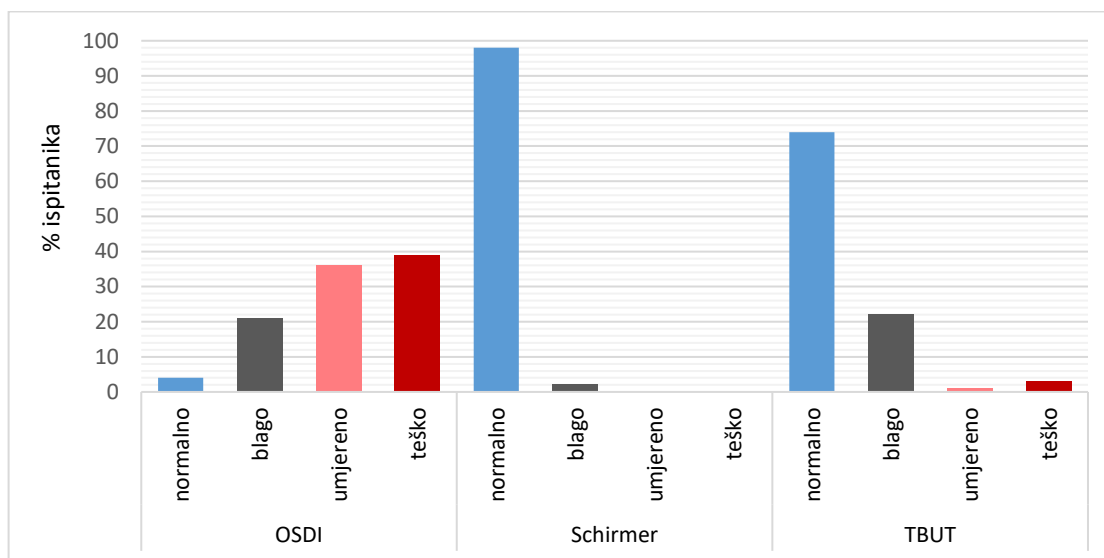
\*statistički značajno kod  $p<0,05$

OSDI (Ocular Surface Disease Index) –Indeks bolesti površine oka;TBUT (Tear breakup time) –vrijeme pucanja suznog filma; OD – desno oko; OS – lijevo oko

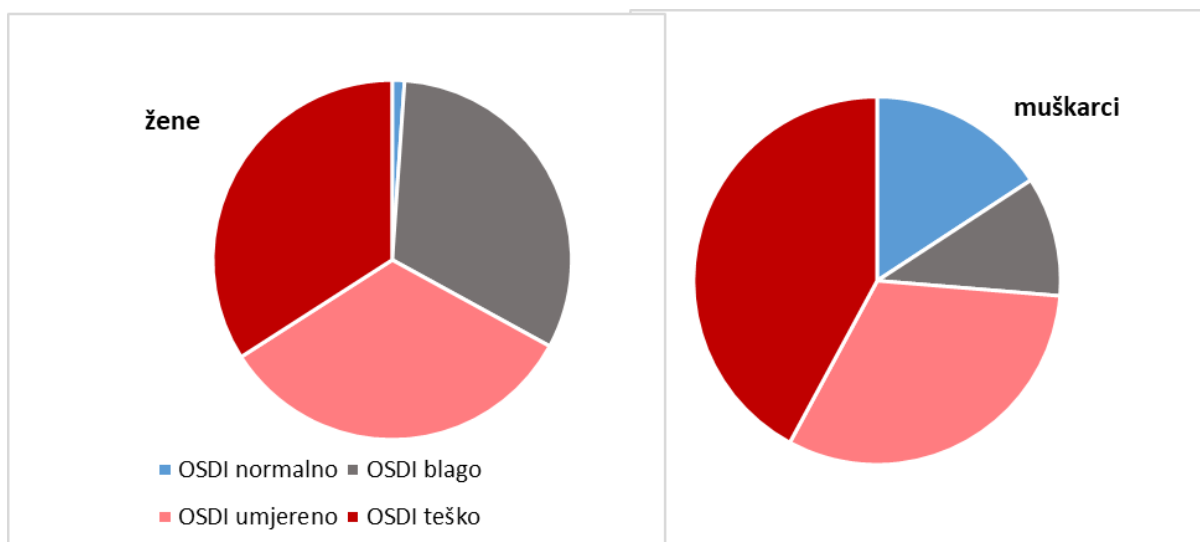
Kako je navedeno u ranijim studijama (Uzel i sur., 2017; Hazar i sur., 2020; Karatepe Hashas i sur., 2017; Martins i sur., 2017) osobe sa celijakom, ne moraju zadovoljavati kriterije za dijagnozu celijakije iako češće imaju lošiju kvalitetu suznog filma uz veće subjektivne tegobe indikativne za sindrom suhog oka.

Kada se uzmu u obzir rezultati ispitanika u odnosu na predefimirane kriterije kvalitete suznog filma navedene u poglavlju 3.4.8 (**Slika 7**) broj ispitanika koji udovoljavaju kriteriju za teški oblik DED-a prema OSDI-u iznosi čak 39% a prema TBUT testu ih je svega 3%, dok prema Schirmerovom testu niti jedan ispitanik nema teški ali i ni umjereni oblik bolesti. Umjereni

oblik DED-a prema OSDI-u ima 36% ispitanika odnosno jedan ispitanik prema TBUT testu. Blagi oblik bolesti prema OSDI-u ima 21% ispitanika, 22% prema TBUT testu i dva ispitanika prema Schirmerovom testu. Rezultati jasno ukazuju da jedan test nije dovoljan za postavljanje dijagnoze suhog oka jer subjektivni test (OSDI) značajno precjenjuje broj oboljelih u odnosu na objektivne testove (Schirmer i TBUT test).



**Slika 7** Raspodjela ispitanika (N=100) s obzirom na prisutnost sindroma suhog oka u odnosu na predefimirane kriterije kvalitete suznog filma za korištene metode



**Slika 8** Raspodjela ispitanika (N=100) prema spolu i vrijednostima OSDI testa

Kada se napravi usporedba po spolu, prema objektivnim metodama značajno više žena (ukupno 17 prema TBUT-u i dvije ispitanice prema Schirmer testu) u odnosu na muškarce (samo dva

muškarca prema TBUT-u) ispunjava kriterij za dijagnozu DED-a. Raspodjela muškaraca i žena prema OSDI rezultatima prikazana je na **slici 8**. Razlike u OSDI testu između muškaraca i žena sa dijagnozom suhog oka evidentirane su i u općoj populaciji (Borrelli i sur., 2020). Žene imaju viši OSDI, dakle veću osjetljivost na subjektivne simptome što se djelomično može objasniti jačom neuropatskom boli i većom osjetljivošću površine oka. Razlike u objektivnim testovima prema spolu nisu zabilježene u toj studiji (Borrelli i sur., 2020). Međutim, Vehof i sur. (2018) ipak su utvrdili da je povezanost između simptoma (subjektivnog testa) i znakova bolesti (objektivnih testova) bila značajno niža u žena i to s najjasnijim razlikama između žena i muškaraca u korelacijama sa Schirmer i TBUT-om.

Nije pronađena značajna razlika u subjektivnim i objektivnim parametrima suhog oka vezanih za genetsku predispoziciju ili dob postavljanja dijagnoze celijakije.

Važan kriterij prilikom odabira ispitanika za drugu fazu istraživanja bila je i namjerna i slučajna izloženost glutenu kroz tzv. rizične namirnice koje same po sebi ne moraju sadržavati gluten ali mogu ga zbog pripreme i/ili načina proizvodnje sadržavati u tragovima. Hrana čija je konzumacija promatrana prikazana je u **Prilogu 2**. Ukupna konzumacija rizične hrane kod svih ispitanika bila je 1,79 porcija/dan (**Tablica 7**) dok je kod ispitanika uključenih u drugu fazu istraživanja konzumacija rizične hrane bila nešto viša i iznosila je 2,10 (1,56 – 3,66) porcija/dan. Iako muškarci dnevno konzumiraju veći broj porcija rizične hrane u odnosu na žene (**Tablica 7**), nije utvrđena statistički značajna razlika u konzumaciji rizične hrane.

**Tablica 7** Učestalost konzumacije rizične hrane među ispitanicima (N=100), ukupno i prema spolu izražena kao broj porcija u danu

	Ukupno (N=100)	Žene (n=81)	Muškarci (n=19)	p*
	Medijan (25%-75%)	Medijan (25%-75%)	Medijan (25%-75%)	
<b>Rizična hrana</b> (porcija/dan)	1,79 (1,19 – 2,52)	1,70 (1,15 – 2,35)	2,00 (1,30 – 2,60)	0,474

\*Fischerov test, dvostrani

Kada se promotri konzumacija pojedinačne hrane koju ispitanici konzumiraju, najveći problem predstavljaju različiti slatkiši, čips od krumpira i mliječni proizvodi. U **tablici 8** je prikazano 14 vrsta najčešće konzumirane rizične hrane, a cijela tablica je dostupna kao **suplement tablica**

1. Vidljivo je kako ne postoji značajna razlika u konzumaciji između ispitanika odabranih za drugu fazu istraživanja (intervenciju) i cijele skupine ispitanika.

**Tablica 8** Učestalost konzumacije odabrane rizične hrane među svim ispitanicima (N=100) i ispitanicima koji su odabrani za drugu fazu istraživanja (N=45)

Rizična hrana	Skrining (N=100)		Intervencija (N=45)		p*
	Nikada (%)	Konzumira (%)	Nikada (%)	Konzumira (%)	
Kandirano voće	62,0	38,0	53,3	46,7	0,364
Aromatizirano UHT vrhnje za kuhanje (s gljivama, lososom itd.)	60,0	40,0	53,3	46,7	0,364
Gotova jela na bazi povrća	58,0	42,0	46,7	53,3	0,214
Instant palenta	57,0	43,0	46,7	53,3	0,283
Čajne salame, naresci, kobasice, hrenovke itd.	57,0	43,0	46,7	53,3	0,283
Tučeno vrhnje	54,0	46,0	42,2	57,8	0,212
Voćni jogurt	52,0	48,0	37,8	62,2	0,150
Sladoled	52,0	48,0	44,4	55,6	0,474
Čips od krumpira	49,0	51,0	35,56	64,4	0,151
Kakao u prahu	43,0	57,0	40	60,0	0,856
Sirni namazi	36,0	64,0	22,2	77,8	0,124
Napitci na bazi mlijeka	34,0	66,0	24,4	75,6	0,332
Kreme i pudinzi	30,0	70,0	20,0	80,0	0,232
Čokolade	24,0	76,0	20,0	80,0	0,673

\*Fischerov test, dvostrani

Konzumacija glutena izračunata je na temelju prijavljene učestalosti konzumiranja namirnica navedenih u sFFQ koji pokriva rizičnu hranu (čips, sušeno voće, voćni jogurt, puding, krem sirni namaz itd.). Ispitanici su zamoljeni da navedu učestalost konzumiranja u posljednjih 30 dana, počevši od dva ili više puta dnevno, jednom dnevno, 4 do 6 puta tjedno, 2 do 3 puta tjedno, jednom tjedno, 2 do 3 puta mjesečno, jednom mjesečno i nikada. Na temelju hrane koju konzumiraju i njihove učestalosti konzumiranja, izloženost glutenu je izračunata i navedena je kao broj porcija dnevno. Dodatno, od njih se tražilo da procijene koliko problematičnim smatraju izloženost glutenu dok objeduju vani ili jedu komercijalno dostupne proizvode bez glutena.

Stoga su im postavljena sljedeća pitanja:

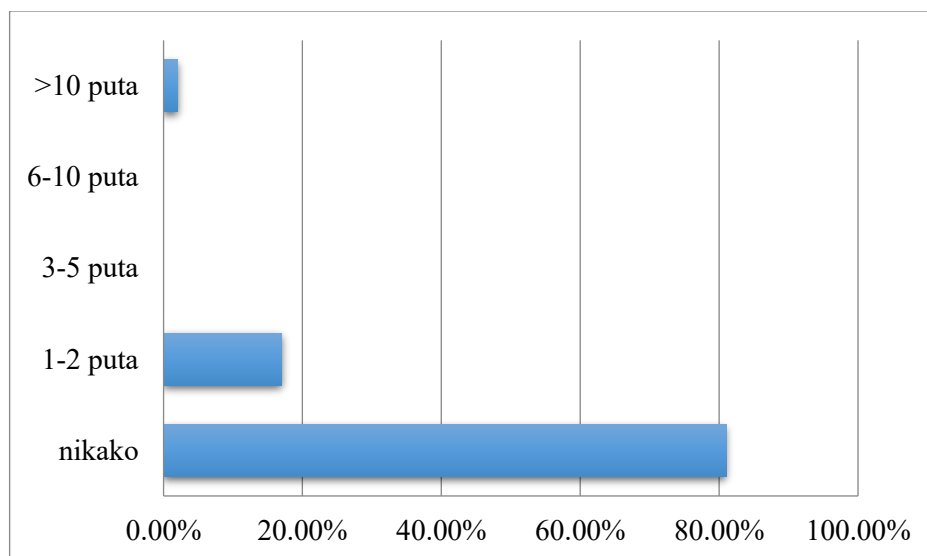
Pitanje 1: Koliko ste u posljednjih 4 tjedna namjerno jeli hranu koja sadrži gluten?



Pitanje 2: Pridržavam se bezglutenske prehrane i kada jedem izvan svog doma..

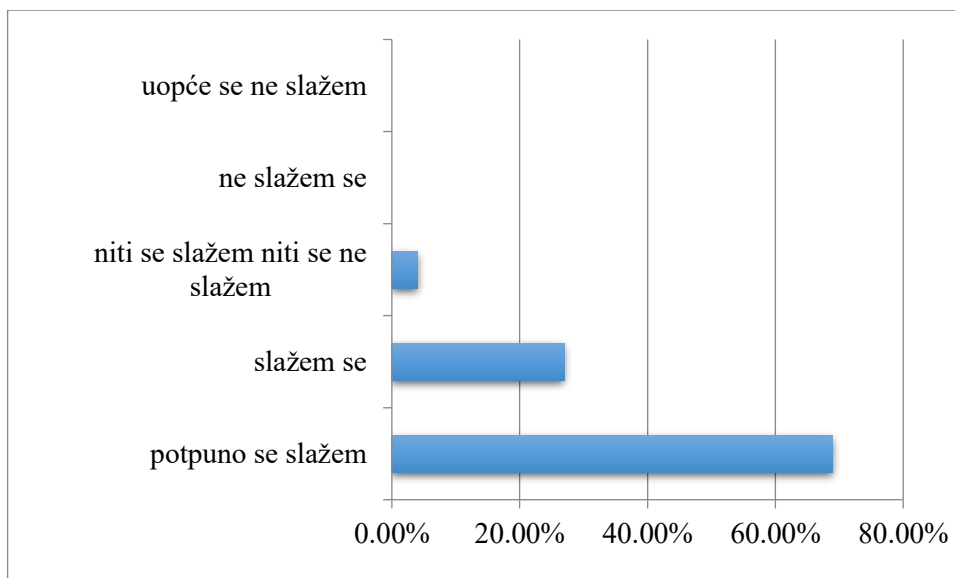
Pitanje 3: Prije nego li konzumiram pažljivo razmotrim posljedice.

Pitanje 4: Koliko su za Vaše zdravlje važne slučajne izloženosti glutenu?



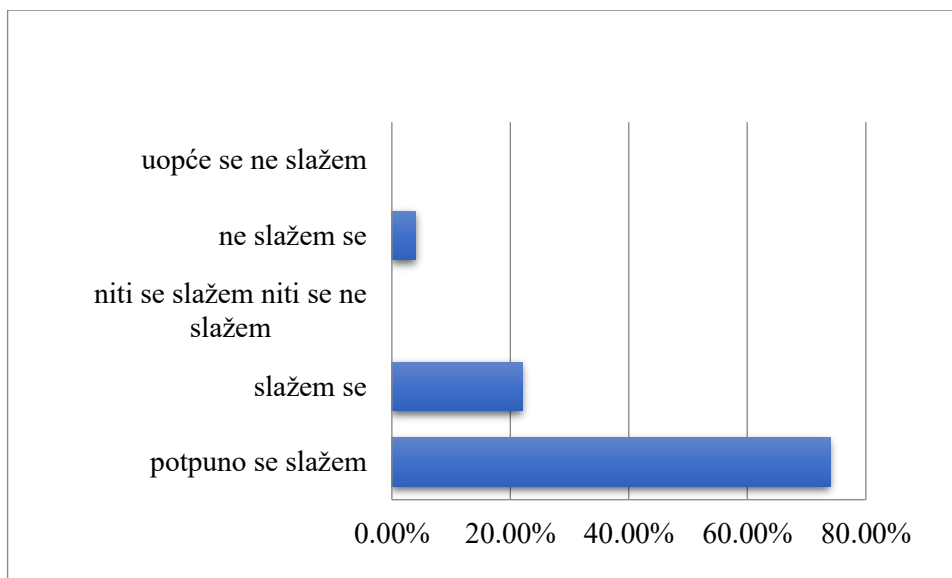
**Slika 9** Raspodjela ispitanika (N=100) s obzirom na odgovor na pitanje „Koliko ste u posljednjih 4 tjedna namjerno jeli hranu koja sadrži gluten?“

Na **slici 9** vidimo da je više od 80% ispitanika sa celijakom u posljednja 4 tjedna izbjegavalo konzumirati hranu sa glutenom, njih 17% izložilo se glutenu 1-2 puta, a 2% ispitanika više od 10 puta bilo je izloženo glutenu u posljednja 4 tjedna. Vrlo slične rezultate o pridržavanju bezglutenskoj prehrani pokazala je studija u Brazilu provedena na sličnom broju i uzorku ispitanika (dos Nascimento i sur., 2014). Zabilježeno je pridržavanje bezglutenskoj prehrani kod 73,6% ispitanika, 1-2 puta mjesečno izloženost glutenu zabilježena je kod 18,7% ispitanika, 6,6% ispitanika je gluten konzumiralo na tjednoj razini, a 1,1% se ne pridržava pravila bezglutenske prehrane. Čimbenici koji doprinose nepridržavanju bezglutenskoj prehrani definirani su kao nedostatak alternative (38%), potreba da se osjeća "normalno" i više društveno ili žudnja za hranom (30%), nedostatak znanja o tome da proizvod sadržava gluten (20%) i visoka cijenu proizvoda (12%) (dos Nascimento i sur., 2014).



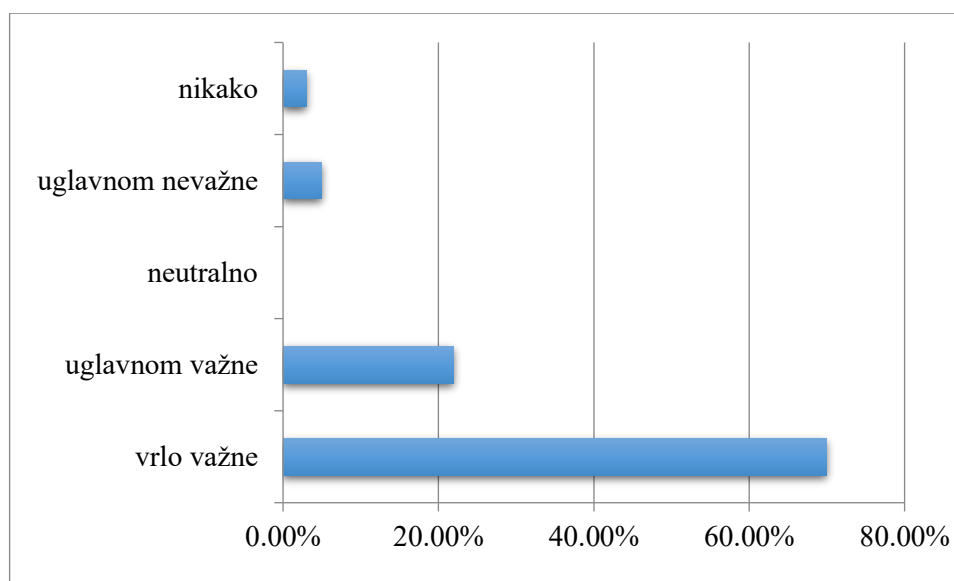
**Slika 10** Raspodjela ispitanika (N=100) s obzirom na odgovor na pitanje „Pridržavam se bezglutenske dijete i kada jedem izvan svog doma.“

Ispitanici u najvećem broju, njih 96% pridržavaju se bezglutenskoj prehrani i kada konzumiraju hranu izvan svog doma, samo 4% navelo je da su indiferentni prema izloženosti glutenu izvan doma (Slika 10). Bez obzira na veliku adherentnost bezglutenskoj prehrani strogo isključivanje glutena u prehrani je vrlo teško postići zbog unakrsne kontaminacije. Iako je hrana koja nosi oznaku „bez glutena“ strogo definirana da ne smije sadržavati više od 20 ppm glutena, sadržaj glutena u proizvodima može prekoračiti sigurno ograničenje zbog mogućnosti unakrsne kontaminacije glutenom. Unakrsna kontaminacija glutenom predstavlja zdravstveni rizik ne samo za osobe koje boluju od celijakije, već i za osobe s necelijakijskom osjetljivošću na gluten i alergijom na gluten. Neadekvatni postupci od polja do mljevenja i proizvodni koraci, uključujući zajednička proizvodna područja, neprikladni sanitarni uvjeti i neodgovarajuće prakse osoblja u industriji/restoranu i neodgovarajući uvjeti skladištenja mogu biti odgovorni za unakrsnu kontaminaciju hrane glutenom (Demirkesen i Ozkaya, 2022; Wieser i sur., 2021).



**Slika 11** Raspodjela ispitanika (N=100) s obzirom na odgovor na pitanje „Prije nego li konzumiram hranu pažljivo razmotrim posljedice.“

Na **slici 11** prikazano je da 96% ispitanika pažljivo razmotri posljedice konzumiranja hrane, a samo 4% ne razmišlja o posljedicama prilikom konzumiranja hrane. Stalna briga kako pravilno izbjeći gluten pri svakom obroku ili piću sa sobom nosi određeni psihološki teret. Mnoge studije bavile su utjecajem pridržavanja dijete bez glutena na kvalitetu života, anksioznost i depresiju kod oboljelih od celijakije (Rostami Nejad i sur., 2020; Campagna i sur., 2016; Sainsbury i Marques, 2018). Studija provedena u Iranu, na 283 ispitanika, pokazala je prisutnost anksioznosti kod 67,8% ispitanika, sa tim da su žene imale viši indeks anksioznosti, koja se vremenom nije smanjivala bez obzira na pridržavanje bezglutenskoj prehrani (Rostami Nejad i sur., 2020).



**Slika 12** Raspodjela ispitanika (N=100) s obzirom na odgovor na pitanje „Koliko su za Vaše zdravlje važne slučajne izloženosti glutenu?“

Za 92% ispitanika slučajne izloženosti glutenu su važne, od kojih 70% vrlo važne i 22% uglavnom važne, dok su za 8% ispitanika nevažne, što je prikazano na **slici 12**.

Važno je istaknuti kako ispitanici koji češće konzumiraju rizične namirnice imaju lošije subjektivne i objektivne pokazatelje kvalitete suznog filma, ali je statistički značajna povezanost utvrđena samo za TBUT test (**Tablica 9**).

**Tablica 9** Spearmanovi rangovi korelacija između učestalosti konzumacije rizične hrane u odnosu na parametre kvalitete suznog filma kod svih ispitanika (N=100)

Parametri kvalitete suznog filma	Rizična hrana (porcija/dan)	
	Rho	P
OSDI skor	0,184	0,068
Schirmer OD	-0,002	0,986
Schirmer OS	-0,106	0,293
TBUT OD	-0,314*	0,001
TBUT OS	-0,324*	0,001

\*statistički značajno kod  $p < 0,05$

OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) – Indeks bolesti površine oka;

TBUT (*Tear breakup time*) – vrijeme pucanja suznog filma; OD – desno oko; OS – lijevo oko

Prosjeck vrijednosti TBUT-a u zdravoj populaciji iznosi 27 s (Vidas Pauk i sur., 2019), a medijan vrijednosti ispitanika u ovom istraživanju je značajno niži i iznosi 17 s (**Tablica 6**). Kako je

navedeno u ranijim studijama (Uzel i sur., 2017; Hazar i sur., 2020; Karatepe Hashas i sur., 2017; Martins i sur., 2017) osobe sa celijakom, ne moraju zadovoljavati kriterije za dijagnozu sindroma suhog oka iako češće imaju lošiju kvalitetu suznog filma uz veće subjektivne tegobe indikativne za sindrom suhog oka.

Kada je analizirana povezanost konzumacije 14 vrsta najčešće konzumirane rizične hrane među svim ispitanicima (**Suplement tablica 2**) utvrđeno je da ispitanici koji konzumiraju više napitaka na bazi mlijeka ( $\rho = 0,294$ ;  $p = 0,003$ ) i voćnih jogurata ( $\rho = 0,199$ ;  $p = 0,047$ ) imaju viši OSDI skor. S druge strane, lošije rezultate TBUT testa imaju ispitanici koji konzumiraju više instant palente, voćnih jogurata tučenog vrhnja i sirnih namaza. Interesantno je kako konzumacija odabranih namirnica ne pokazuje značajnu povezanost s rezultatima Schirmer testa.

Rezultati o općim karakteristikama i manifestaciji bolesti u skladu su s prethodno provedenim istraživanjima o celijakiji. Jedno istraživanje pokazalo je da slučajno izlaganje glutenu tijekom obroka izvan doma ili potrošnja potencijalno kontaminirane hrane u oboljelih od celijakije koji se pridržavaju na bezglutenskoj prehani prisutno je kod 66% osoba i javlja se rjeđe od jednom mjesečno, ali svi osjete klinički značajne simptome, a neki čak unutar jednog sata nakon što su konzumirali hranu (Silvester i sur., 2016). Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da čak i rijetko izlaganje potencijalno kontaminiranoj hrani može rezultirati pogoršanjem zdravlja oka, posebno simptoma suhog oka, što se dodatno pogoršava načinom života i produženim boravkom u zatvorenom prostoru i pred ekranima (Hodžić i sur., 2024).

Većina osoba sa celijakom može sigurno podnijeti dnevnu konzumaciju od približno 10 mg glutena ili 500 g hrane koja sadrži 20 mg/kg glutena. Međutim, postoji značajna varijabilnost unutar ove populacije, pa neki oboljeli mogu imati pogoršanje stanja i izražene histološke promjene crijevne sluznice s vrlo malom dnevnom izloženošću glutenu (Wieser i sur., 2021).

Imajući na umu prekomjernu prisutnost komercijalnih bezglutenskih proizvoda i mogućnosti objedovanja izvan kuće, rizik od (nenamjernog) izlaganja glutenu je stvarna i vrlo zabrinjavajuća (Wieser i sur., 2021), posebno za visoko osjetljive osobe. Oznake (i deklaracije) bezglutenskih proizvoda postale su nepouzidane (Falcomer i sur., 2020). Uz to, mnogi komercijalno dostupni proizvodi bez glutena (od kukuruza, riže, prosa), gotova jela i jela pripremljena u restoranima mogu biti unakrsno kontaminirani glutenom (Wieser i sur., 2021). Sustavni pregled 24 studije pokazao je da je prevalencija kontaminacije u industrijskim prehrambenim proizvodima koje nude različiti servisi za prehranu 13,2%, a raste na 41,5% za neindustrijske prehrambene proizvode, a koji su označeni kao bezglutenski (Falcomer i sur., 2020). Utvrđeno je i da je razlika između razina kontaminacije industrijskih i neindustrijskih

proizvoda beznačajna, niži postotak kontaminacije glutenom za industrijske proizvode zapravo je samo rezultat njihovog označavanja „bez glutena“ (Falcomer i sur., 2020).

### 4.2. DRUGA FAZA ISTRAŽIVANJA – INTERVENCIJA

Za drugu fazu istraživanja odabrano je 45 ispitanika, kako je prikazano na CONSORT dijagramu (**Slika 5**). Ispitanici sa najlošijim parametrima kvalitete suznog filma su u podjednakom omjeru (po 15 ispitanika) randomizirani u jednu od tri intervencijske skupine: **kontrola** (2000 mg maslinovog ulja u obliku dvije gel kapsule/dan), **intervencija 1** (720 mg EPA i 480 mg DHA u obliku dvije gel kapsule/dan) i **intervencija 2** (320 mg EPA i 200 mg DHA u obliku dvije gel kapsule/dan).

Preparati korišteni u intervenciji su bili ekstra djevičansko maslinovo ulje i komercijalno dostupni preparati omega-3 masnih kiselina i to: Solgar Omega-3 caps A60 (sastav jedne kapsule: riblje ulje 1000 mg, 160 mg EPA i 100 mg DHA u jednoj gel kapsuli) i Solgar Omega-3 Double Strength caps A30 (sastav jedne kapsule: riblje ulje: 1200 mg, 360 mg EPA i 240 mg DHA).

Proizvođač komercijalnih preparata (Solgar) nije imao nikakvog doticaja sa istraživanjem. Maslinovo ulje je bilo enkapsulirano u gel kapsule kako bi vizualno (bojom, veličinom kapsule) bilo što sličnije komercijalnim preparatima. Komercijalni preparati su uklonjeni iz originalne ambalaže i prepakirani u neprozirne bijele plastične kutije na kojima je bio napisan troznamenasti kod. Sva tri preparata (**kontrola**, **intervencija 1** i **intervencija 2**) su bila pakirana u identičnim neprozirnim bijelim posudama s poklopcima na kojima su pisali troznamenasti kodovi. Svaki ispitanik je dobio jednu posudicu sa količinom preparata koja je bila dostatna za 45 dana primjene odnosno 90 gel kapsula.

Randomizacija je bila trostruko slijepa odnosno: zaslijepljeni su bili sami ispitanici, ali i glavni istraživač koji je radio sa ispitanicima i koordinator istraživanja. Koordinator istraživanja je pripremio troznamenaste kodove koji su proslijeđeni osobi (treća osoba) koja ih je zatim nasumično dodijelila preparatima prije pakiranja u posude. Treća osoba je napravila randomizaciju preparata korištenih u drugoj fazi istraživanja te nije na drugi način ni bila uključena u istraživanje.

Ispitanicima su u trenutku uključanja u drugu fazu istraživanja bile ponuđene zatvorene bijele koverta u kojima su bili papiri sa troznamenastim kodovima identični onima na posudama sa preparatima. Kodovi su bili napisani na papiru A4 formata i složeni na način da se kroz

kovertu ne mogu vidjeti brojevi. Ispitanik bi po odabiru kovertu istu otvorio, pročitao broj u koverti i dobio posudu s preparatom sa istim troznamenkastim kodom.

Intervencija je trajala 45 dana i za to vrijeme je ispitanicima rečeno da nastave sa svojim uobičajenim aktivnostima i prehranom, zapravo da osim što koriste preparat koji im je dodijeljen ne mijenjaju ništa drugo.

Osnovne karakteristike ispitanika koji su bili uključeni u drugu fazu istraživanja prikazane su u **tablici 10**. U drugu fazu istraživanja bilo je uključeno 38 žena (84,4%) i 7 muškaraca (15,6%) i nisu se statistički značajno razlikovali prema dobi i BMI-u. Većina spolnih razlika u kliničkim manifestacijama celijakije je fiziološka i nije značajna (Sonti i sur., 2013; Bai i sur., 2005), što je potvrđeno i u provedenom istraživanju. U odnosu na muškarce zdrave populacije, oni sa celijakijom su nešto niži, što nije slučaj kod žena (Weiss i sur., 2008; Sonti i sur., 2013).

Fakultetsko obrazovanje imalo je 46,7% ispitanika, a poslijediplomski studij 15,6% ispitanika, a završenu srednju školu imalo je 37,78%. Zaposleno je 66,7%, nezaposleno 28,9%, a u mirovini 4,4% ispitanika.

Među ispitanicima čak 31,1% navelo je da neko u obitelji ima celijakiju, a da simptome slične celijakiji ima 11,1% srodnika, dok je ostalih 57,8% ispitanika navelo da nitko u obitelji nema celijakiju. Posebnu pažnju treba obratiti na osobe koje imaju simptome koji ukazuju na celijakiju jer bi se moglo raditi o subkliničkom obliku celijakije. Subklinički oblik uključuje osobe sa simptomima/znacima ispod praga kliničke identifikacije i često su prepoznatljivi tek nakon pozitivnih učinaka prelaskom na bezglutensku prehranu. Tipičan primjer subkliničkih slučajeva su oni oboljeli koji su podvrgnuti skriningu na antitijela, jer su rođaci oboljelih od celijakije ili slučajevi identificirani tijekom skrininga opće populacije (Caio i sur., 2019). U provedenom istraživanju, sumnja na subklinički oblik postoji kod 11,1% članova obitelji i/ ili rođaka, a blagovremeno postavljanje dijagnoze kod takvih osoba neophodno je radi uključivanja pravilnog tretmana (bezglutenske prehrane) i spriječavanja/odlaganja nastanka pridruženih bolesti.

U više od 2/3 oboljelih uključениh u drugu fazu istraživanja dijagnoza celijakije postavljena je između 21-50 godine, od čega kod 57,7% osoba između 31-50 godina, a kod 2,2% osoba, odnosno kodjednog oboljelog bolest je otkrivena prije 10.-te godine.

**Tablica 10** Osnovne karakteristike ispitanika (N=45) uključenih u drugu fazu istraživanja

	Srednja vrijednosti $\pm$ SD	Min – Max
Dob (godine)	38,9 $\pm$ 9,0	19 – 49
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,2 $\pm$ 3,5	17,0 – 33,7

SD – standardna devijacija; Min – minimalna vrijednost; Max – maksimalna vrijednost

BMI – indeks tjelesne mase

Ispitanicima koji su uključeni u drugu fazu istraživanja napravljena je detaljna analiza prehrane.

U **Tablici 11** je vidljivo kako ispitanici u *intervenciji 1* i *intervenciji 2* imaju vrlo sličan prosječan dnevni energetske unos, dok je *kontrolna* skupina imala nešto veći prosječan dnevni energetske unos (260 do 272,3 kcal). Prosječan doprinos dnevnom energetske unosu iz proteina u ispitanika *intervencije 1* i *intervencije 2* bio je skoro identičan, dok je *kontrolna* skupina ispitanika imala nešto veći unos proteina (doprinos dnevnom energetske unosu je veći za 1,6 do 1,9%), za razliku od doprinosa masti koji je u *kontroli* bio znatno manji nego u druge dvije skupine i to za 5 do 7,2%. U *intervenciji 2* utvrđen je najviši doprinos ugljikohidrata dnevnom energetske unosu od svih ispitanika.

**Tablica 11** Prosječan dnevni unos energije i makronutrijenata među ispitanicima druge faze istraživanja s obzirom na tip intervencije (N=45)

	<b>Intervencija 1</b>	<b>Intervencija 2</b>	<b>Kontrola</b>
	Prosječan dnevni unos	Prosječan dnevni unos	Prosječan dnevni unos
Energija (kcal)	1343,2	1352,6	1615,6
Energija (kJ)	5620,2	5659,5	6759,6
Proteini (%)	19,3	19,6	21,1
Masti (%)	38,9	41,1	33,9
Ugljikohidrati (%)	41,1	49,1	43,7

Uobičajeno, bezglutenska prehrana sadrži nizak udio složenih ugljikohidrata i proteina, a visok udio masti i jednostavnih ugljikohidrata (Abdi i sur., 2023). Prekomjeren unos masti u bezglutenskoj prehrani potvrđen je u provedenom istraživanju gdje je udio masti znatno veći



od preporučenih vrijednosti (**Tablica 11**) koje bi setrebale kretati između 20 i 35% ukupnog dnevnog energetskeg unosa (Venn, 2020), posebno u skupini ispitanika *intervencije 1 i 2*. Kod svih ispitanika (N=45) udio proteina je zadovoljavajući i nije pokazao snižene vrijednosti. Preporučeni dnevni energetskeg unos ugljikohidrata u prehrani zdravih osoba bi trebao iznositi 45 do 65% dnevnog energetskeg unosa (Venn, 2020). Unos ugljikohidrata bio je zadovoljavajući u *intervenciji 2*, dok su *intervencija 1 i kontrola* pokazale snižene vrijednosti ugljikohidrata na račun viših vrijednosti masti, ali i viših vrijednosti proteina koje su neuobičajene za bezglutensku prehranu.

U aktivnoj formi celijakije malapsoprcija mikronutrijenata očituje se u deficitu folata, željeza i vitamina B12, a sama bezglutenska prehrana deficitarna je folatima i željezom (Abdi i sur., 2023). U oboljelih od celijakije deficitarnim se smatraju vitamin D, vitamin B12, folati te željezo, kalcij, cink i magnezij (Vici i sur., 2016; Cardo i sur., 2021; Ballester Fernández i sur., 2019).

**Tablica 12** Prosječan dnevni unos minerala među ispitanicima druge faze istraživanja s obzirom na tip intervencije (N=45)

	<b>Intervencija 1</b>	<b>Intervencija 2</b>	<b>Kontrola</b>
	Prosječan dnevni unos	Prosječan dnevni unos	Prosječan dnevni unos
Na (mg)	2129,5	2385,5	3546,6
K (mg)	2107,2	2136,1	2831,8
Ca (mg)	560,9	495,9	493,7
Mg (mg)	149,1	153,2	176,0
P (mg)	1080,9	865,3	1423,8
Fe (mg)	7,0	7,3	9,3
Zn (mg)	2,3	2,5	2,8
Cu (mg)	0,5	0,68	0,7
Mn(mg)	4,1	0	3,0
Se (mg)	0,01	0,85	2,5

Prema podacima u **Tablici 12** može se zaključiti da sve skupine ispitanika imaju nedovoljan unos kalcija, koji je nešto izraženiji u skupini *intervencije 2 i kontroli* i iznosi 57% od preporučenih dnevnih vrijednosti koji po EFSA-i iznosi 860 mg/dan, dok je u *intervenciji 1* prosječan dnevni unos 65% preporučenih dnevnih vrijednosti. Prosječan dnevni unos cinka

također je puno manji u odnosu na preporučene dnevne vrijednosti (7,5 mg/dan) i iznosi 30% za *intervenciju 1*, 33% za *intervenciju 2* i 37% za *kontrolu*. Isto je zabilježeno i za magnezij. Naime, u *intervenciji 1* i *intervenciji 2* unos magnezija je gotovo identičan i iznosi približno 50% od preporučenog dnevnog unosa od 300 mg/dan po EFSA-i, dok je u *kontroli* nešto veći i iznosi 58,6% od preporučenog unosa.

S druge strane, svi ispitanici kroz prehranu unose zadovoljavajuće količine željeza, a *kontrolna* skupina premašuje preporučene dnevne vrijednosti u količini od 7 mg/dan prema EFSA-i. Dakle ispitanici *intervencije 1* zadovoljavaju 100% preporučenog dnevnog unosa, *intervencije 2* 104%, a *kontrolne* skupine čak 132,8% preporučenog dnevnog unosa. Anemija usljed nedostatka željeza najčešći je oblik anemije kod oboljelih od celijakije, najvećim dijelom zbog otežane apsorpcije željeza, ali i zbog samog upalnog odgovora u celijakiji (Talarico i sur., 2021; Stefanelli i sur., 2020). Iako je među ispitanicima unos željeza putem hrane zadovoljavajući, ne može se sa sigurnošću tvrditi da li neki od njih imaju anemiju, imajući u vidu da mehanizmi otežane aporpcije željeza kod osoba koje su na bezglutenskoj prehani i dalje ostaje nepoznat (Stefanelli i sur., 2020).

Patofiziologija smanjenje mineralne gustoće kostiju u oboljelih od celijakije je multifaktorijska i uključuje lokalne i sistemske mehanizme (Al-Toma i sur., 2022) kojima u najvećoj mjeri pridonose deficiti minerala poput kalcija, magnezija i cinka te vitamina D. Smanjena mineralna gustoća kostiju zabilježena je kod više od polovice novodijagnosticiranih odraslih osoba s celijakijom (Al-Toma i sur., 2022), a celijakija je poznati uzročnik metaboličke osteopatije (Ganji i sur., 2019). Meta-analiza koju su proveli Ganji i sur. (2019) utvrdila je kako je prevalencija osteoporoze 14,4% a osteopenije čak 39,6% kod žena u premenopauzi i muškaraca oboljelih od celijakije. Treba istaknuti kako osteoporoza može biti jedina manifestacija neotkrivene celijakije. U prilog tome govori i činjenica da procjena prevalencije celijakije u osoba sa niskom mineralnom gustoćom kostiju iznosi 2-3%, dok je u općoj populaciji to 1% (Al-Toma i sur., 2022).

**Tablica 13** Prosječan dnevni unos vitamina među ispitanicima druge faze istraživanja s obzirom na tip intervencije (N=45)

	<b>Intervencija 1</b>	<b>Intervencija 2</b>	<b>Kontrola</b>
	Prosječan	Prosječan	Prosječan
	dnevni unos	dnevni unos	dnevni unos
Vitamin A (µg)	1077,3	466,1	909,2
Retinol (µg)	624,1	120,9	553,1
Karoten (µg)	2387,2	1677,4	1849,2
Vitamin B1 (mg)	0,55	0,49	0,8
Vitamin B2 (mg)	0,85	0,75	1,0
Niacin(mg)	10,2	9,0	17,5
Vitamin B6 (mg)	0,94	0,9	1,5
Vitamin C (mg)	132,2	82,4	120,7
Vitamin D (µg)	54,3	0,12	46,6
Vitamin E (mg)	0	0,05	0,15
Vitamin K (mg)	0	0	0
Vitamin B12 (µg)	2,6	0,1	2,2
Folati (µg)	0,55	1,6	5,2
Panotenskakiselina (mg)	0,3	0	0,2
Biotin (mg)	0	0	0

Prema podacima u **Tablici 13** zaključuje se da postoji izrazito visok nedostatak folata u prehrani u svim skupinama ispitanika, a najviše je izražen u **intervenciji 1** i iznosi samo 0,22% preporučenih dnevnih vrijednosti prema EFSA-i (250 µg/dan), potom u **intervenciji 2** i iznosi 0,65% a zatim u **kontrolnoj** skupini gdje iznosi 2,08% preporučenih dnevnih vrijednosti. Vitamin B12 je također u deficitu, a po EFSA-i preporučeni dnevni unos je 4 µg/dan. Najniži je u **intervenciji 2** i to samo 2,5% preporučenih dnevnih vrijednosti, dok je u drugim skupinama ispitanika puno bolji; u **intervenciji 1** 65%, a u **kontroli** 55 % preporučenih dnevnih vrijednosti. Dnevni preporučeni unos vitamina D od 15 µg/dan (EFSA) zadovoljen je među ispitanicima **intervencije 1** (362%) i **kontrolne** skupine (310%), dakle čak je trostruko veći u odnosu na preporučeni dnevni unos, za razliku od ispitanika **intervencije 2** koji su u deficitu vitamina D jer je njihov unos svega 0,8% preporučenog dnevnog unosa.

Anemija u osoba oboljelih od celijakije je često multifaktorijalna, a osim već spomenutog željeza koje je uzrok 84% svih anemija, slijede anemije usljed deficita vitamina B12 u 14%

slučajeva te anemija uslijed deficita folata u 11% slučajeva (Berry i sur., 2018). U Tablici 13 je jasno vidljiv značajan deficit folata među svim ispitanicima (N=45), kao i nedostatak vitamina B12 osobito u *intervenciji 2*. Sve zajedno, bez obzira na zadovoljavajući unos željeza putem hrane predstavlja rizični čimbenik za razvoj anemije što se posljedično može odraziti na cjelokupno zdravstveno stanje oboljelih od celijakije.

Parametri kvalitete suznog filma na početku i na kraju intervencije prema tipu intervencije prikazani su u **tablici 14**. Medijani vrijednosti OSDI testa pokazuju kako ispitanici imaju umjereno oštećenje kvalitete suznog filma povezano sa suhim okom, dok većina vrijednosti objektivnih testova puno manje ukazuje na narušen kvalitet suznog filma.

Kod *kontrolne* skupine ispitanika nije utvrđena nikakva statistička razlika u objektivnim parametrima kvalitete suznog filma prije i nakon intervencije (**Tablica 14**), dok se prema OSDI skor u čini da je došlo do pogoršanja stanja. *Kontrolna* skupina suplementirana je maslinovim uljem u dozi od 2 000 mg dnevno. Medijan za objektivne testove iznosio je za Schirmer test oba oka 30,0 mm i ostao je isti prije i poslije intervencije, dok je za TBUT desnog oka prije intervencije bio 13,0 s, a poslije intervencije nešto niži 12,0 s iako bez statistički značajne razlike, a za lijevo oko iznosio je 12,0 s i ostao nepromijenjen. Subjektivni parametar, OSDI skor je prije intervencije bio 35,4, a nakon intervencije 37,7 što je očigledno pogoršanje, ali statistički se nije pokazalo značajnim. Ovaj rezultat se može objasniti eventualno opuštenijim ponašanjem oboljelih zbog primjene „lijeka“ tijekom istraživanja koji će im eventualno omogućiti bolji komfor gledanja prilikom rada za računarom, gledanjau male ekrane, nedovoljnim treptanjem itd.

S druge strane, skupina *intervencija 1* pokazuje poboljšanje u apsolutno svim promatranim parametrima (**Tablica 14**). Medijan za OSDI prije intervencije iznosio je 33,3 dok je nakon intervencije iznosio 20,8 što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,001$ ). Medijan za Schirmer test desnog oka prije intervencije bio je 27,0 mm a poslije intervencije 31,0 mm što takođe predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,041$ ), dok je za lijevo oko medijan iznosio 25,0 mm a nakon intervencije 32,0 mm. Sa statistički značajnom razlikom ( $p = 0,001$ ). TBUT oba oka pokazao je također statistički značajnu razliku ( $p = 0,001$ ) u poboljšanju parametara prije i poslije intervencije, i to za desno oko medijan je iznosio 10,0 s sa poboljšanjem na 14,0 s, a za lijevo oko medijan 9,0 s sa poboljšanjem na 13,0 s.

Iz ovih rezultata zaključuje se da su oboljeli iz skupine *intervencija 1* po dijagnostičkim kriterijima za DED, prije intervencije, zadovoljavali dijagnozu teškog oblika suhog oka po OSDI medijanu (33,3), blagog oblika po TBUT medijanu (OD: 10,0 s; OS: 9,0 s), a po

Shirmer testu nisu imali ni rizik za sindrom suhog oka. Na osnovu toga može se zaključiti da se radi o predominantno hiperevaporativnom obliku suhog oka, koji predstavlja najčešći tip suhog oka. U nekim slučajevima jedan oblik može se pojaviti bez drugoga, međutim kako bolest napreduje vjerojatnije je da će smanjenje ili nedostatak obje komponente postati klinički očit. Hiperevaporativno suho oko javlja se sa stanjima koja utječu na kapak (npr. MGD i abnormalnosti treptanja) ili površinu oka (npr. povezano s nedostatkom mucina ili nošenjem kontaktnih leća) (Craig i sur., 2017).

Nakon intervencije u skupini koja je bila suplementirana sa 720 mg EPA i 480 mg DHA dnevno, u trajanju od 45 dana došlo je do statistički značajnih poboljšanja u svim parametrima suhog oka u istraživanju (**Tablica 14**). Naime, OSDI je sada zadovoljavao samo blagi oblik DED-a, dok je TBUT porastao do normalnih granica. Slične rezultate imala su i druga istraživanja, posebno ono koje su proveli Bhargava i sur. (2016). Suplementirali su pacijente sa DED-om koji istovremeno boluju od rozacee istim dozama omega-3 masnih kiselina (720 mg EPA i 480 mg DHA), ali u nešto dužem vremenskom intervalu (3 mjeseca) i dokazali poboljšanje za subjektivne parametre, Schirmer test i TBUT. Mnoge studije istraživale su i otkrile pozitivne učinke omega-3 masnih kiselina na DED, bilo da su korištene u sistemskom ili topikalnom obliku (Kawakita i sur., 2013; Bhargava i sur., 2015; Chinnery i sur., 2017; Giannaccare i sur., 2019; Arita i sur., 2005; Hampel i sur., 2015), a na temelju nedavne Cochrane meta-analize 34 randomizirana kontrolirana istraživanja koja su uključivala 4314 odraslih osoba s dijagnozom DED-a različite težine i etiologije iz 13 zemalja (Downie i sur., 2019). Suplementacija omega-3 masnim kiselinama u usporedbi sa placebo ili kontrolom pokazala je obećavajuće rezultate u tretmanu DED-a.

Imajući u vidu da je upala ključ patogeneze DED-a (Lam i sur., 2009), jasno je zašto metabolički nedostatak omega-3 masnih kiselina suznog filma može potaknuti kroničnu upalu površine oka u sindromu suhog oka (Walter i sur., 2015).

Što se tiče zdravlja oka, omega-3 i omega-6 masne kiseline važne su u održavanju homeostaze površine oka. Utvrđeno je da su učinkovite u modulaciji upale u DED-u kroz poboljšanje sastava lipidnog sloja suznog filma i promicanje regeneracije živaca rožnice. *In vitro*, resolvin D1 (derivat omega-3 masnih kiselina) smanjuje sintezu upalnih citokina u epitelu rožnice. *In vitro* je također dokazano da resolvin D1 inhibira stvaranje proupalnih citokina, uključujući IFN- $\gamma$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  i smanjuje ekspresiju gena ciklooksigenaze-2 nakon suplementacije sa EPA i DHA i njihove inkorporacije u epitel membrana meibomovih žlijezde (Hodžić i sur., 2024). U velikoj studiji koja je uključila 32 470 žena, veći omjer unosa omega-6/omega-3 (> 15:1 naprema < 4:1) bio je povezan s više od dvostruko većim rizikom za nastanak sindroma

suhog oka (Miljanović i sur., 2005). U istoj studiji, žene sa višim unosom omega-3 masnih kiselina imale su 68% manju incidenciju sindroma suhog oka (Miljanović i sur., 2005).

Metaboličke vrijednosti omega-3 masnih kiselina izravno utječu na ekspresiju upalnih lipida u suznom filmu kod ljudi (Walter i sur., 2016). Ista studija dokazala je su pacijenti koji su uzimali omega-3 masne kiseline u obliku dodataka prehrani imali više razine PUFA-e u suznom filmu i niži, manji upalni omjer omega-6/omega-3. Ovi podaci naglašavaju biološki značaj lipidnih omega-3 medijatora (EPA i DHA) u suznom filmu i podržavaju hipotezu da DED ima metaboličku osnovu. Također, povećan omjer omega-6/omega-3 u suznom filmu bio je proporcionalan bojenju rožnice i stupnju disfunkcije suznog filma (Walter i sur., 2016).

Osim gore navedenog pozitivnog učinka kratkotrajne upotrebe omega-3 masnih kiselina, i duža upotreba takođe ima svoje benefite. Oralna primjena omega-3 masnih kiselina tijekom tri mjeseca (360 mg EPA i 240 mg DHA dnevno) bila je učinkovita u ublažavanju simptoma suhog oka, smanjenju brzine isparavanja suza i poboljšanju citološkog otiska konjunktive, te poboljšanju simptoma suhog oka povezanog sa sindromom kompjuterskog vida (Bhargava i sur., 2015). Velike doze omega-3 pokazale su svoje benefite, u smislu neuroprotektivnog učinka na nervni pleksus rožnice. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama (1000 mg EPA i 500 mg DHA) tijekom 3 mjeseca daje neuroprotektivne učinke u sub-bazalnom pleksusu rožnice koji koreliraju s normalizacijom osmolarnosti suznog filma u osoba sa suhim okom (Chinnery i sur., 2017).

Za skupinu **intervencija 2**, medijan za OSDI prije intervencije iznosio je 35,4 dok je nakon intervencije iznosio 22,9 što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,001$ ). Medijan za Shirmer test desnog oka prije intervencije bio je 27,0 mm, poslije intervencije 29,0 mm što ukazuje na poboljšanje rezultata, ali ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,074$ ), dok je za lijevo oko medijan iznosio 24,0 mm a nakon intervencije 31,0 mm sa statistički značajnom razlikom ( $p = 0,009$ ). TBUT oba oka pokazao je također statistički značajnu razliku ( $p = 0,001$ ) poboljšanja parametara prije i poslije intervencije, i to za desno oko medijan je iznosio 10,0 s sa poboljšanjem na 14,0 s, a za lijevo oko medijan 9,0 s sa poboljšanjem na 14,0 s.

Ispitanici u skupini **intervencije 2** dobivali su 320 mg EPA i 200 mg DHA, tijekom 45 dana, gdje je dokazano gore navedeno poboljšanje subjektivnog i objektivnih parametara DED-a, što je potvrđeno i u ranijoj studiji Kangari i sur. (2017) koji su suplementirali pacijente sa DED-om sličnim dozama omega-3 masnih kiselina (360 mg EPA i 240 mg DHA) i približnom vremenskom intervalu (mjesec dana) i dokazali poboljšanje za OSDI, Schirmer test i TBUT.

Međutim *intervencija 1*, odnosno dvostruko veća doza omega-3 masnih kiselina pokazala se superiornijom kada su u pitanju parametri vezani za sindrom suhog oka, što se posebno odnosi na OSDI i TBUT. Optimalno doziranje omega-3 masnih kiselina i trajanje liječenja predstavljaju potencijalna područja interesa u oftalmologiji, posebno kod bolesti površine oka kao što je DED (Castro-Castaneda i sur., 2022).

U različitim kliničkim istraživanjima korištene su različite doze intervencije za DED i to: 600 mg EPA + 250 mg DHA u trajanju od tri mjeseca kod pacijenata sa sindromom kompjuterskog vida (Bhargava i sur., 2015), 750 mg EPA + 350 DHA u trajanju od tri mjeseca kod pacijenata bez komorbideta (Bhargava i sur., 2013), 720 mg EPA + 480 mg DHA u trajanju od šest mjeseci kod pacijenata sa rozaceom (Bhargava i sur., 2016), 1440 mg EPA + 960 mg DHA u trajanju od 45 dana u korisnika vizualnih terminala (Bhargava i sur., 2016a) 1680 mg EPA + 480 mg DHA u trajanju od 12 tjedana (Epitropoulos i sur., 2016). Zaključci iz studija Bhargava i sur. iz 2013, 2015, 2016 godine govore u prilog poboljšanja svih parametara suhog oka, ali nakon intervencije u trajanju od najmanje tri mjeseca, dok bi za izrazito visoke doze omega-3 masnih kiselina efikasna bila i suplementacija u trajanju od 45 dana (Bhargava i sur., 2016a), odnosno rezultati se poboljšavaju već nakon šest tjedana (Epitropoulos i sur., 2016). U obzir treba uzeti i komorbidete; čini se da su manje doze učinkovitije u osoba sa DED-om bez komorbiditea, što se posebno odnosi na sistemske bolesti. Maksimalna doza suplementacije od 3000 mg, i to 2000 mg EPA+ 1000 mg DHA, korištena je u DREAM studiji, ali osim gastrične nepodnošljivosti, ispitanici nisu imali drugih nuspojava. Rezultati multicentričnog dvostruko slijepog randomiziranog kliničkog ispitivanja, DREAM, oprečno je sa dosadašnjim istraživanjima utjecaja omega-3 masnih kiselina na DED. Uključivalo je 349 pacijenata sa DED-om koji su primali 2000 mg EPA i 1000 mg DHA dnevno, i 186 pacijenata s DED-om koji su primali placebo (maslinovo ulje) tijekom 12 mjeseci, nakon čega nisu pronašli značajno poboljšanje ni u jednom od promatranih rezultata između dviju skupina. Nedostaci ove studije su što je bilo uključeno 38% pacijenata koji su koristili ciklosporinske kapi i 50% pacijenata koji su koristili druge tretmane za suho oko. Drugim riječima, na rezultate ispitivanja DREAM studije mogli su utjecati drugi tretmani za oči (Wang i Ko, 2023). Rezultati ispitivanja DREAM studije spomenuli su da izbor pacijenata, druga ograničenja liječenja i trajanje liječenja mogu pridonijeti heterogenosti i kontroverzama.

Kao što je prethodno naglašeno, ovo je prvo i jedino istraživanje koje se bavilo utjecajem omega-3 masnih kiselina na kvalitetu suznog filma u oboljelih od celijakije. Jedino slično istraživanje proveli su Georgakopoulos i sur. (2017) koji su ispitivali utjecaj omega-3 masnih kiselina (510 mg EPA + 345 mg DHA) na parametre suhog oka oboljelih od dijabetesa tipa 2.

Dokazali su poboljšanje u svim parametrima (Shirmer test, TBUT, konjunktivalna impresivna citologija i OSDI) čak tri mjeseca nakon korištenja navedenih doza omega-3 masnih kiselina. Nedostaci ove studije su starost ispitanika ( $65,57 \pm 4,27$  godina) i korištenje antidijabetika, kao čimbenika koji pridonose dijagnozi DED-a, ali i umjetnih suza koji smanjuju tegobe DED-a.



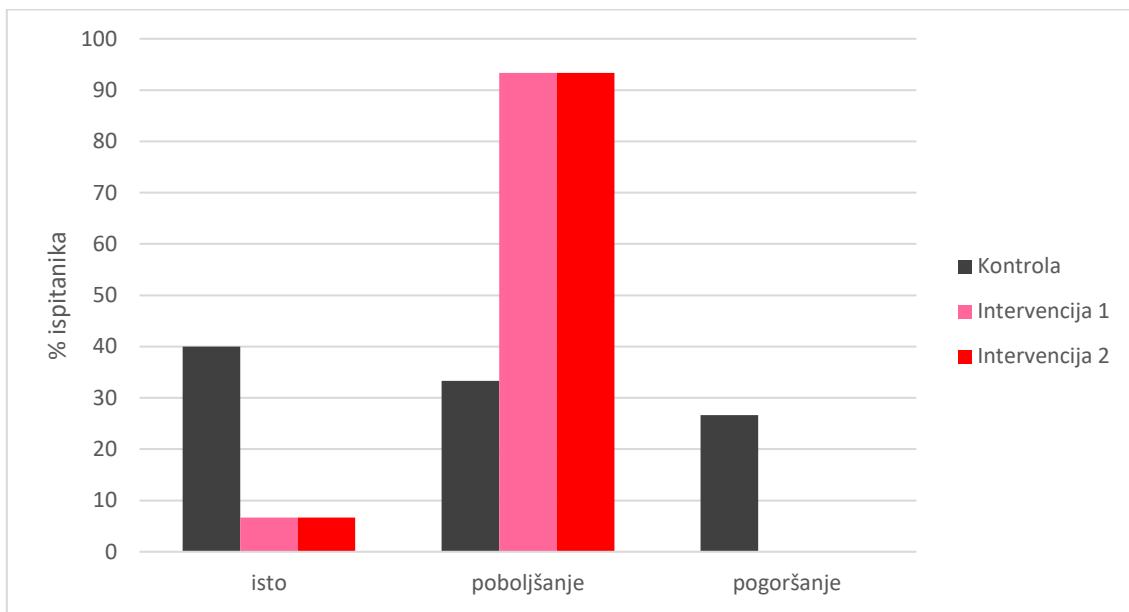
**Tablica 14** Vrijednosti objektivnih i subjektivnog testa korištenog za procjenu kvalitete suznog filma u vezi sa suhim okom prije i nakon intervencije

Parametri kvalitete suznog filma	Kontrola (n=15)		P	Intervencija 1 (n=15)		P	Intervencija 2 (n=15)		p
	Medijan (25%-75%)			Medijan (25%-75%)			Medijan (25%-75%)		
	Prije	Poslije		Prije	Poslije		Prije	Poslije	
OSDI	35,4 (29,2 – 45,8)	37,5 (31,3 – 43,8)	0,407	33,3 (29,2 – 56,3)	20,8 (16,7 – 29,2)	0,001*	35,4 (25,0 – 41,7)	22,9 (16,7 – 33,3)	0,001*
Schirmer OD	30,0 (26,0 – 35,0)	30,0 (28,0 – 35,0)	0,845	27,0 (13,0 – 35,0)	31,0 (22,0 – 35,0)	0,041*	27,0 (18,0 – 30,0)	29,0 (22,0 – 35,0)	0,074
Schirmer OS	30,0 (26,0 – 35,0)	30,0 (29,0 – 34,0)	0,401	25,0 (13,0 – 31,0)	32,0 (16,0 – 35,0)	0,005*	24,0 (13,0 – 35,0)	31,0 (29,0 – 35,0)	0,009*
TBUT OD	13,0 (11,0 – 14,0)	12,0 (10,0 – 14,0)	0,237	10,0 (9,0 – 12,0)	14,0 (10,0 – 16,0)	0,001*	10,0 (9,0 – 13,0)	14,0 (12,0 – 15,0)	0,001*
TBUT OS	12,0 (11,0 – 13,0)	12,0 (11,0 – 13,0)	0,617	9,0 (8,0 – 12,0)	13,0 (11,0 – 16,0)	0,001*	9,0 (8,0 – 12,0)	14,0 (11,0 – 16,0)	0,001*

\*statistički značajno kod  $p < 0,05$

OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) – Indeks bolesti površine oka; TBUT (*Tear breakup time*) – vrijeme pucanja suznog filma; OD – desno oko; OS – lijevo oko

Kada se promatra subjektivni parametar kvalitete suznog filma odnosno promjena OSDI skora nakon intervencije, viljivo je da je do pogoršanja stanja došlo jedino u *kontrolnoj* skupini ispitanika (kod njih čak 26,7%; **Slika 13**). Također, u istoj skupini nije došlo do promjene OSDI skora kod 40,0% ispitanika dok je poboljšanje zabilježeno kod 93,3% ispitanika u obje *intervencijske* skupine (**Slika 13**).



**Slika 13** Raspodjela ispitanika s obzirom na promjenu u OSDI skoru prije i nakon provedene intervencije s obzirom na tip intervencije

Interesantno je da je kod svih 14 ispitanika u *intervenciji 1* došlo do značajnog smanjenja OSDI skora, dok je isto zabilježeno kod 8/14 ispitanika u *intervenciji 2* kod kojih je došlo do poboljšanja. Vidljivo poboljšanje najznačajnije je kod ispitanika u *intervenciji 1* (**Slika 14**). Ovi rezultati, zajedno sa ranije diskutiranim, govore u prilog tome da je učinkovitije suplementirati većom dozom omega-3 masnih kiselina (preparat sa većom količinom DHA i EPA).

Osim ranije navedenog evidentnog poboljšanja svih parametara suhog oka u skupini ispitanika *intervencije 1*, mora se istaknuti da je među ispitanicima *intervencije 2*, također došlo do poboljšanja, ali sa određenim razlikama u značajnosti i heterogenosti u rezultatima, u odnosu na ispitanike *intervencije 1* smanjenje OSDI skora u *intervenciji 1* je homogeno, jednolično, dok je među ispitanicima *intervencije 2* heterogeno, i u više od 50% ispitanika nije došlo do značajnog smanjenja OSDI skora.

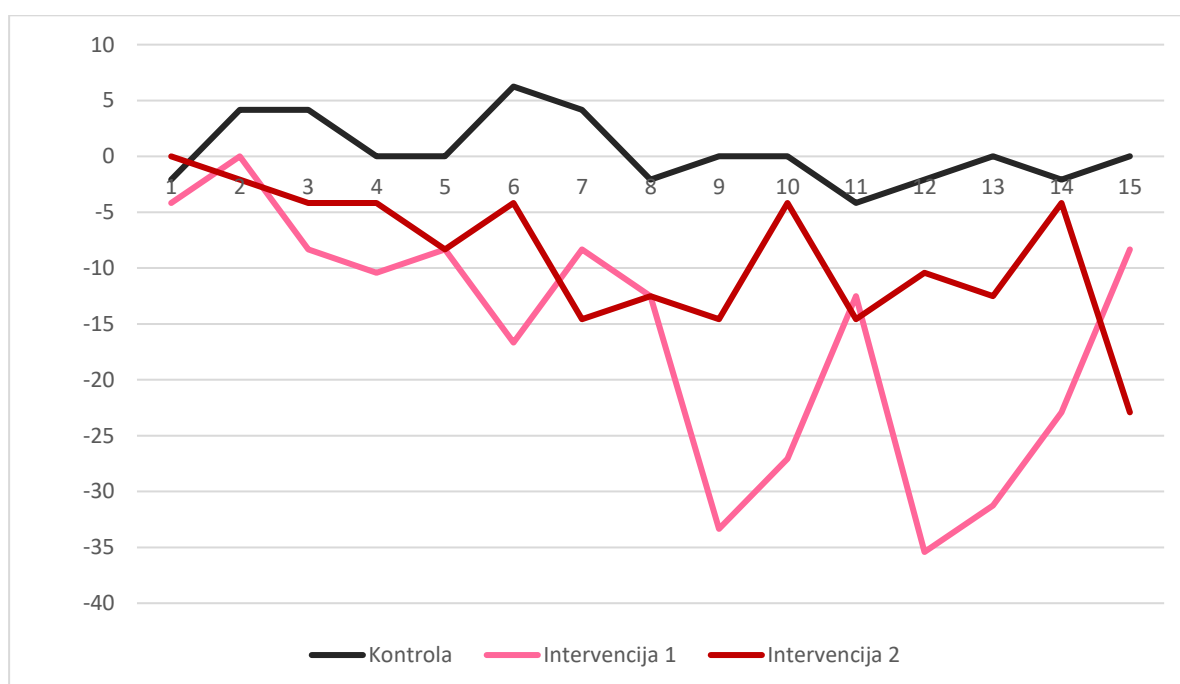
Imajući u vidu da u provedenom istraživanju ne postoji statistički značajna razlika poboljšanja volumena suza za jedno oko (Shirmer test za desno oko), i da više od 50% ispitanika nije pokazalo poboljšanje OSDI skora nakon suplementacije manjom dozom omega-3 masnih kiselina, može se tvrditi da je kod ispitanika efikasnija veća doza omega-3 masnih kiselina za poboljšanje parametara suhog oka.

Veća doza nutrijenata u obliku dodataka prehrani, pa tako i u slučaju preparata omega-3 masnih kiselina znači veće ekonomsko opterećenje za pacijenta. Ako se uzme u obzir da su bezglutenske namirnice značajno skuplje u odnosu na namirnice sa glutenom (Estévez i sur., 2024; Lee i sur., 2019; Stevens i sur., 2008), svako povećanje troškova za osobu sa celijakom je značajno. Međutim, primjena dodataka prehrani omega-3 masnih kiselina, kao način liječenja ili potpora liječenju, jeftin je, lako dostupan i široko prihvatljiv u javnosti (O'Byrne i O'Keefe, 2024), a ujedno je i ekonomičniji u odnosu na ostale modalitete kod terapije suhog oka. U provedenom istraživanju čak trećina ispitanika bila je nezaposlena, ali to ne možemo uzeti kao relevantan podatak s obzirom na heterogenost grupe, a najviše zbog studentske populacije među ispitanicima. U svakom slučaju, poznato je da socioekonomski status indicira slabije pridržavanje bezglutenskoj prehrani u oboljelih od celijakije (Zysk i sur., 2018; Oza i sur., 2016), a ukoliko postoje još neka od pridruženih stanja ili bolesti, koji sa sobom nose određena dodatna odricanja i korištenje terapije i/ili dodataka prehrani zaključuje se da je prisutno veće ekonomsko opterećenje oboljelih uz posljedično smanjenje kvalitete života.

Svakako se mora istaknuti i korist od manje doze omega-3 masnih kiselina (320 mg EPA i 200 mg DHA) u trajanju od 45 dana (**intervencija 2**) koja je pokazala učinkovitost u tretmanu suhog oka, poboljšavajući i objektivne i subjektivni parametar DED-a, koja se također ogleda u smanjenju gastričnih tegoba vezanih za visoke doze omega-3 masnih kiselina. Naime, u studiji DREAM (Asbell i sur., 2018), čak 4,9% ispitanika prijavilo je gastrične tegobe, od kojih najčešće proljev, a 2% je prijavilo epizode krvarenja prilikom primjene visokih doza omega-3 masnih kiselina u dužem periodu (12 mjeseci). Najčešće nuspojave primjene omega-3 masnih kiselina istraživane su u meta-analizi i sveobuhvatnom pregledu 90 kliničkih istraživanja od 1987. do 2023. godine gdje je evidentirano da osobe koje koriste omega-3 masne kiseline u odnosu na placebo češće imaju proljev, disgeuziju (narušen osjet okusa) i sklonost krvarenju (Chang i sur., 2023). EPA i DHA općenito se smatraju sigurnima. FDA preporučuje da dnevni unos ne prelazi 3 g/dan EPA i DHA zajedno, s ne više od 2 g/dan iz dodataka prehrani (Krupa i sur., 2024). U provedenoj studiji **intervencija 1** koja je pokazala efikasniji učinak na parametre DED-a suplementirana je sa 720 mg EPA i 480 mg DHA što zajedno čini 1,2 g/dan, i predstavlja sigurnu dozu prema gore navedenim kriterijima, uz mali rizik za nuspojave.

Imajući u vidu da nije utvrđena statistički značajna korelacija između učestalosti konzumacije rizične hrane i promatranih parametara kvalitete suznog filma kako na početku tako ni na kraju intervencije (**Suplement tablica 2**) isključuje se mogućnost lošijeg pridržavanja bezglutenskoj prehrani među ispitanicima *intervencije 2*, što još jednom potvrđuje efikasnost primjene većih doza omega-3 masnih kiselina u tretmanu DED-a, što je utvrđeno u *intervenciji 1*.

Dvije meta-analize potvrdile su terapijsku korist omega-3 masnih kiselina u liječenju znakova i simptoma DED-a pokazujući poboljšanje OSDI testa, TBUT-a i Schirmer testa u usporedbi s placeboom (Chi i sur., 2019; Giannaccare i sur., 2019), što je potvrdila još jedna meta-analiza iz 2023. godine (Wang i Ko, 2023).



**Slika 14** Promjena apsolutne vrijednosti OSDI skora prije i nakon provedene intervencije za svakog pojedinog ispitanika s obzirom na intervenciju koju su primali

U **tablici 15** je prikazana konzumacija rizične hrane s obzirom na intervenciju, a cijela tablica je dostupna kao **Suplement tablica 3**. Najčešće konzumirana rizična hrana je ponovno čokolada, dok se učestalost konzumacije ostale hrane razlikuje u odnosu na cijelu skupinu ispitanika (**Tablica 8**). Također su utvrđena tri značajnija odstupanja u konzumaciji rizične hrane u odnosu na kontrolnu skupinu pa su tako ispitanici u *intervenciji 1* često konzumirali praline (60% konzumira) dok su ispitanici u *intervenciji 2* često konzumirali kukuruzne pahuljice sa raznim dodacima (53,3% konzumira) i čajne salame, nareske, kobasice, hrenovke i sl. proizvode (53,3% konzumira) (**Suplement Tablica 3**).

**Tablica 15** Učestalost konzumacije odabrane rizične hrane među ispitanicima s obzirom na tip intervencije

Rizična hrana	Kontrola (n=15)		Intervencija 1 (n=15)		Intervencija 2 (n=15)	
	Nikada (%)	Konzumira (%)	Nikada (%)	Konzumira (%)	Nikada (%)	Konzumira (%)
Aromatizirano UHT vrhnje za kuhanje (s gljivama, lososom itd.)	60,0	40,0	46,7	53,3	53,3	46,7
Instant palenta	53,3	46,7	46,7	53,3	40,0	60,0
Pripremljene mješavine za frappe	53,3	46,7	73,3	26,7	73,3	26,7
Čips od krumpira	46,7	53,3	33,3	66,7	26,7	73,3
Gotova jela na bazi povrća	46,7	53,3	33,3	66,7	60,0	40,0
Voćni jogurt	46,7	53,3	33,3	66,7	33,3	66,7
Sladoled	46,7	53,3	26,7	73,3	60,0	40,0
Kandirano voće	40,0	60,0	46,7	53,3	73,3	26,7
Tučeno vrhnje	40,0	60,0	33,3	66,7	53,3	46,7
Kreme i pudinzi	26,7	73,3	20,0	80,0	13,3	86,7
Napitci na bazi mlijeka	20,0	80,0	20,0	80,0	33,3	66,7
Sirni namazi	20,0	80,0	13,3	86,7	33,3	66,7
Kakao u prahu	20,0	80,0	60,0	40,0	40,0	60,0
Čokolade	13,3	86,7	13,3	86,7	33,3	66,7

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između učestalosti konzumacije rizične hrane i promatranih parametara kvalitete suznog filma kako na početku tako ni na kraju intervencije (op.a. *rezultati nisu prikazani*).

**Suplement tablica 1** Učestalost konzumacije rizične hrane među svim ispitanicima (N=100) i ispitanicima koji su odabrani za drugu fazu istraživanja (N=45) poredane od najrjeđe do najčešće konzumiranih

Rizična hrana	Skrining (N=100)		Intervencija (N=45)	
	Nikada (%)	Konzumira (%)	Nikada (%)	Konzumira (%)
Mekinjje gore navedenih žitarica	100,0	0,0	100,0	0,0
Smrznuto povrće (prženi krumpir ili gljive) koji sadržava pšenicu i/ili njezine derivate	100,0	0,0	100,0	0,0
Kupovni slatkiši prekriveni pšeničnim brašnom	100,0	0,0	100,0	0,0
Ječam i njegovi derivati	99,0	1,0	97,8	2,2
Pšenoraž	99,0	1,0	97,8	2,2
Bulgurcouscous	99,0	1,0	97,8	2,2
Jogurt sa sladom, žitaricama ili keksima	99,0	1,0	97,8	2,2
Kuhane zamrznute ribe (surimi ili imitacija raka)	99,0	1,0	97,8	2,2
Zeleni oraščići	98,0	2,0	97,8	2,2
Zobeni napitci	98,0	2,0	97,8	2,2
Pšenična votka	97,0	3,0	100,0	0,0
Emmer	97,0	3,0	97,8	2,2
Kupovni kolači, savijače od pšenice, raži, ječma i zobi, instant želirani pudinzi, krem punjenja	97,0	3,0	95,6	4,4
Čokolada sa žitaricama i keksima	97,0	3,0	93,3	6,7
Viski	96,0	4,0	93,3	6,7
Raž i njezini derivati	96,0	4,0	93,3	6,7
Panirano povrće ili povrće pečeno u brašnu	96,0	4,0	95,6	4,4
Ledene voćne lizaljke	95,0	5,0	91,1	8,9
Slatki ili slani pečeni proizvodi (kruh, štapići, kolači, pite itd.)	95,0	5,0	91,1	8,9
Gin	93,0	7,0	95,6	4,4
Kamut	93,0	7,0	97,8	2,2
Tjestenina (svježa, suha, s punjenjem ili bez njega)	93,0	7,0	91,1	8,9
Suho voće preliveno brašnom	93,0	7,0	91,1	8,9
Ječmeni slad	91,0	9,0	95,6	4,4
Povrće sa žitaricama	91,0	9,0	88,9	11,1
Panirano meso ili riba uvaljano u brašno ili kuhano s umacima koji sadrže brašno s glutenom	91,0	9,0	91,1	8,9

Meso u limenkama	89,0	11,0	88,9	11,1
Pira i njezini derivati	89,0	11,0	88,9	11,1
Musli i žitarice za doručak napravljene od gore navedenih žitarica	87,0	13,0	95,6	4,4
Pšenica i njezini derivati	86,0	14,0	91,1	8,9
Instant kava ili nadomjesci kave koji sadržavaju ječam ili ječmeni slad	84,0	16,0	86,7	13,3
Topla čokolada	81,0	19,0	77,8	22,2
Pivo	81,0	19,0	91,1	8,9
Praline	77,0	23,0	73,3	26,7
Voćni sirupi i sladoled	74,0	26,0	62,2	37,8
Kukuruzne pahuljice sa raznim dodacima	73,0	27,0	62,2	37,8
Sirevi s plijesni	72,0	28,0	68,9	31,1
Zob i njezini derivati	72,0	28,0	82,2	17,8
Umaci na bazi mesa ili ribe	70,0	30,0	68,9	31,1
Pripremljene mješavine za frape	69,0	31,0	66,7	33,3
Kandirano voće	62,0	38,0	53,3	46,7
Aromatizirano UHT vrhnje za kuhanje (s gljivama, lososom itd.)	60,0	40,0	53,3	46,7
Gotova jela na bazi povrća	58,0	42,0	46,7	53,3
Instant palenta	57,0	43,0	46,7	53,3
Čajne salame, naresci, kobasice, hrenovke itd.	57,0	43,0	46,7	53,3
Tučeno vrhnje	54,0	46,0	42,2	57,8
Voćni jogurt	52,0	48,0	37,8	62,2
Sladoled	52,0	48,0	44,4	55,6
Čips od krumpira	49,0	51,0	35,6	64,4
Kakao u prahu	43,0	57,0	40,0	60,0
Sirni namazi	36,0	64,0	22,2	77,8
Napitci na bazi mlijeka	34,0	66,0	24,4	75,6
Kreme i pudinzi	30,0	70,0	20,0	80,0
Čokolade	24,0	76,0	20,0	80,0

**Suplement tablica 2** Spearmanovi rangovi korelacija između konzumacije 14 najčešće konzumirane rizične hrane i parametara kvalitete suznog filma kod svih ispitanika (N=100)

		čips od krumpira	instant palenta	kandirano voće	napici na bazi mlijeka	voćni jogurt	vrhnje za kuhanje	tučeno vrhnje	kreme I pudinzi	sirni namazi	čajne salame, kobasice	čokolade	kakao u prahu	sladoled	gotova jela na bazi povrća
OSDI score	rho	0,034	0,046	0,099	,294**	,199*	0,077	0,008	-0,026	0,155	0,019	0,185	0,170	0,054	0,121
	p	0,740	0,652	0,328	0,003	0,047	0,446	0,939	0,796	0,124	0,854	0,066	0,090	0,594	0,231
Schirmer OD	rho	-0,136	-0,039	0,000	0,187	-0,019	-0,157	-0,141	0,058	0,097	-0,070	0,068	0,071	0,049	-0,041
	p	0,177	0,700	0,998	0,063	0,854	0,119	0,161	0,564	0,335	0,490	0,502	0,484	0,627	0,684
Schirmer OS	rho	-0,166	-0,037	-0,044	0,071	-0,080	-0,160	-0,152	-0,022	-0,096	-0,057	0,028	0,040	-0,041	-0,138
	p	0,100	0,712	0,664	0,483	0,427	0,112	0,132	0,830	0,345	0,570	0,780	0,690	0,687	0,172
TBUT OD	rho	-0,194	-,214*	-0,153	-0,142	-,260**	-0,191	-0,170	-0,153	-,227*	-0,191	-0,113	-0,026	-0,147	-0,191
	p	0,053	0,032	0,130	0,159	0,009	0,057	0,090	0,129	0,023	0,057	0,262	0,801	0,145	0,057
TBUT OS	rho	-0,130	-,247*	-0,140	-0,127	-,241*	-0,111	-,212*	-0,073	-0,190	-0,154	-0,160	0,042	-0,112	-0,133
	p	0,199	0,013	0,167	0,207	0,016	0,274	0,034	0,471	0,058	0,126	0,112	0,678	0,269	0,188

P – značajnost, dvostrano

\*značajno kod  $p < 0,05$ ; \*\*značajno kod  $p < 0,01$

OSDI (Ocular Surface Disease Index) - ; TBUT (Tear breakup time) - ; OD – desno oko; OS – lijevo oko



**Suplement tablica 3** Učestalost konzumacije rizične hrane među ispitanicima uključenim u drugu fazu istraživanja (N=45) s obzirom na intervenciju poredane od najrjeđe do najčešće konzumiranih

Rizična hrana	Kontrola (n=15)		Intervencija 1 (n=15)		Intervencija 2 (n=15)	
	Nikada (%)	Ponekad (%)	Nikada (%)	Ponekad (%)	Nikada (%)	Ponekad (%)
Viski	100,0	0,0	93,3	6,7	86,7	13,3
Pšenična votka	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
Ječam i njegovi derivati	100,0	0,0	100,0	0,0	93,3	6,7
Pšenoraž	100,0	0,0	100,0	0,0	93,3	6,7
Emmer	100,0	0,0	93,3	6,7	100,0	0,0
Bulgurcouscous	100,0	0,0	93,3	6,7	100,0	0,0
Mekinje gore navedenih žitarica	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
Smrznuto povrće (prženi krumpir ili gljive) koji sadržava pšenicu i/ili njezine derivate	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
Jogurt sa sladom, žitaricama ili keksima	100,0	0,0	93,3	6,7	100,0	0,0
Kuhane zamrznute ribe (surimi ili imitacija raka)	100,0	0,0	100,0	0,0	93,3	6,7
Zobeni napitci	100,0	0,0	100,0	0,0	93,3	6,7
Kupovni kolači, savijače od pšenice, raži, ječma i zobi, instant želirani pudinzi, krem punjenja	100,0	0,0	86,7	13,3	100,0	0,0
Kupovni slatkiši prekriveni pšeničnim brašnom	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
Gin	93,3	6,7	100,0	0,0	93,3	6,7
Ledene voćne lizaljke	93,3	6,7	93,3	6,7	86,7	13,3
Pšenica i njezini derivati	93,3	6,7	93,3	6,7	86,7	13,3
Raž i njezini derivati	93,3	6,7	93,3	6,7	93,3	6,7
Kamut	93,3	6,7	100,0	0,0	100,0	0,0
Zeleni oraščići	93,3	6,7	100,0	0,0	100,0	0,0
Povrće sa žitaricama	93,3	6,7	73,3	26,7	100,0	0,0
Panirano povrće ili povrće pečeno u brašnu	93,3	6,7	93,3	6,7	100,0	0,0
Pivo	93,3	6,7	80,0	20,0	100,0	0,0

#### 4. Rezultati i rasprava

Instant kava ili nadomjestci kave koji sadržavaju ječam ili ječmeni slad	93,3	6,7	80,0	20,0	86,7	13,3
Čokolada sa žitaricama i keksima	93,3	6,7	93,3	6,7	93,3	6,7
Meso u limenkama	86,7	13,3	93,3	6,7	86,7	13,3
Pira i njezini derivati	86,7	13,3	80,0	20,0	100,0	0,0
Ječmeni slad	86,7	13,3	100,0	0,0	100,0	0,0
Musli i žitarice za doručak napravljene od gore navedenih žitarica	86,7	13,3	100,0	0,0	100,0	0,0
Slatki ili slani pečeni proizvodi (kruh, štapići, kolači, pite itd.)	86,7	13,3	100,0	0,0	86,7	13,3
Tjestenina (svježa, suha, s punjenjem ili bez njega)	80,0	20,0	100,0	0,0	93,3	6,7
Suho voće preliveno brašnom	80,0	20,0	100,0	0,0	93,3	6,7
Panirano meso ili riba uvaljano u brašno ili kuhano s umacima koji sadrže brašno s glutenom	80,0	20,0	93,3	6,7	100,0	0,0
Kukuruzne pahuljice sa raznim dodacima	73,3	26,7	66,7	33,3	46,7	53,3
Voćni sirupi i sladoled	73,3	26,7	40,0	60,0	73,3	26,7
Praline	73,3	26,7	80,0	20,0	66,7	33,3
Zob i njezini derivati	73,3	26,7	80,0	20,0	93,3	6,7
Sirevi s plijesni	66,7	33,3	60,0	40,0	80,0	20,0
Čajne salame, naresci, kobasice, hrenovke itd.	66,7	33,3	26,7	73,3	46,7	53,3
Umaci na bazi mesa ili ribe	66,7	33,3	73,3	26,7	66,7	33,3
Topla čokolada	66,7	33,3	80,0	20,0	86,7	13,3
Aromatizirano UHT vrhnje za kuhanje (s gljivama, lososom itd.)	60,0	40,0	46,7	53,3	53,3	46,7
Instant palenta	53,3	46,7	46,7	53,3	40,0	60,0
Pripremljene mješavine za frape	53,3	46,7	73,3	26,7	73,3	26,7
Čips od krumpira	46,7	53,3	33,3	66,7	26,7	73,3
Gotova jela na bazi povrća	46,7	53,3	33,3	66,7	60,0	40,0

#### 4. Rezultati i rasprava

---

Voćni jogurt	46,7	53,3	33,3	66,7	33,3	66,7
Sladoled	46,7	53,3	26,7	73,3	60,0	40,0
Kandirano voće	40,0	60,0	46,7	53,3	73,3	26,7
Tučeno vrhnje	40,0	60,0	33,3	66,7	53,3	46,7
Kreme i pudinzi	26,7	73,3	20,0	80,0	13,3	86,7
Napitci na bazi mlijeka	20,0	80,0	20,0	80,0	33,3	66,7
Sirni namazi	20,0	80,0	13,3	86,7	33,3	66,7
Kakao u prahu	20,0	80,0	60,0	40,0	40,0	60,0
Čokolade	13,3	86,7	13,3	86,7	33,3	66,7

## 5. ZÁVĚRY

S obzirom na postavljene ciljeve i hipoteze, iz rezultata provedenog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

- TBUT u svih 100 oboljelih od celijakija niži je u odnosu na prosjek TBUT-a u zdravoj populaciji
- Shimer test koji ukazuje na vodeni komponentnu suznog filma u 98% ispitanika bio je u referentnim vrijednostima, a u 2% ispitanika pokazao je vrijednosti koji odgovaraju kriterijima za blagi oblik DED-a
- Čak 39% oboljelih od celijakije ima subjektivne simptome (OSDI) koji ukazuju na DED, te zadovoljavaju kriterij za teški oblik DED-a
- Prema TBUT-u 26% ispitanika zadovoljava kriterij za dijagnozu DED-a, od kojih 22% za blagi, 1% za umjereni i 3% za teški oblik suhog oka
- Ispitanici koji češće konzumiraju rizične namirnice pri izloženosti glutenu imaju lošije subjektivne i objektivne parametre suznog filma, ali statistički značajna povezanost utvrđena je samo za TBUT
- U *kontrolnoj* skupini se parametri objektivnog testa i subjektivnih testova za DED nisu statistički značajno razlikovali prije i poslije intervencije
- U *kontrolnoj* skupini došlo je do pogoršanja OSDI skora u čak 26,7% ispitanika nakon intervencije, ali bez statistički značajne razlike, dok je u 40% ispitanika OSDI ostao nepromjenjen
- U *intervenciji 1 i 2* došlo je do poboljšanja OSDI skora u 93,3% ispitanika nakon primjene oralnih doza omega-3 masnih kiselina u trajaju od 45 dana
- Do značajnog smanjenja OSDI skora došlo je kod svih 14 ispitanika *intervencije 1*, dok je isto zabilježeno kod 8/14 ispitanika *intervencije 2*
- U *intervenciji 2* ne postoji statistički značajna razlika poboljšanja Schirmer testa za jedno oko i u više od 50% ispitanika ne postoji statistički značajna razlika u poboljšanju OSDI skora nakon suplementacije nižom dozom omega-3 masnih kiselina
- Poboljšanje u subjektivnim i objektivnim parametrima suznog filma najznačanije je bilo u skupini *intervencije 1*, dakle nakon primjene velikih doza omega-3 masnih kiselina

Provedeno istraživanje utjecaja omega-3 masnih kiselina na kvalitetu suznog filma u oboljelih od celijakije jedina je studija objavljena do danas. Obzirom na dostupne podatke, jedina je studija koja se bavila sistemskim učincima omega-3 masnih kiselina na ublažavanje DED-a u oboljelih od celijakije. Potvrdila je opravdanost primjene omega-3 masnih kiselina u obliku dodataka prehrani kao adjuvantne terapije kojom se postižu značajna poboljšanja u parametrima suznog filma i posljedično poboljšava kvalitetu vida. Rezultati koji su prikazani imaju potencijal iskorištenja u svakodnevnoj oftalmološkoj praksi, ne samo za oboljele od celijakije već za sve osobe sa simptomima DED-a koji, posebice u teškom obliku bolesti značajno narušavaju svakodnevno funkcioniranje oboljelih i njihovu kvalitetu života.

## **6. LITERATURA**

- Abdi, F., Zuberi, S., Blom, J. J., Armstrong, D., Pinto-Sanchez, M. I. (2023). Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*, 15(6), 1475. doi: 10.3390/nu15061475.
- Adams, D.W., Moleski, S., Jossen, J., Tye-Din, J.A. (2024). Clinical Presentation and Spectrum of Gluten Symptomatology in Celiac Disease. *Gastroenterology*, S0016-5085(24), 417-7. doi: 10.1053/j.gastro.2024.01.052.
- Alhatem, A., Cavalcanti, B., Hamrah, P. (2012). *In vivo* confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *Semin Ophthalmol*, 27(5-6), 138-148. doi: 10.3109/08820538.2012.711416.
- Almallouhi, E., King, K.S., Patel, B., Wi, C., Juhn, Y.J., Murray, J.A., Absah, I. (2017). Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 65(4), 432-437. doi: 10.1097/MPG.0000000000001532.
- Al-Toma, A., Herman, A., Lems, W. F., Mulder, C. J. J. (2022). The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-Onset Celiac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients*, 14(21), 4554. doi: 10.3390/nu14214554.
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D.S., Cellier, C., Mulder, C.J., Lundin, K.E.A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
- Amano, S., Inoue, K. (2017). Clinic-Based Study on Meibomian Gland Dysfunction in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(2), 1283-1287. doi: 10.1167/iovs.16-21374.
- Andrén Aronsson, C., Agardh, D. (2023). Intervention strategies in early childhood to prevent celiac disease—a mini-review. *Front Immunol*, 14, 1106564. doi: 10.3389/fimmu.2023.1106564.
- Arita, M., Yoshida, M., Hong, S., Tjonahen, E., Glickman, J. N., Petasis, N.A., Blumberg, R.S., Serhan, C.N. (2005). Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(21), 7671-7676. doi: 10.1073/pnas.0409271102.
- Asri, N., Taraghikhah, N., Baniyadi, R., Ishaq, S., Rezaei-Tavirani, M., Sadeghi, A., Ehsani-Ardakani, M. J., Jahani-Sherafat, S., Asadzadeh Aghdaei, H., Rostami-Nejad, M. (2022). The Effect of Gluten-Free Diet Duration on Body Mass Index of Iranian Patients with Celiac Disease. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 14(3), 323–329. doi: /10.34172/mejdd.2022.290.
- Bai, D., Brar, P., Holleran, S., Ramakrishnan, R., Green, P. H. (2005). Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40(2), 183–187. doi:10.1080/00365520510011498.



- Bakija I. (2021). *Kvaliteta suznog filma u kroničnih shizofrenih bolesnika na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima* (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet Zagreb.
- Ballestero Fernández, C., Varela-Moreiras, G., Úbeda, N., Alonso-Apperte, E. (2019). Nutritional Status in Spanish Children and Adolescents with Celiac Disease on a Gluten Free Diet Compared to Non-Celiac Disease Controls. *Nutrients*, 11(10), 2329. doi: 10.3390/nu11102329.
- Barabino, S., Horwath-Winter, J., Messmer, E. M., Rolando, M., Aragona, P., Kinoshita, S. (2017). The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. *Progress in Retinal and Eye Research*, 61, 23–34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.05.003.
- Barbosa Ribeiro, B., Marta, A., Ponces Ramalhão, J., Marques, J. H., Barbosa, I. (2022). Pulsed Light Therapy in the Management of Dry Eye Disease: Current Perspectives. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, N.Z.), 16, 3883–3893. doi: 10.2147/OPHTH.S349596.
- Barratt, S. M., Leeds, J. S., Sanders, D. S. (2013). Factors influencing the type, timing and severity of symptomatic responses to dietary gluten in patients with biopsy-proven coeliac disease. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 22(4), 391–396.
- Baudouin, C., Irkeç, M., Messmer, E. M., Benítez-Del-Castillo, J. M., Bonini, S., Figueiredo, F. C., Geerling, G., Labetoulle, M., Lemp, M., Rolando, M., Van Setten, G., Aragona, P., ODISSEY. European Consensus Group Members (2018). Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmologica*, 96(2), 111–119. doi: 10.1111/aos.13436.
- Baudouin, C., Messmer, E. M., Aragona, P., Geerling, G., Akova, Y. A., Benítez-del-Castillo, J., Boboridis, K. G., Merayo-Llodes, J., Rolando, M., Labetoulle, M. (2016). Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *The British Journal of Ophthalmology*, 100(3), 300–306. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307415.
- Begley, C. G., Chalmers, R. L., Abetz, L., Venkataraman, K., Mertzanis, P., Caffery, B. A., Snyder, C., Edrington, T., Nelson, D., Simpson, T. (2003). The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(11), 4753–4761. doi: 10.1167/iovs.03-0270.
- Behrens, A., Doyle, J. J., Stern, L., Chuck, R. S., McDonnell, P. J., Azar, D. T., Dua, H. S., Hom, M., Karpecki, P. M., Laibson, P. R., Lemp, M. A., Meisler, D. M., Del Castillo, J. M., O'Brien, T. P., Pflugfelder, S. C., Rolando, M., Schein, O. D., Seitz, B., Tseng, S. C., van Setten, G., Dysfunctional tear syndrome study group (2006). Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*, 25(8), 900–907. doi: 10.1097/01.ico.0000214802.40313.fa.
- Ben Tov, A., Cohen, S., Shamir, R., Chodick, G., Melzer-Cohen, C., Shalev, V., Fayngor, R., Weintraub, Y., Yerushalmy-Feler, A., Kuint, J. (2020). Very Low Birth Weight Preterm Infants have Decreased Celiac Disease Autoimmunity During Childhood and

- 
- Adolescence. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(4), 478–481. doi: 10.1097/MPG.0000000000002624.
- Berry, N., Basha, J., Varma, N., Varma, S., Prasad, K. K., Vaiphei, K., Dhaka, N., Sinha, S. K., Kochhar, R. (2018). Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 2(5), 196–200. doi: 10.1002/jgh3.12073.
- Bhargava, R., Chandra, M., Bansal, U., Singh, D., Ranjan, S., Sharma, S. (2016). A Randomized Controlled Trial of Omega 3 Fatty Acids in Rosacea Patients with Dry Eye Symptoms. *Current Eye Research*, 41(10), 1274–1280. doi: 10.3109/02713683.2015.1122810.
- Bhargava, R., Kumar, P., Arora, Y. (2016a). Short-Term Omega 3 Fatty Acids Treatment for Dry Eye in Young and Middle-Aged Visual Display Terminal Users. *Eye & Contact Lens*, 42(4), 231-236. doi: 10.1097/ICL.0000000000000179
- Bhargava, R., Kumar, P., Kumar, M., Mehra, N., Mishra, A. (2013). A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *International Journal of Ophthalmology*, 6(6), 811-816. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.13.
- Bhargava, R., Kumar, P., Phogat, H., Kaur, A., Kumar, M. (2015). Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. *Contact Lens & Anterior Eye*, 38(3), 206-210. doi: 10.1016/j.clae.2015.01.007.
- Bibbò, S., Pes, G. M., Usai-Satta, P., Salis, R., Soro, S., Quarta Colosso, B. M., Dore, M. P. (2017). Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine*, 96(47), e8562. doi: 10.1097/MD.00000000000008562.
- Biesiekierski J. R. (2017). What is gluten?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(1), 78-81. doi: 10.1111/jgh.13703.
- Boboridis, K. G., Messmer, E. M., Benítez-Del-Castillo, J., Meunier, J., Sloesen, B., O'Brien, P., Quadrado, M. J., Rolando, M., Labetoulle, M. (2023). Patient-reported burden and overall impact of dry eye disease across eight European countries: a cross-sectional web-based survey. *BMJ open*, 13(3), e067007. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067007.
- Bolukbasi, S., Erden, B., Cakir, A., Bayat, A. H., Elcioglu, M. N., Yurttaser Ocak, S., Gokden, Y., Adas, M., Asik, Z. N. (2019). Pachychoroid Pigment Epitheliopathy and Choroidal Thickness Changes in Coeliac Disease. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 6924191. doi: 10.1155/2019/6924191.
- Borrelli, M., Frings, A., Geerling, G., Finis, D. (2021). Gender-Specific Differences in Signs and Symptoms of Dry Eye Disease. *Current Eye Research*, 46(3), 294-301. doi: 10.1080/02713683.2020.1801758.
- Brignole-Baudouin, F., Baudouin, C., Aragona, P., Rolando, M., Labetoulle, M., Pisella, P. J., Barabino, S., Siou-Mermet, R., Creuzot-Garcher, C. (2011). A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye
-

- patients. *Acta Ophthalmologica*, 89(7), e591-e597. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02196.x.
- Bron, A. J., de Paiva, C. S., Chauhan, S. K., Bonini, S., Gabison, E. E., Jain, S., Knop, E., Markoulli, M., Ogawa, Y., Perez, V., Uchino, Y., Yokoi, N., Zoukhri, D., Sullivan, D. A. (2019). Corrigendum to "TFOS DEWS II pathophysiology report" [Ocul. Surf. 15 (3) (2017) 438-510]. *The Ocular Surface*, 17(4), 842. doi: 10.1016/j.jtos.2019.08.007.
- Brousse, N., Meijer, J. W. (2005). Malignant complications of coeliac disease. Best practice & research. *Clinical Gastroenterology*, 19(3), 401–412. doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.002.
- Burkat, C.N., Wei, L.A. (2015). Anatomy of the Lacrimal System. In: Cohen, A., Mercandetti, M., Brazzo, B. 2nd edn. *The Lacrimal System*. Springer, Cham, pp. 1-14. doi: 10.1007/978-3-319-10332-7\_1.
- Bustamante-Arias, A., Ruiz Lozano, R. E., Rodriguez-Garcia, A. (2022). Dry eye disease, a prominent manifestation of systemic autoimmune disorders. *European journal of ophthalmology*, 32(6), 3142–3162. <https://doi.org/10.1177/11206721221088259>.
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, 17(1), 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- Campagna, G., Pesce, M., Tatangelo, R., Rizzuto, A., La Fratta, I., Grilli, A. (2017). The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutrition Research Reviews*, 30(1), 25–35. doi: 10.1017/S0954422416000214.
- Campisi, G., Di Liberto, C., Iacono, G., Compilato, D., Di Prima, L., Calvino, F., Di Marco, V., Lo Muzio, L., Sferrazza, C., Scalici, C., Craxì, A., Carroccio, A. (2007). Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(11-12), 1529-1536. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03535.x.
- Cao, Y., Zhang, W., Wu, J., Zhang, H., Zhou, H. (2017). Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *Journal of Ophthalmology*, 2017, 7298026. doi: 10.1155/2017/7298026.
- Cardo, A., Churrua, I., Lasa, A., Navarro, V., Vázquez-Polo, M., Perez-Junkera, G., Larretxi, I. (2021). Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, 13(8), 2877. doi: 10.3390/nu13082877.
- Castellanos-Rubio, A., Fernandez-Jimenez, N., Kratchmarov, R., Luo, X., Bhagat, G., Green, P. H., Schneider, R., Kiledjian, M., Bilbao, J. R., Ghosh, S. (2016). A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6281), 91-95. doi: 10.1126/science.aad0467.
- Castro-Castaneda, C. R., Altamirano-Lamarque, F., Ortega-Macías, A. G., Santa Cruz-Pavlovich, F. J., Gonzalez-De la Rosa, A., Armendariz-Borunda, J., Santos, A., & Navarro-Partida, J. (2022). Nutraceuticals: A Promising Therapeutic Approach in Ophthalmology. *Nutrients*, 14(23), 5014. doi: 10.3390/nu14235014.

- Catassi, C., Kryszak, D., Bhatti, B., Sturgeon, C., Helzlsouer, K., Clipp, S. L., Gelfond, D., Puppa, E., Sferruzza, A., Fasano, A. (2010). Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of Medicine*, 42(7), 530-538. doi: 10.3109/07853890.2010.514285.
- Cermak, J. M., Papas, A. S., Sullivan, R. M., Dana, M. R., Sullivan, D. A. (2003). Nutrient intake in women with primary and secondary Sjögren's syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(2), 328–334. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601543.
- Chang, J. P., Tseng, P. T., Zeng, B. S., Chang, C. H., Su, H., Chou, P. H., Su, K. P. (2023). Safety of Supplementation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* (Bethesda, Md.), 14(6), 1326-1336. doi: 10.1016/j.advnut.2023.08.003.
- Chastain, J. B., Sindwani, R. (2006). Anatomy of the orbit, lacrimal apparatus, and lateral nasal wall. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 39(5), 855–vi. doi: 10.1016/j.otc.2006.07.003.
- Chi, S. C., Tuan, H. I., Kang, Y. N. (2019). Effects of Polyunsaturated Fatty Acids on Nonspecific Typical Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*, 11(5), 942. doi: 10.3390/nu11050942.
- Chinnery, H. R., Naranjo Golborne, C., Downie, L. E. (2017). Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 37(4), 473-481. doi: 10.1111/opo.12365.
- Cigić L.(2015). *Učestalost celijakije u oboljelih od oralnog lichen planusa* (disertacija). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split.
- Conforti, A., Di Cola, I., Pavlych, V., Ruscitti, P., Berardicurti, O., Ursini, F., Giacomelli, R., Cipriani, P. (2021). Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 20(2),102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735.
- Corazza, G. R., Villanacci, V., Zambelli, C., Milione, M., Luinetti, O., Vindigni, C., Chioda, C., Albarello, L., Bartolini, D., Donato, F. (2007). Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(7), 838–843. doi: 10.1016/j.cgh.2007.03.019.
- Cortina, M. S., Bazan, H. E. (2011). Docosaheptaenoic acid, protectins and dry eye. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(2), 132–137. doi: 10.1097/MCO.0b013e328342bb1a.
- Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C. K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, 15(3), 276–283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008
- Darbà, J., Ascanio, M. (2021). Economic impact of dry eye disease in Spain: A multicentre retrospective insurance claims database analysis. *European Journal of Ophthalmology*, 31(2), 328–333. doi: 10.1177/1120672120907315.

- Davidović Cvetko, E. (2021). Priručnik za vježbe iz fiziologije sporta i vježbanja za fizioterapeute. Vukovar: Veleučilište "Lavoslav Ružička" u Vukovaru.
- Demirkesen, I., Ozkaya, B. (2022). Recent strategies for tackling the problems in gluten-free diet and products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(3), 571–597. doi: 10.1080/10408398.2020.1823814.
- Dixit, R., Lebwohl, B., Ludvigsson, J. F., Lewis, S. K., Rizkalla-Reilly, N., Green, P. H. (2014). Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(7), 1509–1512. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3025-6>.
- do Nascimento, A. B., Fiates, G. M., dos Anjos, A., Teixeira, E. (2014). Gluten-free is not enough--perception and suggestions of celiac consumers. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(4), 394–398. doi: 10.3109/09637486.2013.879286.
- Downie, L. E., Ng, S. M., Lindsley, K. B., Akpek, E. K. (2019). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD011016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011016.pub2>.
- Dragoje, M.(2023). *Pridržavanje bezglutenske prehrane u oboljelih od celijakije* (diplomski rad). Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek.
- Dry Eye Assessment and Management Study Research Group, Asbell, P. A., Maguire, M. G., Pistilli, M., Ying, G. S., Szczotka-Flynn, L. B., Hardten, D. R., Lin, M. C., Shtein, R. M. (2018). n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *The New England Journal of Medicine*, 378(18), 1681–1690. doi: 10.1056/NEJMoa1709691.
- Egri, S., Van Hollebecke, I., Guindolet, D., Manenti, C., Rougier, H., Gabison, É., Cochereau, I., Doan, S. (2021). Efficacité de la lumière pulsée dans le traitement des sécheresses oculaires sévères par dysfonctionnement meibomien [Efficacy of intense pulsed light therapy in the treatment of Meibomian gland dysfunction-related severe dry eye]. *Journal Francais d'ophtalmologie*, 44(2), 169–175. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.061.
- Ellis, F.D. (2003). Lacrimal System. In: Wright, K.W., Spiegel, P.H. (eds) *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Springer, New York, NY. doi: 10.1007/978-0-387-21753-6\_20.
- Epitropoulos, A. T., Donnenfeld, E. D., Shah, Z. A., Holland, E. J., Gross, M., Faulkner, W. J., Matossian, C., Lane, S. S., Toyos, M., Bucci, F. A., Jr, Perry, H. D. (2016). Effect of Oral Re-esterified Omega-3 Nutritional Supplementation on Dry Eyes. *Cornea*, 35(9), 1185–1191. doi: 10.1097/ICO.0000000000000940.
- Erie, J. C., McLaren, J. W., Hodge, D. O., Bourne, W. M. (2005). The effect of age on the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea*, 24(6), 705–709. doi: 10.1097/01.ico.0000154387.51355.39.
- Estévez, V., Rodríguez, J. M., Schlack, P., Navarrete, P., Bascuñán, K. A., Núñez, V., Oyarce, C., Flores, C., Ayala, J., Araya, M. (2024). Persistent Barriers of the Gluten-Free Basic Food Basket: Availability, Cost, and Nutritional Composition Assessment. *Nutrients*, 16(6), 885. doi: 10.3390/nu16060885.

- 
- European Food Safety Authority (EFSA). (2019). Dietary Reference Values for the EU. Dostupno na: <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm> [1.3.2024.]
- Falcomer, A. L., Santos Araújo, L., Farage, P., Santos Monteiro, J., Yoshio Nakano, E., Puppini Zandonadi, R. (2020). Gluten contamination in food services and industry: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(3), 479–493. doi: 10.1080/10408398.2018.1541864.
- Farrand, K. F., Fridman, M., Stillman, I. Ö., Schaumberg, D. A. (2017). Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *American Journal of Ophthalmology*, 182, 90–98. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.033.
- Fousekis, F. S., Katsanos, A., Katsanos, K. H., Christodoulou, D. K. (2020). Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *International Ophthalmology*, 40(4), 1049–1054. doi: 10.1007/s10792-019-01254-x.
- Fuentes-Páez, G., Herreras, J. M., Cordero, Y., Almaraz, A., González, M. J., Calonge, M. (2011). Falta de concordancia entre los cuestionarios y las pruebas diagnósticas en el síndrome de ojo seco [Lack of concordance between dry eye syndrome questionnaires and diagnostic tests]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 86(1), 3–7. doi: 10.1016/j.oftal.2010.07.004.
- Ganji, R., Moghbeli, M., Sadeghi, R., Bayat, G., Ganji, A. (2019). Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: a systematic review. *Nutrition Journal*, 18(1), 9. doi: 10.1186/s12937-019-0434-6.
- Gao, Y., Liu, R., Liu, Y., Ma, B., Yang, T., Hu, C., Qi, H. (2021). Optical quality in patients with dry eye before and after treatment. *Clinical & Experimental Optometry*, 104(1), 101–106. doi: 10.1111/cxo.13111.
- Georgakopoulos, C. D., Makri, O. E., Pagoulatos, D., Vasilakis, P., Peristeropoulou, P., Kouli, V., Eliopoulou, M. I., Psachoulia, C. (2017). Effect of Omega-3 Fatty Acids Dietary Supplementation on Ocular Surface and Tear Film in Diabetic Patients with Dry Eye. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(1), 38–43. doi: 10.1080/07315724.2016.1170643.
- Giannaccare, G., Pellegrini, M., Sebastiani, S., Bernabei, F., Roda, M., Taroni, L., Versura, P., Campos, E. C. (2019). Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea*, 38(5), 565–573. doi: 10.1097/ICO.0000000000001884.
- Golebiowski, B., Badarudin, N., Eden, J., You, J., Hampel, U., Stapleton, F. (2017). Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye?. *The British Journal of Ophthalmology*, 101(2), 218–222. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308473.
- Gomes, J. A. P., Azar, D. T., Baudouin, C., Efron, N., Hirayama, M., Horwath-Winter, J., Kim, T., Mehta, J. S., Messmer, E. M., Pepose, J. S., Sangwan, V. S., Weiner, A. L., Wilson, S. E., Wolffsohn, J. S. (2017). TFOS DEWS II iatrogenic report. *The Ocular Surface*, 15(3), 511–538. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.
-

- 
- Grubbs, J. R., Jr, Tolleson-Rinehart, S., Huynh, K., Davis, R. M. (2014). A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea*, 33(2), 215–218. doi: 10.1097/ICO.000000000000038.
- Guillon, J. (2002). Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. Editor(s): Korb, D. R., Craig, J., Dougherty, M., Guillon, J.-P., Smith, G., Tomlinson, A. *The Tear Film*. Butterworth-Heinemann, 51-81, doi: 10.1016/B978-0-7506-4196-8.50006-7.
- Hadjivassiliou, M., Aeschlimann, P., Sanders, D. S., Mäki, M., Kaukinen, K., Grünewald, R. A., Bandmann, O., Woodroffe, N., Haddock, G., Aeschlimann, D. P. (2013). Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*, 80(19), 1740–1745. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182919070.
- Hampel, U., Krüger, M., Kunnen, C., Garreis, F., Willcox, M., Paulsen, F. (2015). In vitro effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Experimental Eye Research*, 140, 139–148. doi: 10.1016/j.exer.2015.08.024.
- Han, Y., Chen, W., Li, P., Ye, J. (2015). Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine*, 94(38), e1612. doi: 10.1097/MD.0000000000001612.
- Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W. F., Stein J. (2007). Development and validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a disease-specific health-related quality of life measure for adult patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 41(2), 157-166. doi: 10.1097/01.mcg.0000225516.05666.4e.
- Hazar, L., Oyur, G., Atay, K. (2021). Evaluation of Ocular Parameters in Adult Patients with Celiac Disease. *Current Eye Research*, 46(1), 122–126. doi: 10.1080/02713683.2020.1780266.
- He, J., Bazan, H. E. (2010). Omega-3 fatty acids in dry eye and corneal nerve regeneration after refractive surgery. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 82(4-6), 319–325. doi: 10.1016/j.plefa.2010.02.004.
- Hodžić, N., Banjari, I., Bhoi, P., Hodžić, Z., Mušanović, Z., Nadarević-Vodenčarević, A. (2024a). The Potential of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Dry Eye Disease: A Narrative Review. *Al-Anbar Medical Journal*, 20(1), 3-9. doi: 10.33091/amj.2024.144837.1450.
- Hodžić, N., Banjari, I., Mušanović, Z., Nadarević-Vodenčarević, A., Pilavdžić, A., Kurtćehajić, A. (2024). Accidental exposure to gluten is linked with more severe dry eye disease in celiac disease patients on a gluten-free diet. *The New Armenian Medical Journal*, 18(2), 14-20. doi: 10.56936/18290825-18.2024-2.v18.2024-1.
- Holmes, G. K. T., Moor, F. (2011). To determine the age and gender of patients with coeliac disease 1958-2008 in a single centre. *Gut*, 60(1), 84-85. doi:10.1136/gut.2011.239301.175.
-

- Holtmeier, W., Caspary, W. F. (2006). Celiac disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 3. doi: 10.1186/1750-1172-1-3.
- Huang, R., Su, C., Fang, L., Lu, J., Chen, J., Ding, Y. (2022). Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *International ophthalmology*, 42(10), 3253–3272. doi: 10.1007/s10792-022-02320-7.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Størdal, K., Werkstetter, K., i sur. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), 141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
- Hyon, J.Y., Han, S.B. (2021). The Protective Effect of Polyunsaturated Fatty Acids against Dry Eye Disease: A Literature Review. *Applied Sciences*. doi:10.3390/APP11104519.
- Ilus, T., Kaukinen, K., Virta, L. J., Huhtala, H., Mäki, M., Kurppa, K., Heikkinen, M., Heikura, M., Hirsi, E., Jantunen, K., Moilanen, V., Nielsen, C., Puhto, M., Pölkki, H., Vihriälä, I., Collin, P. (2014). Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(4), 418–425. doi: 10.1111/apt.12606.
- Ivarsson, A., Persson, L. A., Nyström, L., Ascher, H., Cavell, B., Danielsson, L., Dannaeus, A., Lindberg, T., Lindquist, B., Stenhammar, L., Hernell, O. (2000). Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway), 89(2), 165–171. doi: 10.1080/080352500750028771.
- Jackson W. B. (2009). Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Canadian journal of ophthalmology*, 44(4), 385–394. doi: 10.3129/i09-015.
- Jansson-Knodell, C. L., King, K. S., Larson, J. J., Van Dyke, C. T., Murray, J. A., Rubio-Tapia, A. (2018). Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Digestive diseases and sciences*, 63(1), 184–192. doi: 10.1007/s10620-017-4835-0.
- Jeng B.H. (2013). Diagnostic Techniques in Ocular Surface Disease. Editors: Holland, E. J., Mannis, M. J., Barry Lee, W., Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film, W.B. Saunders, 47-54. doi:10.1016/B978-1-4557-2876-3.00007-9.
- Johnson, M. E., Murphy, P. J. (2004). Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Progress in retinal and eye research*, 23(4), 449–474. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.04.003.
- Jump, D. B. (2002). The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of biological chemistry*, 277(11), 8755–8758. doi: 10.1074/jbc.R100062200.
- Jurčić, Z., Brkljacić-Surkalović, L., Grubić, Z., Zunec, R., Vezmar, V., Kastelan, A. (2000). Glutenska enteropatija u hrvatske djece primarno je udružena s haplotipom HLA-DR3-DQ2. *Lijecnicki vjesnik*, 122(11-12), 259–263.



- Kabbani, T. A., Goldberg, A., Kelly, C. P., Pallav, K., Tariq, S., Peer, A., Hansen, J., Dennis, M., & Leffler, D. A. (2012). Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(6), 723–729. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05001.x.
- Kangari, H., Eftekhari, M. H., Sardari, S., Hashemi, H., Salamzadeh, J., Ghassemi-Broumand, M., Khabazkhoob, M. (2013). Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*, 120(11), 2191–2196. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.04.006.
- Kapoor, B., Kapoor, D., Gautam, S., Singh, R., Bhardwaj, S. (2021). Dietary Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Uses and Potential Health Benefits. *Current nutrition reports*, 10(3), 232–242. doi: 10.1007/s13668-021-00363-3.
- Karatepe Hashas, A. S., Altunel, O., Sevinc, E., Duru, N., Alabay, B., Torun, Y. A. (2017). The eyes of children with celiac disease. *Journal of AAPOS*, 21(1), 48–51. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.09.025.
- Karell, K., Louka, A. S., Moodie, S. J., Ascher, H., Clot, F., Greco, L., Ciclitira, P. J., Sollid, L. M., Partanen, J., European Genetics Cluster on Celiac Disease (2003). 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*, 64(4), 469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
- Kaštelan, S., Tomić, M., Salopek-Rabatić, J., Novak, B. (2013). Diagnostic procedures and management of dry eye. *BioMed research international*, 2013, 309723. doi: 10.1155/2013/309723.
- Kawakita, T., Kawabata, F., Tsuji, T., Kawashima, M., Shimmura, S., Tsubota, K. (2013). Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects: randomized controlled trial. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 34(5), 215–220. doi: 10.2220/biomedres.34.215.
- Kivelä, L., Kaukinen, K., Lähdeaho, M. L., Huhtala, H., Ashorn, M., Ruuska, T., Hiltunen, P., Visakorpi, J., Mäki, M., Kurppa, K. (2015). Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *The Journal of pediatrics*, 167(5), 1109–15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.057.
- Kocsis, D., Miheller, P., Lőrinczy, K., Herszényi, L., Tulassay, Z., Rácz, K., Juhász, M. (2013). Coeliac disease in a 15-year period of observation (1997 and 2011) in a Hungarian referral centre. *European journal of internal medicine*, 24(5), 461–467. doi: 10.1016/j.ejim.2013.02.015.
- Koh S. (2018). Irregular Astigmatism and Higher-Order Aberrations in Eyes With Dry Eye Disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(14), DES36–DES40. doi: 10.1167/iovs.17-23500.
- Kopacz, D., Niezgoda, Ł., Fudalej, E., Nowak, A., Maciejewicz, P. (2020). Tear Film – Physiology and Disturbances in Various Diseases and Disorders. *Ocular Surface Diseases - Some Current Date on Tear Film Problem and Keratoconic Diagnosis*, 137-144. doi:10.5772/intechopen.94142.

- 
- Krmpotić- Nemanić, J, Marušić, A. (2007). *Anatomija čovjeka. 2.izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada.
- Krupa, K., Fritz, K., Parmar, M. (2024). *Omega-3 Fatty Acids*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Kuja-Halkola, R., Lebwohl, B., Halfvarson, J., Emilsson, L., Magnusson, P. K., Ludvigsson, J. F. (2017). Birth weight, sex, and celiac disease: a nationwide twin study. *Clinical epidemiology*, 9, 567–577. doi: 10.2147/CLEP.S149181.
- Kuja-Halkola, R., Lebwohl, B., Halfvarson, J., Wijmenga, C., Magnusson, P. K., Ludvigsson, J. F. (2016). Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*, 65(11), 1793–1798. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311713.
- Lai, S. C., Wang, C. W., Wu, Y. M., Dai, Y. X., Chen, T. J., Wu, H. L., Cherng, Y. G., Tai, Y. H. (2023). Rheumatoid Arthritis Associated with Dry Eye Disease and Corneal Surface Damage: A Nationwide Matched Cohort Study. *International journal of environmental research and public health*, 20(2), 1584. doi: 10.3390/ijerph20021584.
- Lam, H., Bleiden, L., de Paiva, C. S., Farley, W., Stern, M. E., Pflugfelder, S. C. (2009). Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *American journal of ophthalmology*, 147(2), 198–e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- Lan, W., Lin, L., Yang, X., Yu, M. (2014). Automatic noninvasive tear breakup time (TBUT) and conventional fluorescent TBUT. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 91(12), 1412–1418. doi: 10.1097/OPX.0000000000000418.
- Laškarić K. (2019). *Suzno oko kao posljedica trauma suznog aparata* (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb.
- Laurikka, P., Kivelä, L., Kurppa, K., Kaukinen, K. (2022). Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 56 (1), 64–72. doi: 10.1111/apt.16912.
- Lebwohl, B., Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63–75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *Lancet*, 391(10115), 70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
- Leffler, D. A., Dennis, M., Edwards George, J., Jamma, S., Cook, E. F., Schuppan, D., Kelly, C. P. (2009) A validated disease-specific symptom index for adults with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 7(12), 1328-1334, 1334.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.031.
- Leffler, D. A., Green, P. H., Fasano, A. (2015). Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nature Reviews.Gastroenterology & hepatology*, 12(10), 561–571. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131.
-

- Lemp, M. A., Hamill, J. R., Jr (1973). Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill.), 89(2), 103–105. doi: 10.1001/archophth.1973.01000040105007.
- Levi-Montalcini, R. (1987). The nerve growth factor 35 years later. *Science* (New York), 237(4819), 1154–1162. doi: 10.1126/science.3306916.
- Li, N., He, J., Schwartz, C. E., Gjorstrup, P., Bazan, H. E. (2010). Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 26(5), 431–439. doi: 10.1089/jop.2010.0019.
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K. E. A., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., Kaukinen, K. (2019). Coeliac disease. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
- 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., Lundin, K. E., Murray, J. A., Sanders, D. S., Walker, M. M., Zingone, F., Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1), 43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Luo, Y., Yang, W., Qi, M., Wang, Y., Li, S., Wang, M., Zeng, Q. (2021). Annual direct economic burden and influencing factors of dry eye disease in Central China. *Ophthalmic epidemiology*, 1–8. doi: 10.1080/09286586.2021.1959618.
- Macasai M. S. (2008). The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 106, 336–356.
- Magno, M. S., Daniel, T., Morthen, M. K., Snieder, H., Jansonius, N., Utheim, T. P., Hammond, C. J., Vehof, J. (2021). The relationship between alcohol consumption and dry eye. *The ocular surface*, 21, 87–95. doi: 10.1016/j.jtos.2021.05.005.
- Majsiak, E., Cichoż-Lach, H., Gubska, O., Cukrowska, B. (2018). Celiakia – choroba dzieci i dorosłych: objawy, powikłania, grupy ryzyka i choroby współistniejące [Celiac disease - disease of children and adults: symptoms, disease complications, risk groups and comorbidities]. *Polski merkuriusz lekarski*, 44(259), 31–35.
- Makharia, G. K., Singh, P., Catassi, C., Sanders, D. S., Leffler, D., Ali, R. A. R., Bai, J. C. (2022). The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(5), 313–327. doi: 10.1038/s41575-021-00552-z.
- Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). (2007a). *The ocular surface*, 5(2), 163–178. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70085-x.
- Mårild, K., Stephansson, O., Montgomery, S., Murray, J. A., Ludvigsson, J. F. (2012). Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*, 142(1), 39–45.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.047.

- Martins, R.deC., Gandolfi, L., Modelli, I. C., Almeida, R. C., Castro, L. C., Pratesi, R. (2010). Serologic screening and genetic testing among brazilian patients with celiac disease and their first degree relatives. *Arquivos de gastroenterologia*, 47(3), 257–262. doi: 10.1590/s0004-28032010000300009.
- Martins, T. G. D. S., Miranda Sipahi, A., Dos Santos, F. M., Schor, P., Anschutz, A., Mendes, L. G. A., Silva, R. (2021). Eye disorders in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease: A study using clinical data warehouse. *European journal of ophthalmology*, 11206721211012849. doi: 10.1177/11206721211012849.
- Matek, Z., Jungvirth-Hegeduš, M., Kolaček, S. (1999). Epidemiology of coeliac disease in children in one Croatian county: the cumulative incidence over ten-year period and the way of clinical presentation (Part I). *Collegium antropologicum*, 23(2), 621-628.
- McCulley, J. P., Shine, W. E., Aronowicz, J., Oral, D., Vargas, J. (2003). Presumed hyposecretory/hyperevaporative KCS: tear characteristics. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 101, 141–154.
- McDermott A. M. (2013). Antimicrobial compounds in tears. *Experimental eye research*, 117, 53–61. doi: 10.1016/j.exer.2013.07.014.
- Messmer E. M. (2015). The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(5), 71–82. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071.
- Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). (2007). *The Ocular Surface*, 5(2), 108–152. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70083-6.
- Miljanović, B., Trivedi, K. A., Dana, M. R., Gilbard, J. P., Buring, J. E., Schaumberg, D. A. (2005). Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(4), 887–893. doi: 10.1093/ajcn/82.4.887.
- Mishra, A., Prakash, S., Kaur, G., Sreenivas, V., Ahuja, V., Gupta, S. D., Makharia, G. K. (2016). Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of Indian celiac disease patients. *Digestive and liver disease*, 48(3), 255–259. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.007.
- Montés-Micó, R., Cerviño, A., Ferrer-Blasco, T., García-Lázaro, S., Madrid-Costa, D. (2010). The tear film and the optical quality of the eye. *The ocular surface*, 8(4), 185–192. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70233-1.
- Nakamura, H., Kawakami, A., Eguchi, K. (2006). Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 148(6), 281–288. doi: 10.1016/j.trsl.2006.07.003.
- Nakamura, S., Shibuya, M., Nakashima, H., Hisamura, R., Masuda, N., Imagawa, T., Uehara, M., Tsubota, K. (2007). Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(4), 1552–1558. doi: 10.1167/iovs.06-1027.

- Navalón-Ramon, E., Juan-García, Y., Pinzón-Rivadeneira, A. (2016). Prevalencia y características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular [Prevalence and features of coeliac disease in the Mediterranean area of Spain]. *Semergen*, 42(8), 514–522. doi: 10.1016/j.semerg.2015.09.016.
- Nichols, K. K., Nichols, J. J., Mitchell, G. L. (2004). The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*, 23(8), 762–770. doi: 10.1097/01.icc.0000133997.07144.9e.
- Nisticò, L., Fagnani, C., Coto, I., Percopo, S., Cotichini, R., Limongelli, M. G., Paparo, F., D'Alfonso, S., Giordano, M., Sferlazzas, C., Magazzù, G., Momigliano-Richiardi, P., Greco, L., Stazi, M. A. (2006). Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*, 55(6), 803–808. doi: 10.1136/gut.2005.083964.
- Oberhuber, G., Granditsch, G., Vogelsang, H. (1999). The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 11(10), 1185–1194. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.
- O'Byrne, C., O'Keeffe, M. (2022). Omega-3 fatty acids in the management of dry eye disease- An updated systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*, 10.1111/aos.15255. doi: 10.1111/aos.15255.
- Okumura, Y., Inomata, T., Iwata, N., Sung, J., Fujimoto, K., Fujio, K., Midorikawa-Inomata, A., Miura, M., Akasaki, Y., Murakami, A. (2020). A Review of Dry Eye Questionnaires: Measuring Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 10(8), 559. doi: 10.3390/diagnostics10080559.
- Örge, F. H., Boente, C. S. (2014). The lacrimal system. *Pediatric Clinics of North America*, 61(3), 529–539. doi: 10.1016/j.pcl.2014.03.002
- Oza, S. S., Akbari, M., Kelly, C. P., Hansen, J., Theethira, T., Tariq, S., Dennis, M., Leffler, D. A. (2016). Socioeconomic Risk Factors for Celiac Disease Burden and Symptoms. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(4), 307–312. doi: 10.1097/MCG.0000000000000366.
- Ozcura, F., Aydin, S., Helvacı, M. R. (2007). Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocular Immunology and Inflammation*, 15(5), 389–393. doi: 10.1080/09273940701486803.
- Paik, B., Tong, L. (2022). Topical Omega-3 Fatty Acids Eyedrops in the Treatment of Dry Eye and Ocular Surface Disease: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13156. doi: 10.3390/ijms232113156.
- Papas E. B. (2021). The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 41(6), 1254–1266. doi: 10.1111/opo.12888.
- Paulsen F. (2008). Anatomie und Physiologie der ableitenden Tränenwege [Anatomy and physiology of efferent tear ducts]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 105(4), 339–345. doi: 10.1007/s00347-008-1735-x.

- Peck, T., Olsakovsky, L., Aggarwal, S. (2017). Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group. *Journal of Mid-Life Health*, 8(2), 51–54. doi: 10.4103/jmh.JMH\_41\_17.
- Pellegrini, M., Senni, C., Bernabei, F., Cicero, A. F. G., Vagge, A., Maestri, A., Scordia, V., Giannaccare, G. (2020). The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*, 12(4), 952. doi: 10.3390/nu12040952.
- Pflugfelder, S. C., Stern, M. E. (2020). Biological functions of tear film. *Experimental Eye Research*, 197, 108115. doi: 10.1016/j.exer.2020.108115.
- Pulido, O., Zarkadas, M., Dubois, S., Macisaac, K., Cantin, I., La Vieille, S., Godefroy, S., Rashid, M. (2013). Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 27(8), 449–453. doi: 10.1155/2013/741740.
- Rashid, S., Jin, Y., Ecoiffier, T., Barabino, S., Schaumberg, D. A., Dana, M. R. (2008). Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill.), 126(2), 219–225. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.61
- Redruello-Requejo, M., Samaniego-Vaesken, M. L., Puga, A. M., Montero-Bravo, A., Ruperto, M., Rodríguez-Alonso, P., Partearroyo, T., Varela-Moreiras, G. (2023). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Intakes, Determinants and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*. 15(3), 562. doi: 10.3390/nu15030562.
- Rieger G. (1992). The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *The British Journal of Ophthalmology*, 76(3), 157–158. doi: 10.1136/bjo.76.3.157.
- Rolando, M., Zierhut, M. (2001). The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 45(2), 3–10. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00203-4.
- Rostami-Nejad, M., Taraghikhah, N., Ciacci, C., Pourhoseingholi, M. A., Barzegar, F., Rezaei-Tavirani, M., Aldulaimi, D., Zali, M. R. (2020). Anxiety Symptoms in Adult Celiac Patients and the Effect of a Gluten-Free Diet: An Iranian Nationwide Study. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 5(1), 42–47. doi: 10.1159/000505657.
- Rotim C. (2023). *Procjena pridržavanja dijete u bolesnika sa celijakom i utjecaj na nutritivni status, aktivnost bolesti i kvalitetu života* (disertacija). Zagreb; Sveučilište u Zagrebu. Medicinski fakultet Zagreb.
- Rouen, P. A., White, M. L. (2018). Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home Healthcare Now*, 36(2), 74–83. doi: 10.1097/NHH.0000000000000652.
- Roy, A., Mehra, S., Kelly, C. P., Tariq, S., Pallav, K., Dennis, M., Peer, A., Lebwohl, B., Green, P. H., Leffler, D. A. (2016). The association between socioeconomic status and the symptoms at diagnosis of celiac disease: a retrospective cohort study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(4), 495–502. doi: 10.1177/1756283X16637532.

- 
- Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Semrad, C., Kelly, C. P., Greer, K. B., Limketkai, B. N., Lebwohl, B. (2023). American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 118(1), 59–76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075.
- Sainsbury, K., Marques, M. M. (2018). The relationship between gluten free diet adherence and depressive symptoms in adults with coeliac disease: A systematic review with meta-analysis. *Appetite*, 120, 578–588. doi: 10.1016/j.appet.2017.10.017.
- Saleh, T. A., McDermott, B., Bates, A. K., Ewings, P. (2006). Phenol red thread test vs Schirmer's test: a comparative study. *Eye (London, England)*, 20(8), 913–915. doi: 10.1038/sj.eye.6702052.
- Sambursky, R., Davitt, W. F., 3rd, Latkany, R., Tauber, S., Starr, C., Friedberg, M., Dirks, M. S., McDonald, M. (2013). Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA ophthalmology*, 131(1), 24–28. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.561.
- Schiffman, R. M., Christianson, M. D., Jacobsen, G., Hirsch, J. D., Reis, B. L. (2000). Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.)*, 118(5), 615–621. doi: 10.1001/archophth.118.5.615.
- Schnebelen, C., Viau, S., Grégoire, S., Joffre, C., Creuzot-Garcher, C. P., Bron, A. M., Bretillon, L., Acar, N. (2009). Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorporation. *Ophthalmic research*, 41(4), 216–224. doi: 10.1159/000217726.
- Silvester, J. A., Graff, L. A., Rigaux, L., Walker, J. R., Duerksen, D. R. (2016). Symptomatic suspected gluten exposure is common among patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 44(6), 612–619. doi: 10.1111/apt.13725.
- Simopoulos A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(8), 365–379. doi: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(6), 823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
- Smulders, M. J. M., van de Wiel, C. C. M., van den Broeck, H. C., van der Meer, I. M., Israel-Hoevelaken, T. P. M., Timmer, R. D., van Dinter, B. J., Braun, S., Gilissen, L. J. W. J. (2018). Oats in healthy gluten-free and regular diets: A perspective. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 110, 3–10. doi: 10.1016/j.foodres.2017.11.031.
- Solakivi, T., Kaukinen, K., Kunnas, T., Lehtimäki, T., Mäki, M., Nikkari, S. T. (2009). Serum fatty acid profile in celiac disease patients before and after a gluten-free diet. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 44(7), 826–830. doi: 10.1080/00365520902912589.
-

- Sonti, R., Lebwohl, B., Lewis, S. K., Abu Daya, H., Klavan, H., Aguilar, K., Green, P. H. (2013). Men with celiac disease are shorter than their peers in the general population. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 25(9), 1033–1037. doi: 10.1097/MEG.0b013e328362e461.
- Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., Na, K. S., Schaumberg, D., Uchino, M., Vehof, J., Viso, E., Vitale, S., Jones, L. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The ocular surface*, 15(3), 334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
- Stefanelli, G., Viscido, A., Longo, S., Magistrone, M., Latella, G. (2020). Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, 12(8), 2176. <https://doi.org/10.3390/nu12082176>.
- Stevens, L., Rashid, M. (2008). Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Canadian journal of dietetic practice and research*, 69(3), 147–150. doi: 10.3148/69.3.2008.147.
- Stevenson, W., Chauhan, S. K., Dana, R. (2012). Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill.), 130(1), 90–100. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.364.
- Sullivan, B. D., Crews, L. A., Messmer, E. M., Foulks, G. N., Nichols, K. K., Baenninger, P., Geerling, G., Figueiredo, F., Lemp, M. A. (2014). Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta ophthalmologica*, 92(2), 161–166. doi: 10.1111/aos.12012.
- Sura, A. A., McCallum, R. M. (2022). Peripheral ulcerative keratitis due to systemic diseases. *Current opinion in ophthalmology*, 33(6), 543–550. doi: 10.1097/ICU.0000000000000895.
- Talarico, V., Giancotti, L., Mazza, G. A., Miniero, R., Bertini, M. (2021). Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*, 13(5), 1695. doi: 10.3390/nu13051695.
- Tavares, F.DeP., Fernandes, R. S., Bernardes, T. F., Bonfioli, A. A., Soares, E. J. (2010). Dry eye disease. *Seminars in ophthalmology*, 25(3), 84–93. doi: 10.3109/08820538.2010.488568.
- Taylor, T. B., Schmidt, L. A., Meyer, L. J., Zone, J. J. (2015). Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *The Journal of investigative dermatology*, 135(2), 623–625. doi: 10.1038/jid.2014.368.
- The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). (2007). *The ocular surface*, 5(2), 93–107. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4.
- Tosic, Z., Salkic, N., Krizic, N., Djedovic, S., Fijuljanin, M., Barakovic, D. (2013). Celiac disease in adult population in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina: a 3-year surveillance (2007-2009). *Medical archives* (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina), 67 (5), 333–335. doi: 10.5455/medarh.2013.67.333-335.



- 
- Truong, S., Cole, N., Stapleton, F., Golebiowski, B. (2014). Sex hormones and the dry eye. *Clinical & experimental optometry*, 97(4), 324–336. doi: 10.1111/cxo.12147.
- Tsubota, K., Yokoi, N., Shimazaki, J., Watanabe, H., Dogru, M., Yamada, M., Kinoshita, S., Kim, H. M., Tchah, H. W., Hyon, J. Y., Yoon, K. C., Seo, K. Y., Sun, X., Chen, W., Liang, L., Li, M., Liu, Z., Asia Dry Eye Society (2017). New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *The ocular surface*, 15(1), 65–76. doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
- Ukkola, A., Mäki, M., Kurppa, K., Collin, P., Huhtala, H., Kekkonen, L., Kaukinen, K. (2012). Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *European journal of internal medicine*, 23(4), 384–388. doi: 10.1016/j.ejim.2011.12.012.
- Uzel, M. M., Citirik, M., Kekilli, M., Cicek, P. (2017). Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. *Eye (London, England)*, 31(7), 1093–1098. doi: 10.1038/eye.2017.31.
- Vehof, J., Sillevs Smitt-Kamminga, N., Nibourg, S. A., Hammond, C. J. (2017). Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, 124(3), 280–286. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.008.
- Vehof, J., Sillevs Smitt-Kamminga, N., Nibourg, S. A., Hammond, C. J. (2018). Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease. *The ocular surface*, 16(2), 242–248. doi: 10.1016/j.jtos.2018.01.001.
- Venn B. J. (2020). Macronutrients and Human Health for the 21st Century. *Nutrients*, 12(8), 2363. doi: 10.3390/nu12082363.
- Vereczkei, Z., Farkas, N., Hegyi, P., Imrei, M., Földi, M., Szakács, Z., Kiss, S., Solymár, M., Nagy, R., Bajor, J. (2021). It Is High Time for Personalized Dietary Counseling in Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on Body Composition. *Nutrients*, 13(9), 2947. doi: 10.3390/nu13092947.
- Viau, S., Maire, M. A., Pasquis, B., Grégoire, S., Acar, N., Bron, A. M., Bretillon, L., Creuzot-Garcher, C. P., Joffre, C. (2009). Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefé's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 247(8), 1039–1050. doi: 10.1007/s00417-009-1080-z.
- Vidas Pauk, S., Petriček, I., Jukić, T., Popović-Suić, S., Tomić, M., Kalauz, M., Jandroković, S., Masnec, S. (2019). Noninvasive tear film break-up time assessment using handheld lipid layer examination instrument. *Acta clinica Croatica*, 58(1), 63–71. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.09.
- Vici, G., Belli, L., Biondi, M., Polzonetti, V. (2016). Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(6), 1236–1241. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.002.
- Vilppula, A., Collin, P., Mäki, M., Valve, R., Luostarinen, M., Krekelä, I., Patrikainen, H., Kaukinen, K., Luostarinen, L. (2008). Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-
-

- 
- proven population-based study. *Digestive and liver disease*, 40(10), 809–813. doi: 10.1016/j.dld.2008.03.013.
- Viso, E., Rodríguez-Ares, M. T., Abelenda, D., Oubiña, B., Gude, F. (2012). Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(6), 2601–2606. doi: 10.1167/iovs.11-9228.
- Vivas, S., Vaquero, L., Rodríguez-Martín, L., Caminero, A. (2015). Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 6(4), 207–212. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.207.
- Volta, U., Fabbri, A., Parisi, C., Piscaglia, M., Caio, G., Tovoli, F., Fiorini, E. (2010). Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 4(1), 31–35. doi: 10.1586/egh.09.66.
- Vu, C. H. V., Kawashima, M., Yamada, M., Suwaki, K., Uchino, M., Shigeyasu, C., Hiratsuka, Y., Yokoi, N., Tsubota, K., Dry Eye Cross-Sectional Study in Japan Study Group (2018). Influence of Meibomian Gland Dysfunction and Friction-Related Disease on the Severity of Dry Eye. *Ophthalmology*, 125(8), 1181–1188. doi: 10.1016/j.optha.2018.01.025.
- Wall, R., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Stanton, C. (2010). Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews* 68(5), 280–289. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x.
- Walter, S. D., Gronert, K., McClellan, A. L., Levitt, R. C., Sarantopoulos, K. D., Galor, A. (2016).  $\omega$ -3 Tear Film Lipids Correlate With Clinical Measures of Dry Eye. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(6), 2472–2478. doi: 10.1167/iovs.16-19131.
- Wang, W. X., Ko, M. L. (2023). Efficacy of Omega-3 Intake in Managing Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical medicine*, 12(22), 7026. doi: 10.3390/jcm12227026.
- Weiss, B., Skourikhin, Y., Modan-Moses, D., Broide, E., Fradkin, A., Bujanover, Y. (2008). Is adult height of patients with celiac disease influenced by delayed diagnosis?. *The American journal of gastroenterology*, 103(7), 1770–1774. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01844.x.
- WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland), World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. Dostupno na: <https://iris.who.int/handle/10665/42330> [12.2.2024.]
- Wieser, H., Segura, V., Ruiz-Carnicer, Á., Sousa, C., Comino, I. (2021). Food Safety and Cross-Contamination of Gluten-Free Products: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(7), 2244. doi: 10.3390/nu13072244.
- Wojtowicz, J. C., Butovich, I., Uchiyama, E., Aronowicz, J., Agee, S., McCulley, J. P. (2011). Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an
-

- 
- omega-3 supplement for dry eye. *Cornea*, 30(3), 308–314. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181f22e03.
- Wolffsohn, J. S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., Gupta, P. K., Karpecki, P., Lazreg, S., Pult, H., Sullivan, B. D., Tomlinson, A., Tong, L., Villani, E., Yoon, K. C., Jones, L., Craig, J. P. (2017). TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The ocular surface*, 15(3), 539–574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001.
- Yang, W., Luo, Y., Wu, S., Niu, X., Yan, Y., Qiao, C., Ming, W., Zhang, Y., Wang, H., Chen, D., Qi, M., Ke, L., Wang, Y., Li, L., Li, S., Zeng, Q. (2021). Estimated Annual Economic Burden of Dry Eye Disease Based on a Multi-Center Analysis in China: A Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*, 8, 771352. doi: 10.3389/fmed.2021.771352.
- Yao, W., Davidson, R. S., Durairaj, V. D., Gelston, C. D. (2011). Dry eye syndrome: an update in office management. *The American Journal of Medicine*, 124(11), 1016–1018. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.030.
- Yazdani, C., McLaughlin, T., Smeeding, J. E., Walt, J. (2001). Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clinical Therapeutics*, 23(10), 1672–1682. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80136-3.
- Yazdani, M., Elgstøen, K. B. P., Rootwelt, H., Shahdadfar, A., Utheim, Ø. A., & Utheim, T. P. (2019). Tear Metabolomics in Dry Eye Disease: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3755. doi: 10.3390/ijms20153755.
- Yerushalmy-Feler, A., Kassner, O., Frank, Y., Moran-Lev, H., Anafy, A., Levy, D., Interator, H., Elkon-Tamir, E., Cohen, S., Lebenthal, Y., Brener, A. (2023). Body composition in pediatric celiac disease and metabolic syndrome component risk-an observational study. *Pediatric research*, 94(2), 618–625. doi: 10.1038/s41390-023-02496-3.
- You, Y. S., Qu, N. B., Yu, X. N. (2016). Alcohol consumption and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology*, 9(10), 1487–1492. doi: 10.18240/ijo.2016.10.20.
- Zysk, W., Głąbska, D., Guzek, D. (2018). Social and Emotional Fears and Worries Influencing the Quality of Life of Female Celiac Disease Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, 10(10), 1414. doi: 10.3390/nu10101414.
- Žunec, R., Grubić, Z., Jurčić, Z., Peršić, M., Kaštelan, A., Vesna, K. B. (2004). HLA-DQ2 heterodimer in the diagnosis of celiac disease. *Biochemia medica*, 14(3-4), 119-124.

## **7. PRILOZI**

## Prilog 1 Opći upitnik

Ispitanik: \_\_\_\_\_

Datum ispunjavanja: \_\_\_\_\_

Godina rođenja: \_\_\_\_\_

Spol: M      Ž

Tjelesna težina (u kg) \_\_\_\_\_

Tjelesna visina (u cm) \_\_\_\_\_

Obrazovanje: \_\_\_\_\_ Osnovna škola

\_\_\_\_\_ Srednja škola

\_\_\_\_\_ Fakultet

\_\_\_\_\_ Poslijediplomski studij

Koji je Vaš radni status? \_\_\_\_\_ Zaposlen

\_\_\_\_\_ Nezaposlen

\_\_\_\_\_ U mirovini

Ima li netko u Vašoj obitelji: \_\_\_\_\_ Dijagnosticiranu celijakiju

\_\_\_\_\_ Simptome koji ukazuju na celijakiju

\_\_\_\_\_ Osjetljivost na gluten koji nije celijakija (bezglutenska dijeta liječi simptome, odsutnost celijakije)

Dob u kojoj Vam je dijagnosticirana celijakija: \_\_\_\_\_ mlađi/mlađa od 10 godina

\_\_\_\_\_ 10 – 20 godina

\_\_\_\_\_ 21 – 30 godina

\_\_\_\_\_ 31 – 50 godina

\_\_\_\_\_ &gt; 50 godina

Koliko dugo ste imali simptome prije dijagnoze celijakije?

\_\_\_\_\_ Nemam simptoma

\_\_\_\_\_ Manje od jedne godine

\_\_\_\_\_ 1 – 4 godine

\_\_\_\_\_ 5 – 10 godina

\_\_\_\_\_ Više od 10 godina

Koliko često kontrolirate svoju celijakiju? \_\_\_\_\_ Jednom godišnje

\_\_\_\_\_ Dva puta godišnje

\_\_\_\_\_ Jednom svake dvije godine

\_\_\_\_\_ Rjeđe

Koju vrstu simptoma ste imali prije dijagnoze? (odaberite jedan odgovor)

\_\_\_\_\_ Nijedan

\_\_\_\_\_ Proljev ili češće stolice mekše konzistencije

\_\_\_\_\_ Ne klasični simptomi (bol u trbuhu/nadutost)

\_\_\_\_\_ Anemija, umor

\_\_\_\_\_ Ostalo (molim navedite) \_\_\_\_\_

Jeste li ikada dobili upute o prehrani ili ste bili upućeni nekome vezano uz prehranu za celijakiju?

\_\_\_\_\_ Da

\_\_\_\_\_ Ne

\_\_\_\_\_ Prati me nutricionista ili dijetetičar

\_\_\_\_\_ Ne, educiram se preko interneta

\_\_\_\_\_ Educiram se preko grupe oboljelih

---

**Jeste li nastavili imati simptome unatoč pridržavanju dijete bez glutena?**

- Da  
 Ne  
 Nikad nisam imao/la simptome  
 Nisam se pridržavao/la

**Koliko ste posljednjih 4 tjedna namjerno jeli hranu koja sadrži gluten?**

- 0 (nikako)  
 1 – 2 puta  
 3 -5 puta  
 6 – 10 puta  
 Više od 10 puta

**Pridržavam se bezglutenske prehrane i kad jedem izvan svog doma (npr. restorani, druženja s prijateljima i sl.):**

- Potpuno se slažem  
 Slažem se  
 Niti se slažem niti ne slažem  
 Ne slažem se  
 Uopće se ne slažem

**Prije nego li konzumiram hranu, pažljivo razmotrim posljedice:**

- Potpuno se slažem  
 Slažem se  
 Niti se slažem niti ne slažem  
 Ne slažem se  
 Uopće se ne slažem

**Koliko su za Vaše zdravlje važne slučajne izloženosti glutenu?**

- Vrlo važne  
 Uglavnom važne  
 Neutralno  
 Uglavnom nevažne  
 Nikako

**Koristite li neke suplemente?**  Ne  
 Da

Ako ih koristite, molimo napišite naziv suplementa i proizvođača i koliko dugo ih koristite:

---

---

**Prilog 2** Upitnik za procjenu izloženosti glutenu kroz potencijalno rizičnu hranu

Ispitanik \_\_\_\_\_

Datum ispunjavanja: \_\_\_\_\_

**Molimo označite (stavite X) koliko često ste u proteklih mjesec dana jeli navedenu hranu.**

RIZIČNE NAMIRNICE	UČESTALOST KONZUMACIJE							
	Nikad	Jednom mjesечно.	2-3 puta mjesечно	Jednom sedmično	2-3 puta sedmično	4-6 puta sedmično	Jednom dnevno	2 i više puta na dan
Čips od krumpira								
Instant palenta								
Kukuruzne pahuljice sa raznim dodacima								
Kandirano voće								
Gotova jela na bazi povrća								
Napitci na bazi mlijeka								
Voćni jogurt								
Aromatizirano UHT vrhnje za kuhanje (s gljivama, lososom itd.)								
Tučeno vrhnje								
Kreme i pudinzi								
Sirni namazi								
Sirevi s plijesni								
Čajne salame, naresci, kobasice, hrenovke itd.								
Meso u limenkama								
Umaci na bazi mesa ili ribe								
Voćni sirupi i sladoled								
Pripremljene mješavine za frappe								
Topla čokolada								
Viski								

	Nikad	Jednom mesečno.	2-3 puta mesečno	Jednom sedmično	2-3 puta sedmično	4-6 puta sedmično	Jednom dnevno	2 i više puta na dan
Pšenična votka								
Gin								
Čokolade								
Praline								
Kakao u prahu								
Sladoled								
Ledene vočne lizaljke								
Pšenica i njezini derivati								
Zob i njezini derivati								
Ječam i njegovi derivati								
Raž i njezini derivati								
Pira i njezini derivati								
Pšenoraž								
Emmer								
Kamut								
Zeleni oraščići								
Bulgur couscous								
Mekinje gore navedenih žitarica								
Ječmeni slad								
Musli i žitarice za doručak napravljene od gore navedenih žitarica								
Tjestenina (svježa, suha, s punjenjem ili bez njega)								
Slatki ili slani pečeni proizvodi (kruh, štapići, kolači, pite itd.)								
Suho voće preliveno brašnom								



	Nikad	Jednom mjesečno.	2-3 puta mjesečno	Jednom sedmično	2-3 puta sedmično	4-6 puta sedmično	Jednom dnevno	2 i više puta na dan
Povrće sa žitaricama								
Panirano povrće ili povrće pečeno u brašnu								
Smrznuto povrće (prženi krumpir ili gljive) koji sadržava pšenicu i/ili njezine derivate								
Jogurt sa slanom, žitaricama ili keksima								
Panirano meso ili riba uvaljano u brašno ili kuhano s umacima koji sadrže brašno s glutenom								
Kuhane zamrznute ribe (surimi ili imitacija raka)								
Pivo								
Instant kava ili nadomjesci kave koji sadržavaju ječam ili ječmeni slad								
Zobeni napitci								
Kupovni kolači, savijače od pšenice, raži, ječma i zobi, instant želirani pudinzi, krem punjenja								
Kupovni slatkiši prekriveni pšeničnim brašnom								
Čokolada sa žitaricama i keksima								

### Prilog 3 Upitnik za procjenu kvalitete života oboljelih od celijakije

\*Molim Vas da svako od ovih pitanja smatrate odrazom Vašeg života proteklih mjesec dana i odaberite jedan od odgovora.

**Osjećam se ograničeno ovom bolešću:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam zabrinutost da će ova bolest uzrokovati druge zdravstvene probleme:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se zabrinuto zbog povećanog rizika od raka zbog ove bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se socijalno isključeno zbog bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam kao da sam ograničen/a u jedenju obroka sa kolegama:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam da nisam u mogućnosti jesti posebnu hranu poput rođendanske torte ili pizze:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Smatram da je prehrana dovoljan tretman za moju bolest:**

- Nimalo  
 Blago

- Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam da nema dovoljno izbora za moje liječenje:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se depresivno zbog svoje bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se prestrašeno zbog ove bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se kao da ne znam dovoljno o bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se prezadovoljno zbog ove bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Imam problema u druženju zbog svoje bolesti:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Zbog bolesti mi je teško putovati ili putovati na duža putovanja:**

- Nimalo  
 Blago  
 Umjereno  
 Podosta  
 Jako puno

**Osjećam se kao da zbog svoje bolesti ne mogu živjeti normalnim životom:**

- Nimalo  
 Blago

\_\_\_ Umjereno

\_\_\_ Podosta

\_\_\_ Jako puno

**Bojim se jesti vani jer mi je hrana možda**

**kontaminirana:**

\_\_\_ Nimalo

\_\_\_ Blago

\_\_\_ Umjereno

\_\_\_ Podosta

\_\_\_ Jako puno

**Osjećam se kao da stalno razmišljam o hrani:**

\_\_\_ Nimalo

\_\_\_ Blago

\_\_\_ Umjereno

\_\_\_ Podosta

\_\_\_ Jako puno

**Osjećam zabrinutost da će moje dugoročno zdravlje biti narušeno:**

\_\_\_ Nimalo

\_\_\_ Blago

\_\_\_ Umjereno

\_\_\_ Podosta

\_\_\_ Jako puno

**Osjećam da su moji simptomi:**

\_\_\_ Ozbiljni

\_\_\_ Umjereni

\_\_\_ Blagi

\_\_\_ Minimalni

\_\_\_ Odsutni

## Prilog 4 Indeks bolesti površine oka – OSDI upitnik

## INDEKS BOLESTI OČNE POVRŠINE (Ocular Surface Disease Index – OSDI)

Pitajte klijenta sljedećih 12 pitanja i zaokružite broj u kućici koji najbolje odgovara svakom odgovoru. Zatim ispunite kućice A, B, C, D i E prema uputama koje su navedene uz svaku od njih.

Jeste li imali neki od sljedećih simptoma u posljednjih tjedan dana?	Stalno	Većinu vremena	Pola vremena	Povremeno	Nikada
1. Oči osjetljive na svjetlo?	4	3	2	1	0
2. Osjećaj kao da je pijesak u očima?	4	3	2	1	0
3. Bolne oči?	4	3	2	1	0
4. Zamagljen vid?	4	3	2	1	0
5. Slabovidnost?	4	3	2	1	0
Zbroj ocjena za odgovore od 1 do 5					(A)

Jesu li Vas problemi s očima spriječili u obavljanju nekih od sljedećih aktivnosti u posljednjih tjedan dana?	Stalno	Većinu vremena	Polovicu vremena	Povremeno	Nikada	N/A
6. Citanje?	4	3	2	1	0	N/A
7. Vožnja noću?	4	3	2	1	0	N/A
8. Rad na računalu ili bankomatu?	4	3	2	1	0	N/A
9. Gledanje TV?	4	3	2	1	0	N/A
Zbroj ocjena za odgovore od 6 do 9					(B)	

N/A – nije primjenjivo

Jeste li imali osjećaj neugode u očima u nekoj od sljedećih situacija u posljednjih tjedan dana?	Stalno	Većinu vremena	Polovicu vremena	Povremeno	Nikada	N/A
10. Vjetar?	4	3	2	1	0	N/A
11. Mjesta ili područja s niskom vlagom (vrlo suha)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Klimatizirani prostori?	4	3	2	1	0	N/A
Zbroj ocjena za odgovore od 10 do 12					(C)	

Zbrojite sume A, B i C kako biste dobili D (D = zbroj ocjena za sva odgovorena pitanja)	(D)
--	-----

Ukupni broj odgovorenih pitanja (odgovori N/A se ne uzimaju u obzir)	(E)
---	-----