

Osteoporóza a metabolické kostní změny u celiakie v dospělosti

Iva Hoffmanová, Michal Anděl

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn

Celiakie je spojena s vysokým rizikem rozvoje sekundární osteoporózy. Osteoporóza nebo osteopenie jsou typicky přítomny u neléčených celiakálních pacientů se zjevným malabsorpčním syndromem, jsou však prokazatelné i u neoptimálně léčených pacientů či u jedinců se subklinickou a asymptomatickou formou celiakie. Etiologie kostních změn u celiakie je multifaktoriální, zahrnuje však 2 hlavní patofyziologické mechanismy: střevní malabsorpci a chronický zánět. Vyhodnocení kostního minerálového metabolismu (vyšetření poměru sérové hladiny celkového kalcia a albuminu, sérové hladiny 25-OH D₃ vitaminu a parathormonu) a denzitometrické vyšetření se u celiakálních pacientů doporučuje jako součást klinické péče nutné k nastavení optimální terapie. Řada studií ukázala, že u dospělých celiaků dochází ke zlepšení kostní minerálové denzity zejména v časném období po zavedení striktní bezlepkové diety, v dalším průběhu však není její efekt ve všech případech dostatečný, a tak by se měla v indikovaných případech zvážit i medikamentózní léčba osteoporózy. Z klinické praxe však víme, že péče o kostní zdraví celiakálních pacientů není vždy optimální.

Klíčová slova: bezlepková dieta – celiakie – denzitometrie – intestinální zánět – kostní minerálová denzita – kostní minerálový metabolismus – malabsorpce – osteoporóza

Osteoporosis and bone alterations in celiac disease in adults

Summary

Both celiac disease and osteoporosis are common diseases which are considered an emerging problem in medicine. Celiac disease is a condition at high risk for secondary osteoporosis. Osteoporosis or osteopenia are typically present in untreated adult symptomatic celiac disease with an overt malabsorption syndrome, but is found in about 50 % in suboptimally treated celiac patients, subclinical patients and asymptomatic adult celiac patients, too. Etiology of pathologic bone alteration in celiac disease is multifactorial; however, two main mechanisms are involved: intestinal malabsorption and chronic inflammation. The evaluation of bone mineral metabolism (total calcium/albumin, 25-OH vitamin D₃ and parathormone levels in serum) and bone mineral density (densitometry) is recommended in the clinical management of celiac patients. Many studies have demonstrated that bone mineral density values in adults show a good improvement in the first period after the institution of gluten-free diet, the improvement is then unsatisfactory and treatment with a mineral-active drug should probably be considered.

Key words: bone mineral density – bone mineral metabolism – celiac disease – densitometry – gluten-free diet – osteoporosis – intestinal inflammation – malabsorption

Úvod

Celiakie a osteoporóza jsou velmi častými onemocněními a představují náročný problém současné medicíny. Celiakie postihuje celosvětově přibližně 1 % populace bez ohledu na věk [1]. V České republice je odhad prevalence celiakie kolem 0,4–0,5 %, což představuje zhruba 40 000–50 000 osob [2]. Celiakie je onemocněním s vysokým rizikem vzniku sekundární osteoporózy; odhaduje se, že asymptomatická celiakie je patofyziologickou příčinou 2–4 % případů osteopenie či osteoporózy [3,4]. Snížená kostní hmota, tedy osteopenie

nebo osteoporóza, typicky (až v 75 % případů) provází neléčenou celiakii dospělých manifestovanou zjevným malabsorpčním syndromem; ale vyskytuje se rovněž (až v 50 % případů) u celiakálních pacientů nedostatečně adherentních k bezlepkové dietě či u subklinických a asymptomatických forem celiakie. Kostní postižení je klasifikováno jako extraintestinální prezentace celiakie [5]. V okamžiku, kdy je stanovena diagnóza celiakie (bez ohledu na její formu), má přibližně 1/3 dospělých pacientů osteoporózu, 1/3 osteopenii a 1/3 normální kostní minerální denzitu (BMD – bone

mineral density) [6]. Osteoporóza postihuje více než 75 milionů lidí (7–8 %) v rozvinutých zemích a za 1 rok bývá celosvětově příčinou přibližně 9 milionů fraktur [7]. V České republice je osteoporózou postiženo kolem 400 000 žen a 200 000 mužů [8].

Celiakie

Celiakie je definována jako permanentní senzitivita k potravou přijímanému lepku vedoucí k autoimunitnímu poškození tenkého střeva – autoimunitní enteropatii, jež se spojena s poruchou i jiných orgánů. Vzniká u geneticky predisponovaných jedinců nesoucích haplotyp II. třídy HLA systému DQ2 nebo DQ8 a konzumujících potraviny obsahující lepek. Celiakie se může objevit v jakémkoliv věku a klinické spektrum jejích příznaků je velmi široké, zahrnující jak typické – gastrointestinální projevy (chronický či intermitentní průjem, příznaky spojené se střevní distenzí – nadýmání, abdominální bolesti, nechutenství, zvracení, ale i zácpa), tak atypické – extraintestinální projevy (únavnost, sideropenická anémie, osteopenie a osteoporóza, osteomalacie, váhový úbytek, malabsorpční syndrom, porucha růstu, dermatitis herpetiformis, hypoplazie zubní skloviny, aftózní stomatitida, elevace transamináz, artritidy, artralgie, myalgie, neurologické problémy, ataxie, bolesti hlavy, periferní neuropatie, křečové stavy, psychiatrické poruchy, infertilita, opožděný nástup puberty, asociované autoimunitní choroby – zejména autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu, Addisonova choroba, polyglandulární syndromy) a dále i zcela asymptomatické (silentní) případy diagnostikované v rámci aktivního screeningu [1,9].

Atypické příznaky převažují v pozdním dětství a v dospělosti. Vysoký stupeň suspekce na celiakii vyplývá ze znalosti variabilních klinických projevů a její diagnóza je u dospělých stále založena na kombinaci pozitivitu specifických celiakálních autoprotilátek (proti tkáňové transglutamináze a proti endomyziu, ev. proti deamidovaným gliadinovým peptidům) a histologického průkazu změn charakteristických pro celiakii, hodnocených dle Marshe a Oberhubera [1,10].

V současnosti se za nejlepší sérologické testy považují imunoglobulin A (IgA) protilátky proti tkáňové transglutamináze a IgA antiendomyziální protilátky. Obojí mají srovnatelnou diagnostickou spolehlivost se specificitou blízkou 100 % a senzitivitou mezi 90–98 %. V případě přítomnosti IgA deficitu je však třeba testovat tyto autoprotilátky ve třídě IgG. Antigliadinové protilátky nejsou v diagnostice doporučovány vzhledem k jejich nižší senzitivě a specificitě [11]. K zamezení falešné negativity obou diagnostických metod je nutné nezahajovat bezlepkovou dietu před definitivním stanovením diagnózy. Při hodnocení histologických změn je nutno mít na zřeteli, že minimální změny (odpovídající stadiu 1 dle Marshe a Oberhubera), referované jako lymfocytární duodenóza či lymfocytární enteritida, nejsou specifické pouze pro celiakii, ale mohou se vyskytovat i u jiných chorob a stavů (např. Crohnova

choroba, gastritida spojená s infekcí *Helicobacter pylori*, parazitární či bakteriální infekce, potravní alergie, užívání nesteroidních antirevmatik aj) [12]. Proto je nutnou součástí diagnózy celiakie vstupní zhodnocení klinického obrazu a sérologických markerů a zejména posouzení klinického a laboratorního efektu striktní bezlepkové diety. Jedinou léčbou celiakie je celoživotní striktní bezlepková dieta. Důležitá je pravidelná lékařská péče o jedince s celiakií zaměřená na kontrolu adherence k bezlepkové dietě včetně hodnocení sérových hladin celiakálních autoprotilátek, na posouzení a léčbu skrytých projevů malabsorpce či přidružených autoimunitních chorob [1]. Nutné je tedy i zhodnocení a léčba kostního poškození [3,6].

Osteoporóza

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením normálně mineralizované kostní hmoty spojené se změnami mikroarchitektury, jež vedou ke zvýšené kostní fragilitě a zvýšenému riziku fraktur [8,13]. O nárůstu, zachování nebo ztrátě kostní hmoty rozhoduje poměr mezi osteoresorpcí a novotvorbou kosti. Osteoporóza a z ní vyplývající zlomeniny jsou nejčastěji důsledkem absolutního zvýšení osteoresorpce [8,13]. Množství kostní hmoty lze kvantitativně hodnotit měřením kostní minerálové denzity (BMD – bone mineral density) v predilekčních místech osteoporotických zlomenin, tj. v lumbální páteři a v oblasti proximálních femorů. Standardem vyšetření BMD je densitometrie prováděná metodou DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), která hodnotí stupeň úbytku BMD v porovnání s hodnotami u mladých dospělých osob stejného pohlaví (T-skóre). Normálním nálezem je T-skóre vyšší než -1 SD, tj. hodnota BMD vyšší než 1 směrodatná odchylka (SD) pod průměrem BMD u zdravých mladých dospělých osob téhož pohlaví. Osteopenie je při DXA měření definována jako T-skóre v rozmezí -1 až -2,5 SD a osteoporóza jako T-skóre nižší než -2,5 SD. Diagnóza osteoporózy není založena na pouhém zhodnocení úbytku kostní hmoty densitometrií, jde o diagnózu v pravém slova smyslu klinickou, zahrnující i vyhodnocení rizika fraktur [8].

Rizikem fraktur u celiakálních pacientů se zabývalo množství studií. Řada z nich ukazuje, že pacienti s celiakií mají vyšší riziko fraktur, zejména fraktur periferního skeletu [14,15]. Recentní metaanalýza [16] popisuje riziko fraktur u dospělých celiakálních pacientů o 43 % vyšší než u kontrol (OR 1,43; 95% CI -1,15–1,78), ačkoli připouští signifikantní heterogenitu mezi hodnocenými studiemi.

K dispozici však dosud nejsou spolehlivá data hodnotící riziko fraktur mezi pacienty se silentní celiakií detekovanou screenigem. Je tedy třeba další výzkum k identifikaci rizika fraktur u jednotlivých podskupin celiakálních pacientů, tak aby mohla být v klinické praxi jasně doporučena strategie screeningu kostních změn u celiakie a jejich optimální léčba [6].

Patofyziologické faktory kostních změn u celiakie

Etiologické faktory vedoucí ke kostním změnám u celiakie jsou multifaktoriální, lze je rozdělit do 2 hlavních okruhů: patofyziologické změny vyplývající z intestinální malabsorpce a změny spojené s chronickým střevním zánětem. Tato komplexní síť příčin je přítomna v různé míře jak u symptomatické, tak i u asymptomatické formy celiakie [5].

Kostní změny u celiakie vyplývající z malabsorpce jsou důsledkem snížené intestinální absorpce kalcia a vitamínu D vedoucí k sekundárnímu hyperparatyreoidismu. Celiakií alterovaná sliznice tenkého střeva je spojená se zmenšením absorpční plochy při vilózní atrofii, ale i s funkčními změnami enterocytů. Bylo ukázáno, že stupeň slizničního poškození histologicky hodnocený Marshovou klasifikací koreluje se snížením kostní minerálové denzity (BMD) a může být prediktorem malabsorpce [17]. Kalcium se především vstřebává v proximálním tenkém střevě, které je zároveň typickým místem intestinálního poškození u celiakie. Kalcium představuje fyziologické spojení mezi tenkým střevem a kostní tkání. Adekvátní intestinální absorpce kalcia je nutná k zajištění optimální koncentrace kalcia v séru, intracelulární a extracelulární tekutině, tak aby nedocházelo k jeho kostní depleci. Jakmile extracelulární koncentrace kalcia klesá, dochází k rychlému uvolnění parathormonu (PTH), což mimo jiné vede ke zvýšenému kostnímu obratu a ztrátě zejména kortikální kosti [18]. Hyperparatyreoidismus je častý (až v 27 %) u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou celiakií [19]. Ke sníženému vstřebávání kalcia kromě redukce absorpční plochy mohou přispívat i další faktory. V případě sekundární laktóзовé intolerance (přidružené k celiakii) jsou to zvýšené ztráty kalcia střevem [20] či při steatoree dochází ke snížení absorpce kalcia vlivem jeho vazby na intraluminálně přítomné neabsorbované mastné kyseliny [21]. Nález nízké kostní denzity (BMD) při densitometrickém vyšetření může být u dospělých celiakálních pacientů způsoben nejen osteoporózou, ale i osteomalácií spojenou se sekundárním hyperparatyreoidismem [22]. Deficit vitamínu D je u celiakie velmi častý; byl popsán až v 64 % u mužů a 71 % u žen s celiakií [23]. Dietou přijímaný vitamin D je absorbován tenkým střevem společně s tukem a je inkorporován do chylomikronů; malabsorpce vyplývající ze slizničního poškození je podstatnou příčinou jeho snížené hladiny u celiakie [24]. Funkčně defektní celiakální enterocyty mají snížený počet kalbindinu a kalcium vázícího proteinu (calcium binding protein), což jsou vitamínem D regulované proteiny, které zajišťují aktivní vstřebávání kalcia z intestinálního lumen [25]. Deficit vitamínu D tímto mechanismem dále potencuje malabsorpci kalcia v tenkém střevě u neléčené celiakie. Zdá se, že roli hrají i některé méně známé funkce vitamínu D, včetně aktivace T-lymfocytů, přispívající k udržení integrity intestinální slizniční bariéry [26,27]. Střevní malabsorpce může rovněž vést k deficitu jiných minerálů

a vitamínů rozpustných v tucích, které mohou negativně ovlivňovat kostní metabolismus; v této souvislosti byl popsán u neléčených celiakálních pacientů deficit zinku [28], a dále v souvislosti se sníženou hladinou zinku se u neléčené celiakie mohou negativně uplatňovat i alterace některých růstových a imunitních procesů, např. snížení insulin-like growth faktoru [29].

Kostní změny u celiakie vyplývající z chronického zánětu jsou důsledkem přítomnosti proinflatorních cytokinů (INF γ , TNF α , IL6, IL1 β) ve sliznici tenkého střeva a jejich následného uvolňování (TNF α , IL6, IL1 β) do periferní krve. Tyto osteotropní cytokiny stimulují kostní resorpci [30–32].

Ukazuje se, že vysoké sérové hladiny IL6 u aktivní celiakie inverzně korelují s BMD měřenou v lumbální páteři [30]. Současně však byly pozorovány i snížené hladiny inhibičních cytokinů (IL18 a IL12), které se účastní inhibice osteoresorpce. Kostní změny u celiakie dále souvisejí s poruchou dynamické rovnováhy v hlavním systému regulujícím kostní osteoresorpci, v systému OPG/RANKL/RANK. Fyziologicky RANKL (receptor activator of nuclear factor κ -B ligand) secernovaný osteoblasty po navázání na svůj receptor RANK (receptor activator of nuclear factor κ -B) na prekurzorech osteoklastů spouští diferenciaci a aktivaci osteoklastů a vede k následnému zvýšení kostní resorpce. OPG (osteoprotegerin) secernovaný rovněž osteoblasty má funkci solubilního receptoru (jakési solubilní návnady) pro RANKL, čímž blokuje interakci RANKL-RANK a tlumí osteoresorpci [33]. U celiakálních pacientů bylo prokázáno snížení poměru OPG/RANKL, což vede k odbrzdění osteoresorpce. Poměr OPG/RANKL pozitivně koreluje se snížením BMD [34]. Byl publikován případ celiakie spojené s autoimunitní tyreoiditidou a těžkou vysokoobratovou osteoporózou nejlepší se (naopak dále progredující) i přes léčbu bezlepkovou dietou a suplementací kalcie a vitamínem D; jako příčina tohoto stavu byly identifikovány autoproti-látky proti OPG [35]. Jde však o kazuistickou zajímavost, ukazující na patofyziologickou komplexnost kostních změn u celiakie, neboť další studie zahrnující velké počty celiakálních pacientů neprokázaly sérovou přítomnost autoproti-látek proti OPG [36].

Rovněž klinický a subklinický hypogonadismus přispívá ke ztrátě kostní hmoty u celiakálních žen [37], zejména časná menopauza či období amenorey (vzniklé následkem malnutrice či hormonální dysbalance) [38].

Management kostního poškození u celiakálních pacientů

V posledních letech byly studovány mechanismy celiakálních kostních změn, menší pozornost však byla v literatuře věnována doporučením ohledně indikace a načasování densitometrického vyšetření. Zatím též existuje málo doporučení týkajících se léčby osteoporózy u celiakie [5]. Management kostního poškození u dospělých celiaků by měl zahrnovat biochemické ohodnocení rizika kostního poškození, densitometrické vyšetření, nastavení optimální terapie a pravidelné sledování.

Biochemický odhad snížení BMD

Recentní metaanalýza [6] (zahrnující 50 studií a dalších 60 článků) ukázala, že u dospělých pacientů v době stanovení diagnózy celiakie predikuje hladina parathormonu (PTH) zhoršení kvality kostní hmoty. Pacienti s vyšší hladinou PTH mají nižší BMD měřenou denzitometricky. Rovněž hladina 25-OH vitamínu D₃ pozitivně koreluje s BMD. Z těchto pozorování vychází doporučení využívat sérovou hladinu PTH, 25-OH D₃ vitamínu a hladinu celkového kalcia korigovanou na hladinu albuminu jako markerů vhodných k ohodnocení rozsahu kostních ztrát u nově diagnostikované celiakie. Opakovat biochemická měření se doporučuje po 6 měsících až do doby jejich normalizace navozené léčbou [6]. Riziko snížení BMD u nově diagnostikované celiakie pochopitelně narůstá s věkem, s nízkým BMI a u žen přibývá po menopauze [6]. Dále se ukazuje, že specifické biochemické markery kostního obratu (např. osteokalcin, N-terminální propeptid prokolagenu typu I v séru, kolagenní cross-links testy aj) nemají význam v klinické praxi u celiakie a jsou vyhrazeny jen pro experimentální studie [6]. Specifické biochemické markery kostního obratu jsou využívány při diagnostikované osteoporóze k volbě antiresorpční či osteoanabolické léčby a ke kontrolám jejího efektu.

Denzitometrie: u kterých dospělých celiakálních pacientů má být provedena?

Dle recentních kanadských doporučení [6] by měli mít provedenu denzitometrii v době stanovení diagnózy dospělí s klasickou celiakií provázenou malabsorpčním syndromem (váhový úbytek, průjem atd) k posouzení kostních důsledků malabsorpce vápníku a vitamínu D. Zatímco pacientům s asymptomatickou či silentní celiakií má být denzitometrie prováděna až po roce bezlepkové diety k posouzení jejího efektu na kostní hmotu; toto doporučení vychází z četných studií popisujících nízké riziko fraktur u pacientů s asymptomatickou celiakií srovnatelné s rizikem u všeobecné populace. Avšak v případě silentní celiakie provázené jinými z hlediska osteoporózy rizikovými faktory (u žen perimenopauza a postmenopauza, u mužů věk nad 50 let, osobní anamnéza osteoporotické fraktury, snížená hladina vitamínu D, sideropenická anémie spojená s celiakií, vysoké titry celiakálních autoprotilátek) se doporučuje provést denzitometrii rovněž v době stanovení diagnózy; tedy přístup je podobný, jaký např. zohledňuje odhad 10letého absolutního rizika osteoporotických fraktur (algoritmus FRAX – fracture risk assessment) [39]. Britské guidelines [40] a guidelines Americké gastroenterologické asociace [41] se více méně shodují s kanadskými doporučeními, navíc však berou v úvahu možnost skryté malabsorpce a doporučují provádět denzitometrii všem dospělým pacientům (nutně však postmenopauzálním ženám a mužům nad 55 let věku) v době stanovení diagnózy celiakie bez ohledu na její klinickou formu.

V dalším sledování se v případě průkazu osteopenie či osteoporózy doporučuje opakování denzitometrie po roce; v případě zjištění normální BMD pak za 2–3 roky [6,41].

Bezlepková dieta a léčba kostního postižení u celiakie

Řada studií ukázala, že zatímco u celiakálních dětí se BMD normalizuje samotnou bezlepkovou dietou (a to tím rychleji, čím dříve v dětství byla diagnóza celiakie stanovena a zahájena striktní bezlepková dieta), u dospělých nejsou výsledky tak dokonalé. Striktní adherence k bezlepkové dietě umožňuje zlepšení BMD, ale není schopna ji u dospělých normalizovat ve všech případech [6]. Samotné histologické slizniční zhojení navozené bezlepkovou dietou u dospělých není jediným determinujícím faktorem ovlivňujícím normalizaci BMD [42]. U dospělých dodržujících striktní bezlepkovou dietu dochází k největšímu nárůstu BMD (přibližně o 5–8 %) po 1.–2. roce, v dalších letech však nárůst zaostává [5,6]. Mechanismy odpovědné za nedostatečné zlepšení BMD bezlepkovou dietou nejsou dosud kompletně známy. Rovněž neexistuje žádný klinický či biochemický marker predikující efekt bezlepkové diety na zlepšení BMD [5]. Zdá se, že mechanismy zodpovědné za nárůst BMD se liší v průběhu trvání bezlepkové diety: v časném období dochází ke korekci malabsorpce kalcia a vitamínu D a k následné normalizaci hormonálních změn; v pozdějším období jsou za perzistující kostní postižení zodpovědné mechanismy spojené s chronickým zánětem a produkcí osteotropních cytokinů [5].

V léčbě kromě všeobecných doporučení (zvýšení fyzické aktivity, nekouření a omezení příjmu alkoholu) [40] je nutností dodržovat striktní bezlepkovou dietu s cílem ovlivnit jak celiakii, tak i kostní změny s ní spojené [5,6,40–42].

Současně je nutné pacientům zajistit adekvátní příjem kalcia a vitamínu D, tj. provést patřičnou dietní edukaci a v případě snížené hladiny vitamínu D jej společně s vápníkem suplementovat [5,6]. Adekvátní denní příjem by měl být u vitamínu D₃ 800–1000 IU a u kalcia 1000–1500 mg [3,40,41]. U pacientů s vysokým rizikem fraktur (např. u postmenopauzálních žen, u mužů starších 55 let aj) lze zvážit farmakologickou intervenci antiresorpčními léky, a to až po úpravě zásobení vitamínem D a kalcíem.

Někteří autoři [5] zdůrazňují nedostatečný efekt pouhé striktní bezlepkové diety na dlouhodobé zlepšování BMD a dokonce doporučují u rizikových skupin celiakálních pacientů nečekat 2–3 roky na posouzení jejího efektu, ale časně (pravděpodobně přímo v době stanovení diagnózy celiakie) zvážit i farmakologickou léčbu osteoporózy. Bohužel zatím nejsou k dispozici data z longitudinálních studií týkajících se výběru vhodného léku k terapii osteoporózy u celiakie [6]. Současný léčebný přístup je tedy založen na léčbě osteoporózy bisfosfonáty (alendronátem, ibandronátem, risendronátem, zolendronátem). Slibným se zdá i užití denosumabu, monoklonální protilátky proti RANKL.

U subklinické osteomalacie není vhodná antiresorpční ani osteoanabolická léčba, ale substituce vitamínu D a kalcia [43].

Očekávají se výsledky prvních studií posuzujících léčebnou strategii kostního postižení u různých typů celiakie [5].

Závěr

Celiakie je provázána velmi často metabolickými kostními změnami, osteopenií, osteoporózou či osteomalácií. K správné lékařské péči o dospělého celiakálního pacienta patří v době stanovení diagnózy biochemické a klinické posouzení přítomnosti kostního postižení a u rizikových jedinců provádění denzitometrických vyšetření; na tom se shodují výše zmíněná doporučení kanadská, americká a britská. Nutnou podmínkou léčby je celoživotní striktní bezlepková dieta s dostatečným dietním příjmem vápníku a vitamínu D. Deficit vitamínu D a sekundární hyperparatyreoidismus vyžadují medikamentózní suplementaci vitamínem D společně s vápníkem. Doporučení, týkající se frekvence sledování a optimální farmakologické léčby osteoporózy u celiakálních pacientů, nejsou dosud jednotná.

Literatura

- Guandalini S, Assiri A. Celiac disease. a review. *JAMA Pediatr* 2014; 168(3): 272–278.
- Vančíková Z, Chlumecký V, Sokol D et al. The serologic screening for celiac disease in the general population (Blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune disease, osteoporosis and infertility) in the Czech Republic. *Fol Microbiol (Praha)* 2002; 47(6): 753–758.
- Rios LP, Khan A, Sultan M et al. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician* 2013; 59(10): 1055–1061.
- Fojtík P, Novosad P, Kliment M et al. Screening celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií. *Vnitř Lék* 2011; 57(12): 1000–1005.
- Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M et al. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013; 5(11): 4786–4799.
- Fouda MA, Khan AA, Sultan MS et al. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(11): 819–829.
- WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Levels. Summary Meeting Report 2004 Brussels, Belgium, 5–7 May 2004. World Health Organization: Geneva 2007: 1–17. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>>.
- Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005; 1(5): 485–494.
- Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ et al. The spectrum of coeliac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(4): 204–213.
- Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22(4): 661–677.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl. 1): S38–S46.
- Vande Voort JL, Murray JA, Lahr BD et al. Lymphocytic duodenitis and the spectrum of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 142–148.
- Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1(2): 114–117.
- West J, Logan RF, Card TR et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 429–436.
- Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A et al. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3): 273–285.
- Olmos M, Antelo M, Vazquez H et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(1): 46–53.
- García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(8–9): 927–936.
- Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 2014; 30(1): 16–24.
- Keaveney AP, Freaney R, McKenna MJ et al. Bone remodelling indices and secondary hyperparathyroidism in coeliac disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(6): 1226–1231.
- Plotkin GR, Isselbacher KJ. Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (Nontropical Sprue) and other malabsorption states. *N Engl J Med* 1964; 271: 1033–1037.
- Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G et al. Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(11): 2025–2028.
- Selby P, Davies M, Adams J et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14(4): 652–657.
- Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E et al. Osteoporosis in Adult Patients With Celiac Disease. *Bone* 1999; 24(3): 249–255.
- Zanchi C, Di Leo G, Ranfani L et al. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr* 2008; 153(2): 262–265.
- Staun M, Jarnum S. Measurement of the 10,000-molecular weight calcium-binding protein in small-intestinal biopsy specimens from patients with malabsorption syndromes. *Scand J Gastroenterol* 1998; 23(7): 827–832.
- Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(6): 591–595.
- Kong J, Zhang Z, Musch MW et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294(1): G208–G216.
- Valdimarsson T, Arnqvist HJ, Toss G et al. Low circulating insulin-like growth factor I in coeliac disease and its relation to bone mineral density. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(9): 904–908.
- Jameson S. Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density, and zinc. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(8): 894–896.
- Fornari MC, Pedrera S, Niveloni S et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in coeliac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol* 1998; 93(3): 413–418.
- Taranta A, Fortunati D, Longo M et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with coeliac disease. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1112–1121.
- Wei S, Kitaura H, Zhou P et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 282–290.
- Khosla. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142(12): 5050–5055.
- Fiore CE, Pennisi P, Ferro G et al. Altered osteoprotegerin/RANKL ratio and low bone mineral density in celiac patients on long-term treatment with gluten-free diet. *Horm Metab Res* 2006; 38(6): 417–422.
- Riches PL, McRorie E, Fraser WD et al. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med* 2009; 361(15): 1459–1465.
- Larussa T, Suraci E, Nazionale I et al. No evidence of circulating autoantibodies against osteoprotegerin in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18(14): 1622–1627.
- Smecul E, Maurino E, Vazquez H et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(1): 63–69.
- Ozgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 395–402.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 399–428.

40. Scott EM, Gaywood I, Scott BB Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. Gut 2000; 46(Suppl 1): i1-i8.
41. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003; 124(3): 791-794.
42. Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. Bone 1999; 25(3): 355-360.
43. Reuss-Borst MA. Metabolic bone disease osteomalacia. Z Rheumatol 2014; 73(4): 316-322.

MUDr. Iva Hoffmanová

✉ iva.hoffmanova@fnkv.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 28. 4. 2014

Přijato po recenzi 26. 5. 2014