



MUDr. Fojtík Petr

# **Celiakie a osteoporóza**

Disertační práce

Lékařská fakulta  
Masarykova univerzita Brno  
2012



## OBSAH

Prohlášení .....	3
Dílčí výsledky .....	4
Úvod .....	6
Význam použitých zkratk .....	7
<b>1. Celiakie</b>	
1.1 Historie .....	9
1.2 Definice.....	11
1.3 Genetika.....	12
1.4 Prolaminy.....	14
1.5 Imunitní systém střeva.....	15
1.6 Prevalence .....	17
1.7 Diagnostika .....	18
1.7.1 Klinický obraz a anamnéza .....	18
1.7.2 Sérologické testování.....	24
1.7.3 Biopsie a histologie .....	26
1.7.4 Klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu .....	29
1.7.5 Vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy .....	30
1.7.6 Věk pacienta vhodný pro potvrzení diagnózy.....	31
1.8 Klasifikace a formy celiakie .....	33
1.9 Autoimunitní choroby asociované s celiakií .....	34
1.10 Celiakie neodpovídající na léčbu .....	37
1.11 Riziko malignity a mortalita .....	40
1.12 Screeningové skupiny .....	41
1.13 Dietní opatření.....	44
1.14 Inovace v léčbě.....	45
<b>2. Osteoporóza</b>	
2.1 Charakteristika .....	48
2.2 Patogeneze osteoporózy.....	48
2.3 Diagnóza osteoporózy.....	51
2.4 Posouzení rizika zlomenin .....	53
2.5 Prevence osteoporózy .....	54
2.6 Léčba osteoporózy.....	55
2.6.1 Současný stav terapie.....	55
2.6.2 Antiresorpční terapie .....	56
2.6.3 Osteoanabolická terapie.....	59
2.6.4 Inovace v léčbě osteoporózy .....	61

### 3. Sekundární osteoporóza

3.1	Charakteristika .....	65
3.2	Dělení sekundární osteoporózy .....	65
3.3	Základní dělení .....	66
3.4	Vliv na kost, diagnostika a výživa .....	67
3.5	Vliv výživy – základní principy .....	75

### 4. Vlastní práce

4.1	Úvod .....	79
4.2	Cíl studie .....	81
4.3	Metodika .....	81
4.4	Výsledky .....	84
4.5	Charakteristika souboru a diskuze .....	85
4.5.1	Rozdělení podle pohlaví a věku a prevalence ve skupinách .....	85
4.5.2	Sérologické vyšetření celiakie .....	88
4.5.3	Selektivní imunodeficit IgA .....	91
4.5.4	Endoskopické dovyšetření .....	92
4.5.5	Klasické formy celiakie .....	92
4.5.6	Genetické dovyšetření .....	93
4.5.7	Asociované choroby .....	94
4.5.8	Typické a atypické příznaky .....	96
4.5.9	Hmotnost a BMI .....	101
4.5.10	Denzitometrie a sérologické dovyšetření osteoporózy .....	102
4.5.11	Celková hodnota IgE a specifického anti milk IhA .....	104
4.6.	Závěry .....	106
<b>5.</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>108</b>
<b>6.</b>	<b>Přílohy .....</b>	<b>115</b>

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji tímto, že prezentovaná práce je původní.

**Klinická část práce vznikla na těchto pracovištích:**

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s. Ostrava-Vítkovice

Osteologické centrum Mediekos Labor, s.r.o., Zlín

P&R Lab, a.s., Nový Jičín

**Na práci jsem spolupracoval zejména s těmito autory:**

**MUDr. Pavel Novosad, MUDr. Petr Hrdý**, Mediekos Labor, s.r.o., Zlín, Osteologické centrum

**Ing. Arpád Bóday, RNDr. Radmila Richterová**, Laboratoř molekulární biologie, P&R Lab, a.s.,  
Nový Jičín

**MUDr. Ladislav Duben**, Laboratoř Bios, Mediekos Labor, s.r.o., Zlín

**MUDr. Ivan Ferák**, Bioptická a cytologická laboratoř P&R Lab, a.s., Nový Jičín

## DÍLČÍ VÝSLEDKY

**Dílčí výsledky této práce byly prezentovány  
na těchto významných kongresech a v publikacích:**

Český a slovenský osteologický sjezd, Luhačovice 28–30. 10. 2007

Výživa a sekundární osteoporóza, přednáška

VI. jarní postgraduální a diskuzní hepato-gastroenterologické dny Kaprun 28–31. 3. 2009

Screening celiakie u pacientů s osteoporózou, přednáška

Vědecko-výzkumné sympozium Agel 25.–26. 9. 2008 Brno

Celiakie a osteoporóza, aktivní přednáška

Český a slovenský osteologický kongres Piešťany 9.–11. 10. 2008

Celiakie a osteoporóza – osteoporóza a celiakie, aktivní přednáška

16. UEGW 2008 – Evropský gastroenterologický kongres Vídeň, 20.–22. 10. 2008

aktivní účast: přednáška s abstraktem v časopise Endoscopy: P. Fojtík, M. Kliment, O. Urban,  
Coeliac disease screening in osteoporotic patients, aktivní přednáška



Vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny, 6.–8. 11. 2008 Karlovy Vary

aktivní účast, přednáška s abstraktem v časopise Česká a Slovenská gastroenterologie a hepatologie:  
Screening celiakie u pacientů s osteoporózou, aktivní přednáška

Český a slovenský osteologický kongres 2009

– 2 přednášky: Vitamín K2 v léčbě osteoporózy a Calcium v léčbě osteoporózy

Kongres sekundární osteoporózy Plzeň

přednáška Ca, vitamín D a K v léčbě osteoporózy;

přednáška Nutriční podpora v léčbě sekundární osteoporózy

V. Ostravské dny léčebné výživy 15–16. dubna:

aktivní účast, přednášky Výživa a celiakie, Vitamín D, K a kalcium v léčbě osteoporózy

Celostátní konference sekundární osteoporóza 8–10. 4. 2010 Plzeň:

aktivní účast, přednáška Nutriční podpora v léčbě sekundární osteoporózy

Rožnovské gastroenterologické dny XV – 28. května 2010 Rožnov pod Radhoštěm,  
aktivní účast, Osteoporóza z gastrointestinálních příčin, přednáška

XIV. osteologický kongres českých a slovenských osteologů 8/2011  
aktivní účast, Laktózová intolerance jako rizikový faktor osteoporózy

Fojtík P., Kliment M., Urban O., Novosad P.

**Sekundární osteoporóza v gastroenterologické ambulanci.** Agel Academy 2008;2: 83–85.

Fojtík P., Falt P., Kliment M., Urban O.

**Screening of coeliac disease in osteoporotic patients;**

Scripta medica, Volume 82/No. 4/2009, 274 – 277

Fojtík P., Urban O., Novosad P.

**Výživa u sekundární osteoporózy z gastrointestinálních příčin;**

Osteologický bulletin č.4. 2010, roč. 15:61–66

Fojtík P., Urban O., Falt P., Novosad P.

**Výživa a sekundární osteoporóza,**

2009; 11(12), str. 561–568, Interní medicína

Fojtík P., Novosad P.,

**Kalcium v léčbě metabolických chorob skeletu.**

Osteologický bulletin 2010;15(4): 148–153

Fojtík P., Kliment M., Novosad P.

**Celiakie u pacientů vyššího věku, str. 73–81,**

Degenerativne a reumatické choroby vyššieho veku. SAP Bratislava 2011, Josef Rovenský a kolektiv

Fojtík P., Kliment M., Novosad P.

**Výživa a osteoporóza, str. 267–272,**

Degenerativne a reumatické choroby vyššieho veku. SAP Bratislava 2011, Josef Rovenský a kolektiv

Fojtík P., Novosad P., Kliment M., Urban O.

**Screening celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií,**

Vnitřní lékař 2011; 57(12): 1000–1005

## ÚVOD

V roce 2005 z podnětu Osteologického centra Mediekos Labor, s.r.o., vzešel požadavek na spolupráci v dovyšetřování pacientů léčených pro osteoporózu. Část těchto pacientů nereagovala dostatečně na zavedenou léčbu. Proto jsem byl požádán o spolupráci v dovyšetřování sekundárních příčin osteoporózy. Jednou z hlavních příčin sekundární osteoporózy jsou celiakie a laktózová intolerance a pak vzácnější gastroenterologická onemocnění s léčbou steroidů. Po prvním roce otevření gastroenterologické ambulance v Osteologickém centru Mediekos Labor Zlín jsme zjistili vyšší četnost celiakie v selektované skupině obtížně léčitelné osteoporózy. Proto jsme se rozhodli k provedení plošného screeningu u pacientů léčených pro osteoporózu. Následně jsem tento screening rozšířili i do osteologické ambulance v Ostravě, patřící rovněž do skupiny Mediekos Labor s dovyšetřením v gastroenterologické ambulanci Centra o zažívací trakt Vítkovické nemocnice a gastroenterologické ambulanci Mediekos Labor Zlín. Endoskopické vyšetření bylo provedeno ve výše jmenovaných gastroenterologických ambulancích. Histologickou verifikaci atrofické sliznice duodena jsme prováděli na odd. patologie Mediekos Labor a v cytologické a bioptické laboratoři P&R Lab Nový Jičín. Následně jsme doplnili i genetické vyšetření pacientů na celiakii v laboratořích molekulární biologie P&R Lab Nový Jičín. Cílem provedeného screeningu v cílové populaci bylo potvrdit vhodnost tohoto screeningu u pacientů s osteoporózou a osteopenií. O tomto cíleném screeningu byly publikovány jen menší studie a nebylo jasné, je-li vhodný u těchto pacientů. Druhým závěrem, který vyplynul ze zkušeností s léčbou těchto pacientů byla úprava výživy a substituce medikamentů v jejich léčbě, která je rozdílná oproti standardní léčbě. Následné prezentace výsledků by měly oslovit jak skupinu osteologů s informací o vhodnosti screeningu celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií, tak skupinu gastroenterologů s upozorněním na zvláštnosti léčby a substituce Ca a vitamínu D.



## VÝZNAM ZKRATEK A VYSVĚTLIVKY

Zkratka	Význam
AGA	antigliadinové protilátky
AIH	autoimunní hepatitida
AST	aspartátaminotransferáza
ALT	alaninaminotransferáza
ALP	alkalická fosfatáza
AtTGA	protilátky proti tkáňové transglutamináze v IgA
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
CaSR	calcium-sensing receptors
Ci	cirhóza
CNL	Celiakie neodpovídající na léčbu
CS	celiakie, celiakální sprue
CT	výpočetní tomografie
CTx	C-telopeptid
ČR	Česká republika
D2	sestupné raménko duodena
DH	dermatitis herpetiformis
DXA	dvouenergieová absorptiometrie
DPG	deaminovaný gliadinový peptid
EATL	střevní lymfom z T buněk
EBM	evidence of basic medicine
EMA	endomysiální protilátky
ESPGHAN	Evropská společnost pro gastroenterologii, hepatologii a nutriční
FRAX	nástroj pro vyhodnocení rizika fraktur pacientů
GALT	gut associated lymphoid tissue
GIT	gastrointestinální trakt
GSF	růstový faktor
HCl	kyselina chlorovodíková
HLA	hlavní histokompatibilní komplex
HMW	vysokomolekulární
HRqCT	periferní kvantitativní počítačová tomografie
IBD	inflammatory bowel disease
IL	interleukin
IEL	intraepiteliální lymfocyty
IgA	imunoglobulin A

IGF-1	insulinu podobný rústový faktor
L 1-4	lumbální obratel 1-4
LCT	gen pro tvorbu laktázy
LMW	nízkomolekulární
M	muž
NBI	narrow band imaging
NTx	N-telopeptid
OP	osteoporóza
OPG	osteoprogesterin
OS	osteopenie
P	prolin
PINP	N-terminální propeptid prokolagenu typ 1
PBC	primární biliární cirhóza
PSC	primární sklerotizující cholangitida
PRAL	Potencial renal acidity load
PTH	parathormon
Q	glutamin
RANK	aktivátor receptoru pro nukleární faktor kappa B
RANKL	receptor aktivující nukleární faktor kappa B ligand
SERM	selektivní modulátor estrogenních receptorů
TNF	tumor nekrotizující faktor
TSH	tyreotropní hormon
tTG	tkáňová transglutamináza
WHO	World Health Organization
Wnt	signální dráha
Ž	žena

# 1. CELIAKIE

## 1.1 Historie

Celiakii poprvé popsal Samuel Gee v roce 1888 ve zprávě s názvem „On the Coeliac Affection“, ale podobný popis chronického malabsorpčního onemocnění uvedl již Aretaeus z Cappadocia, který sahá až do druhého století n.l. Příčinu celiakie objasnili Dicke a Kemer, kteří začali experimenty s definovanou dietou a zjistili, že pšenice, ječmen a žito způsobují malabsorpci. Krátce poté byl v obilovinách objeven v alkoholu rozpustný protein – lepek. Poškození sliznice proximálního ilea u celiakie byla poprvé popsána v roce 1954 s nálezem zánětlivé reakce, hyperplazie krypt a vilózní atrofii.<sup>(1)</sup>

## 1.2 Definice celiakie

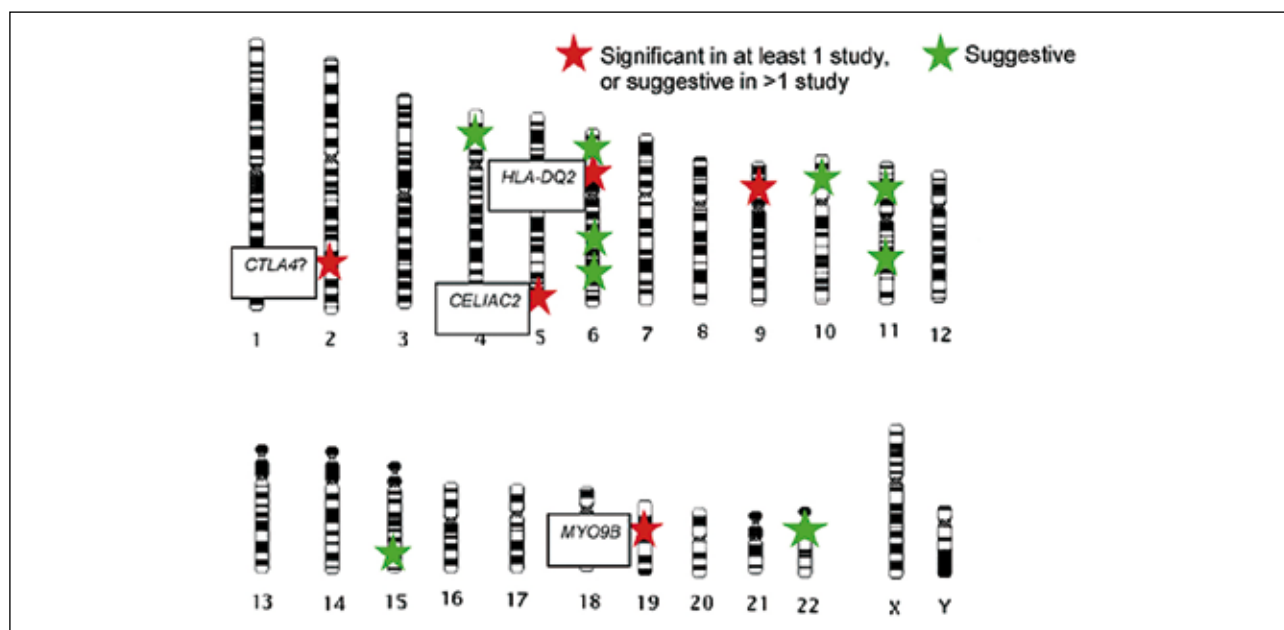
Celiakie (CS, celiakální sprue, gluten senzitivní enteropatie, neutropická sprue) je celoživotní geneticky podmíněné autoimunní onemocnění. Manifestuje se u geneticky vnímavého jedince (asociace HLA-DQ2, HLA-DQ8) po různě dlouhé době konzumace obilovin s obsahem lepku (glutenu). Gliadinové peptidy (štěpné produkty lepku) po prezentaci HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivním buňkám spouští ve sliznici tenkého střeva nepřiměřenou T-buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Současně dochází k produkci vysoce specifických autoprotilátek (protilátky proti tkáňové transglutamináze). Konečným důsledkem reakce na lepek je poškození sliznice tenkého střeva (převážně duodena a jejuna) s různým stupněm atrofie a zánětlivých změn. Lepek je bílkovinný komplex v povrchní vrstvě obilného zrna (žita, pšenice, ječmene). Oves neobsahuje lepek, ale většina jeho odrůd obsahuje aveniny, tj. peptidy, z nichž některé reagují s protilátkami k peptidům lepku. V současné době jsou překonána dvě dogmata a to, že celiakie je onemocnění dětského věku a že je to onemocnění jen mírného klimatu.<sup>(2,3,11)</sup>

## 1.3 Genetika

Základním pilířem je genetická predispozice, která je asociována s HLA geny II. třídy. Alely DQA1\*0501/DQB1\*0201 jsou součástí hlavního histiokompatibilního komplexu na 6. chromozomu – kódují povrchové glykoproteiny buněk – molekuly HLA-DQ2. Dědičnost celiakie je autozomálně dominantní s nekompletní penetrací. Polymorfni část HLA-DQ2 je zodpovědná za vazbu antigenních peptidů a následný komplex je rozpoznán klony T lymfocytů přítomných ve sliznici tenkého střeva.<sup>(4,8)</sup> HLA-DQ2 se vyskytuje asi u 95 % pacientů. Jen malé procento evropské populace asociuje s HLA-DQ8 (alela DQA1\*0301/DQB1\*0302). HLA asociace přispívá k rozvinutí příznaků celiakie mezi sourozenci až ve 36 %. Avšak až 25–30 % zdravé evropské populace vykazuje pozitivitu HLA-DQ2.<sup>(5)</sup> Podle posledních zpráv existují i jiné asociace non-HLA, které se podílejí na dispozici k celiakii. Větší počet těchto non-HLA rizikových alel je spojeno se zvýšeným rizikem onemocnění

celiakii. Další spojení s celiakií bylo nalezeno na chromozomu 15q26, která mají vazbu i na diabetes 1. typu, pak také chromozom 5q a případně 11q. Kromě toho, diabetes 1. typu a celiakie sdílejí společné genetické rizikové oblasti (včetně HLA-DQ). Asociační studie zkoumající celý genom, kdy lze testovat tisíce jednonukleotidových polymorfismů, ukázaly celkem sedm dosud neznámých genetických oblastí, které mohou přispívat ke zvýšení rizika rozvoje onemocnění. Jsou to oblasti na chromozomu 4q27 pro interleukiny IL2 a IL21 se zvýšeným rizikem autoimunitních onemocnění, dále oblasti chromozomu 5q 31-33 a chromozomu 2q33, které ovládají regulační geny T lymfocytů CD28 a další. Z toho vyplývá, že genetická predispozice závisí na přítomnosti HLA-DQ2/DQ8 s následnou známou imunitní reakcí na lepek, stejně jako na mnohých jiných genech, které ovlivňují různé aspekty vrozené, tak adaptivní imunitní reakce, střevní propustnost a obecné predispozice k autoimunitním onemocněním (obr. č.1). Nicméně nové polymorfismy dohromady přispívají pouze 3 až 4 % na genetickém riziku celiakie, ve srovnání s 30 až 40 % pro HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8. Přestože je potvrzena úzká vazba na HLA-DQ2 a DQ8, závisí manifestace také na době první expozice lepku a množství jeho podávání.<sup>(6)</sup> Testování HLA-DQ2 a DQ8 se rutinně nedoporučuje, pro jasnou vazbu na toto onemocnění. V současné době se zvažuje testovat genetiky na celiakii jen u potenciálních pacientů s vysoce rizikových skupin jako jsou nejbližší příbuzní, pacienti s Downovým syndromem a/nebo pacienti s autoimunitními onemocněními. Sérologické vyšetření jednou za život u rizikových pacientů by mohlo být nedostatečné, proto je ke zvážení v prvním kroku provést genetické vyšetření HLA-DQ2/DQ8 a následně průběžně testovat tyto pacienty sérologicky. Testy na HLA geny II. třídy DQ2/DQ8 jsou komerčně běžně dostupné a tento genotyp je považován za nezbytný k rozvoji CD. Naopak absence obou typů HLA má negativní prediktivní hodnotu více jak 99 % a prakticky vylučuje diagnózu celiakie.<sup>(7)</sup>

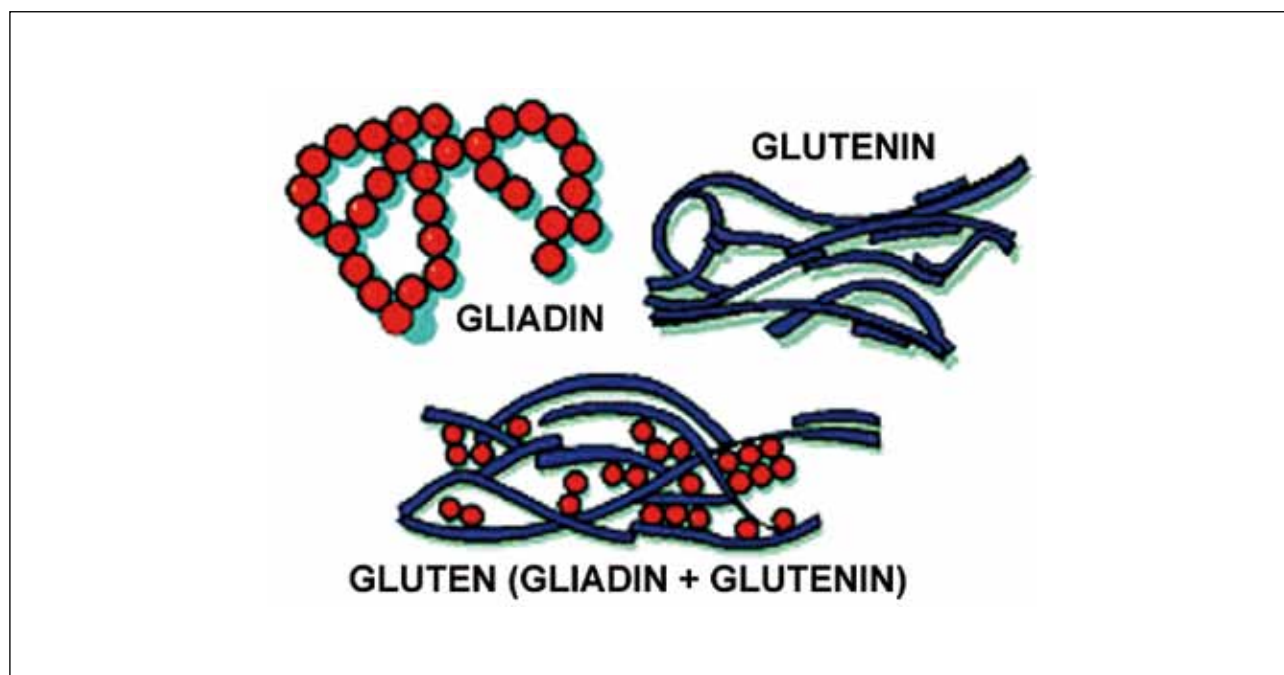
Obr. č. 1: Rozložení genů pro celiakii, upraveno dle Am J Gastroenterolo. 2008;103(1): 190–195, Genetic background of celiac disease and its clinical implications



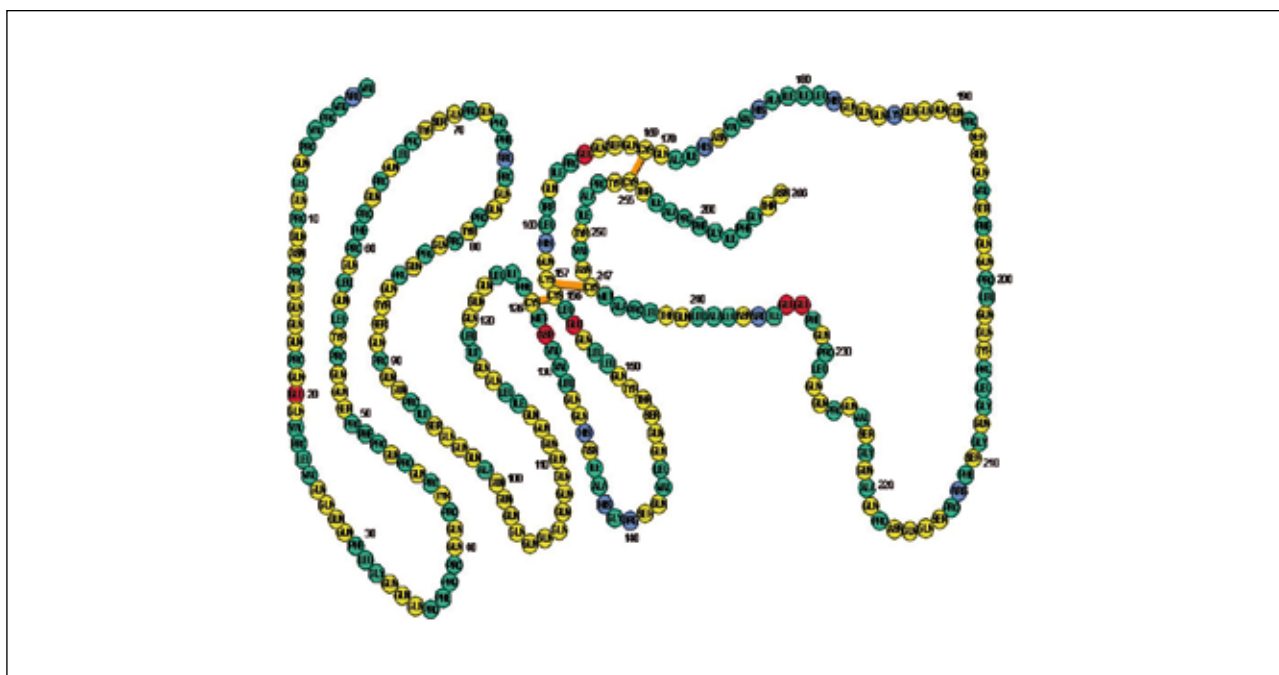
## 1.4 Prolaminy

Gluten, vyvolávající agens onemocnění, je hlavní zásobní bílkovinou pšeničných zrn. Je tvořen složitou směsí molekul: monomerní frakce obsahuje alfa/beta, gama a omega gliadiny, polymerní frakce je tvořena vysokomolekulárními (HMW) a nízkomolekulárními (LMW) gluteniny. Pšeničný gluten patří podobně jako horniny ječmene, sekaliny žita a aveniny ovsu mezi bílkoviny bohaté na aminokyseliny prolin (P) a glutamin (Q) mezi prolaminy. Prolaminy těchto obilovin mají několik výjimečných vlastností, které přispívají k tomu, že indukují odpověď imunitního systému střevní tkáně (GALT – gut associated lymphoid tissue). Tento vysoký obsah prolinu (36 % aminokyselin) se podílí na jeho horší stravitelnosti, protože oblasti bohaté na prolin jsou extrémně resistantní vůči degradaci v gastrointestinálním traktu a tvoří významné oblasti (antigenní epitopy), které mohou vyvolat imunitní reakci. Vysoký obsah glutaminu (17–23 % aminokyselin) způsobuje, že gluten je dobrým substrátem pro enzym tkáňovou transglutaminázu, která zvyšuje imunogenicitu glutenových fragmentů. V zažívacím traktu je gluten vystaven působení proteáz žaludku, pankreatu a membránových peptidáz kartáčkového lemu tenkého střeva. Natrávením tak vznikají peptidy glutenu, které prostupují přes bariéru střevního epitelu a přicházejí do kontaktu s buňkami imunitního systému v epitelu a lamina propria střevních klků. Po natrávení zůstává zachován relativně velký fragment resistantní vůči štěpení. Tento peptid je imunogenní, obsahuje 3 antigenní epitopy tvořené 9 aminokyselinami. Ty se vážou na HLA-DQ2, pak indukují proliferaci a odpověď specifických T lymfocytů. Ve střevní tkáni jsou tyto peptidy vystaveny působení tkáňové transglutamináze 2 (TG2), která zajišťuje diferenciaci a růst buněk, buněčnou apoptózu, endocytózu a podílí se také na hojení a regeneraci tkání. Enzym TG2 má schopnost zvyšovat negativní náboj glutenových peptidů, který pak zvyšuje vazbu s molekulami HLA-DQ2 a DQ8 a tím zvyšuje účinnost aktivace CD4+T lymfocytů.<sup>(8)</sup>

Obr. č. 2: Základní složení lepku – glutenu



Obr. č. 3: Strukturální složení gliadinu



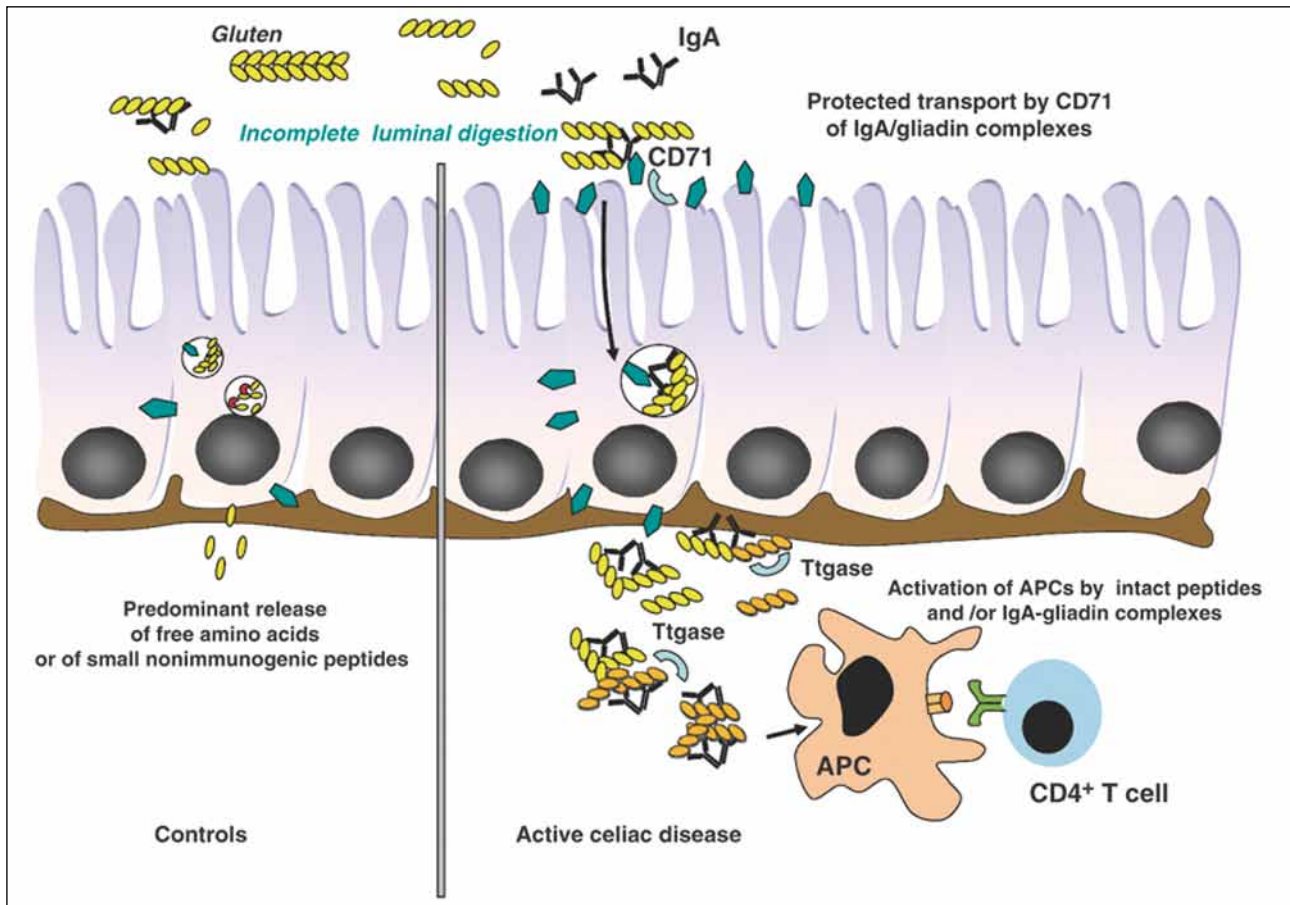
## 1.5 Imunitní systém střeva

Imunitní systém střeva zajišťuje toleranci neškodných složek mikroflóry a potravy pomocí řady buněčných a molekulárních mechanismů. Jednou z hlavních buněčných populací jsou dendritické buňky, které se podílejí na navození a udržení slizniční (orální) tolerance – potlačení či naopak aktivaci imunitní odpovědi. Nezralé dendritické buňky s nízkou expresí HLA molekul II. třídy mají nízkou toleranci a schopnost prezentovat antigen. Jejich kontakt s antigenem vede ke stimulaci regulačních T buněk, které produkují tlumivý cytokin IL-10 a tím podporují navození tolerance. Ve zdravém střevě se nachází vysoké hladiny protizánětlivých cytokinů. Předpokládá se, že porušení mechanismu indukce nebo udržení tolerance vede k patologickým změnám, které vyústí v obraz celiakie.<sup>(8,9)</sup>

### Změny u pacientů s celiakií

Zvýšená propustnost střeva pro lumenální antigeny byla prokázána u pacientů s celiakií. Zvýšení permeability může být vyvoláno infekcí, stresem nebo změnami enzymatického a cytokinového prostředí. Zvýšené množství prostupujících gliadinových fragmentů může indukovat zvýšenou produkci interleukinu 15 (IL-15) a nárůst exprese A řetězce hlavního histokompatibilního antigenu I. třídy. U intraepiteliálních T lymfocytů (IEL), které mají převážně charakter cytotoxických (CD8+T) lymfocytů a přirozených (NK-T) zabíječských buněk pak narůstá povrchová exprese. Vzájemná interakce uvedených molekul na epitelu a jejich ligandů na IEL vede k proliferaci a nárůstu cytotoxické aktivity lymfocytů namířené proti sousedícím epitelovým buňkám. Aktivní zapojení IEL odpovídá nálezům zvýšeného počtu IEL v biopsiích tenkého střeva pacientů s celiakií. Také v lamina propria

dochází k významným změnám buněčnosti: k nárůstu počtu a aktivaci makrofágů, NK buněk, CD4+ pomocných (Th) lymfocytů, CD8+ cytotoxických T lymfocytů, plasmatických buněk a žírných buněk. Centrální úloha je připisována gluten-specifickým CD4+ T lymfocytům, kterým jako zralé dendritické buňky (DC) předkládají imunogenní gliadinové štěpy. Jejich zvýšená aktivace pak spouští celou kaskádu dějů vedoucí ke zvýšené produkci cytokinů a k aktivaci dalších buněčných populací, které se podílí na poškození střevní tkáně. Zároveň dochází k proliferaci a diferenciaci B lymfocytů, které produkují specifické IgA a IgG protilátky proti gluten/gliadinu, které mají především diagnostický význam.<sup>(8,9)</sup>



Obr. č. 4: Normální a patologická imunologická reakce na lepek

Za normální situace je gliadin v komplexu se sekrečním imunoglobulinem IgA zachycen v hlenu a eliminován peristaltikou. Při aktivní celiakii a dysregulaci CD71 s jeho abnormální expresí v apikálním povrchu enterocytů vstupuje komplex gliadins IgA do enterocytů a spouští adaptivní odpověď.

## 1.6 Prevalence

Současné údaje o prevalenci se opírají především o screeningová data získaná v rozsáhlých populačních souborech stanovením protilátek a vyšetřením vzorku střevní sliznice. Tyto studie z 10 evropských zemí, USA a severní Afriky zjistily prevalenci 1:70 a 1:550, což znamená dramatické zvýšení prevalence ve srovnání s dřívějšími údaji. Prevalence celiakie v celkové populaci USA je blízká hodnotě 1:100 a celkový počet celiaků v Severní Americe se odhaduje na 3 miliony. Stejný počet se předpokládá v Evropě. V České republice činí kvalifikovaný odhad 40.000–50.000 celiaků při prevalenci 1:200 až 1:250. V současnosti je diagnostikováno a dispenzarizováno jen 10–15 % z celkového počtu.<sup>(10)</sup> Tato zjištění naznačují, že počet tzv. tichých celiakií (je nesprávné pojmenování, protože většina těchto pacientů trpí nespecifickými příznaky), je mnohem vyšší, než je počet pacientů s klasickou celiakií. Celiakie se vyskytuje především u bílé populace evropského původu. V posledních letech je potvrzen nárůst výskytu celiakie. Podle vyhodnocení populačních studií provedených (zejména v Evropě a USA) vzrostla prevalence celiakie až 12krát z původních 1:1000–1:1500 (data prevalence celiakie byla vyhodnocena na základě klinických příznaků) na 1:70–1:550. Obraz se změnil v roce 1970 s rostoucím povědomím o četnosti oligosymptomatických forem celiakie a příchodu citlivých a specifických sérologických testů na protilátky IgA proti gliadinu a endomysiu.<sup>(11)</sup> Prevalence celiakie také záleží na množství lepku v potravě a je vysoká v zemích středního východu, severozápadní a východní Afriky, Jižní Ameriky a jižní Asie. Celiakie v rozvojových zemích je mimořádně významný problém veřejného zdravotnictví, neboť chybí program umožňující diagnostiku a léčení všech postižených a bezpečné suroviny a potraviny nejsou z různých důvodů dostupné. Celiakie však také přibývá v rozvinutých zemích. Celková prevalence celiakie ve Finsku se v průběhu 20 let zdvojnásobila (z 1,05 % na 1,99 %) podobně jako u diabetu. Vzestup je způsoben nejen lepší diagnostikou, ale pravděpodobně se na něm podílejí také faktory prostředí.<sup>(10,11)</sup> Prevalence v běžné populaci západní Evropy je kolem 1 % a v některých i vyšší. Ale je ještě vyšší v rizikových skupinách pro celiakii. Jsou to diabetici I. typu, kde je od 3–6 %, nejbližší příbuzní, kde je prevalence až 20 %, u jednovaječných dvojčat až v 70 %, u symptomatické anémie z nedostatku železa pak 10–15 %, u asymptomatické anémie 3–6 %, u osteoporózy 1–3 %, u pacientů s podezřením na celiakii dle kliniky to bylo od 15–50 %. Proto lékaři v různých specializacích by měli věnovat zvýšenou pozornost diagnostice možné celiakie hlavně ve vysoce rizikových skupinách.<sup>(12,13,14,15)</sup>

## 1.7 Diagnostika

Diagnostika celiakie se opírá o směrnice Evropské společnosti pro pediatrickou gastroenterologii, hematologii a výživu (ESPGHAN), revidované v roce 1990 s následujícími kritérii: **1.** Anamnéza a klinické příznaky kompatibilní s CS. **2.** Pozitivní sérologické testování markerů na celiakii. **3.** Biopsie – histologie s kompatibilním nálezem s CS. **4.** Zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezpečnou dietu. **5.** Vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy. **6.** Jde o probanda staršího 2 let.<sup>(16,17)</sup>



### 1.7.1 Klinický obraz a anamnéza

**Klinické projevy.** Projevy nemoci a klinický obraz je rozdílný v dětském věku a v dospělosti. Závisí na mnoha faktorech – genetická výbava, věk, délce expozice lepkem, rozsahu a stupni postižení střevní sliznice (tab. č. 1). U obou věkových skupin ubývá plně klinicky vyjádřené nemoci s typickou symptomatologií a to s plně vyjádřeným malabsorpčním syndromem s průjemem, váhovým úbytkem a anémií. V dospělosti převažují necharakteristické příznaky celiakie – mimostřevní (atypické), proto tyto formy celiakie zůstávají neodhaleny. Předpokládá se, že je až 80 % nediodagnostikovaných celiaků. V dnešní době již je opuštěna představa o tom, že celiakie je onemocnění vzácné a dětského věku. Klasický obraz celiakie u dětí je znám. K typickým příznakům celiakie v dětství je průjem se steatoreou, kolikovitě bolesti břicha, anémie, střevní diskomfort, flatulence, vzedmuté břicho, ochablé svalstvo, neprosívání, zpomalení somatického a psychického vývoje. S narůstajícím věkem slábnou projevy gastrointestinální a začínají převažovat atypické (mimostřevní projevy). Celiakie se ale často prezentuje později, ve věku mezi 10. až 40. rokem života. Proto je jasný klinický obraz dítěte s život ohrožující malabsorpcí často nahrazen většinou atypickými projevy dospělých s celiakií. To je částečně způsobeno delším obdobím kojení a pozdějším zavedení lepku do stravy dítěte.<sup>(18,20)</sup>


**Gastrointestinální projevy.** Pacienti si mohou stěžovat na klasické příznaky, včetně průjmu s objemnou, páchnoucí, plovoucí stolicí a nadýmáním. Tyto příznaky jsou paralelně následovány poruchou malabsorpce, jako jsou poruchy růstu u dětí, hubnutí, těžká anémie, neurologická onemocnění z nedostatků vitamínů B a osteopenií z nedostatku vitamínu D a vápníku. Nicméně, s postupem věku nejasný posun od pacientů s klasickými příznaky celiakie k pacientům s atypickými příznaky nebo bez příznaků.<sup>(18)</sup> Dospělí pacienti mívají zřídka typické průjmy současně se závažnými metabolickými poruchami (celiakální krize).


**Subklinické onemocnění.** Vývoj a širší dostupnost sérologického vyšetření vedlo k pochopení, že celiakie může existovat ve velmi mírné formě a může být nediodagnostikována, protože většina pacientů má mírné a nespecifické příznaky, jako jsou únava, hraniční nedostatek železa, nebo jinak nevysvětlitelné zvýšení sérových aminotransferáz, nebo nemají vůbec žádné příznaky. Někteří pacienti jsou diagnostikováni pro zvýšené povědomí lékařskou veřejností. Pak mohou být diagnostikováni během screeningových programů nebo během endoskopie provedené z jiných důvodů. Diagnostika subklinické celiakie je důležitá ze čtyř důvodů. Nebezpečí malignity, přítomnost netušeného nutričního deficitu, spojenou s nízkou porodní váhou dětí u postižených matek a výskyt autoimunitních onemocnění. Některé studie zjistily, že výskyt autoimunitních onemocnění (např. diabetes mellitus 1. typu, kolagenózy, autoimunitní zánět štítné žlázy) se vztahuje k délce nezjištěné celiakie, a může dosáhnout i více než 30 % u pacientů diagnostikovaných po 20. roku věku. Oligosymptomatictí pacienti s celiakií mohou mít významný nutriční deficit.<sup>(18,20)</sup>

**Mimostřevní projevy.** Počet mimostřevních projevů je bohatý. Měly by dát podnět k sérologickému testování těchto pacientů.<sup>(19)</sup> S narůstajícím věkem slábnou projevy gastrointestinální a začínají převažovat atypické (mimostřevní projevy), které můžeme rozdělit do skupiny související s malabsorpcí jako je anémie z nedostatku železa, tedy převážně sideropenická, malý vzrůst, osteopenie či osteoporóza, recidivující bolesti břicha při zvýšené plynatosti a bakteriálním přerůstáním, pak hypokalcemie a nízká hladina vitamínu D. Mezi atypické příznaky nesouvisející přímo s malabsorpcí můžeme zařadit herpetiformní dermatitidu (Duhring). Dalšími mimostřevními projevy, které zde můžeme zařadit jsou infertilita, pak izolované zvýšení aminotransferáz (AST a ALT), aftózní stomatitida, glositida, recidivující aftózní stomatitida, hypoplazie zubní skloviny, atypická vaskulitida, alopecie. Z neurologických symptomů se můžeme setkat s ataxií, nejasnou polyneuropatií, epilepsií.

**Nedostatek železa sideropenická anémie.** Celiakie může být překvapivě častá příčina anémie z nedostatku železa. Dle studií se předpokládá u asymptomatické anémie výskyt celiakie až v 10 %. Výskyt byl až 20 % v podskupině neodpovídajících na substituci železem.<sup>(21)</sup>

**Metabolická kostní choroba.** Metabolická kostní choroba je běžná při celiakii.<sup>(22,23)</sup> U dospělých může ztráta kostní denzity v periferním skeletu přetrvávat i přes zjevnou normalizaci v axiálním skeletu i přes dlouhodobou bezlepkovou dietu. Hlavně u těch, kteří v úvodu měli vysoké hladiny parathormonu. Naproti tomu u dětských pacientů dochází po bezlepkové dietě k normalizaci kostní denzity, tak i sérových markerů kostního metabolismu. Celkový poměr rizika metabolické kostní choroby je lehce vyšší než proti běžné populaci, hlavně v oblasti periferního skeletu. S deficitem kalcia a zároveň deficitem vitamínu D souvisí laboratorní známky hypokalcemie, sekundární hyperparathyreózy a nízké hladiny vitamínu D.

**Vady zubní skloviny.** Jsou častější u dětí a dospělých s celiakií, a můžou se vyskytovat v nepřítomnosti gastrointestinálních příznaků.<sup>(20)</sup> Některé defekty skloviny jsou považovány za specifické pro celiakii. Jsou symetricky rozděleny a detekovatelné ve všech čtyřech kvadrantech chrupu. Jedná se smetanově žluté až hnědé zbarvení skloviny, ztrátu skloviny, horizontální drážky nebo mělké prohlubně. Nejčastěji jsou postiženy řezáky. Prevalence těchto vad u dětí s celiakií se pohybuje od 38–96 %, ve srovnání s 0,6–17 % v kontrolní skupině.<sup>(33)</sup> Je pravděpodobný i imunologický mechanismus vzniku těchto poruch (spojený s alelou HLA D ) , možný je i podíl poruchy vstřebávání kalcia a vitamínu D.

**Dermatitis herpetiformis Duhring (DH).** Byla dlouho považována za čistě kožní onemocnění, a to až do r. 1966, kdy bylo zjištěno, že sliznice tenkého střeva u ¾ nemocných vykazuje stejné funkční a morfologické změny jako u celiakie. Po průkazu příznivého efektu bezlepkové diety nejen na střevní, ale i kožní změny začala být předpokládána určitá souvislost a užíván název **precéliekie, kožní célia**  aj. Obě formy, celiakální sprue (CS) i dermatitis herpetiformis (DH), jsou na sobě zcela nezávislé,

mohou se vyskytnout i současně a mají kvalitativně shodné laboratorní, histologické i funkční odchylky. Významná a dosud nevysvětlená je skutečnost, že výskyt DH se v posledních letech zřetelně zvyšuje a posunuje se do stále nižších věkových skupin. Dermatitis herpetiformis je stav charakterizovaný svědivou papulovezikulární vyrážkou na extenzorové straně končetin, trupu, hýždích a ve kšticí. Diagnóza je potvrzena histologicky s nálezem depozit IgA v oblasti subepiteliální basální membrány. Podobně jako u celiakie, jsou protilátky proti tkáňové transglutamináze zvýšeny i u tohoto onemocnění. Tyto protilátky jsou namířeny především proti transglutamináze epidermální, které vykazují vysokou sekvenční homologii s tTG. Dermatitis herpetiformis je běžná u pacientů s celiakií. Ve skupině pacientů s celiakií je vysoké procento pacientů s herpetiformní dermatitidou, až do 85 %. Opačný poměr je výrazně menší. Herpetiformní dermatitida a celiakie jsou spojeny se stejným HLA-DQ alfa a beta heterodimerem a proto i výskyt dalších autoimunních onemocnění je častější. Přestože je celiakie u pacientů s herpetiformní dermatitidou často asymptomatická, kožní léze u většiny pacientů reagují velice dobře na bezlepkovou dietu.<sup>(24)</sup>

**Zvýšení aminotransferáz.** Jak bylo uvedeno výše, může být celiakie spojena s nespecifickým mírným chronickým zvýšením sérových aminotransferáz (ALT obvykle o něco vyšší než AST). U pacientů s kryptogenní hypertransaminasemií, byla celiakie diagnostikována sérologicky u 6 % a biopticky ve 4 %. Po započetí bezlepkové diety došlo k normalizaci jaterních testů v 60–93 % pacientů během jednoho roku dodržování diety.<sup>(25)</sup>

**Neuropsychiatrické onemocnění.** Několik zpráv popsalo souvislost mezi celiakií a neurologickými nebo psychiatrickými symptomy, jako je periferní neuropatie, ataxie, deprese, úzkost, nebo epilepsie.<sup>(18)</sup> Vztah mezi celiakií a neuropsychiatrickými onemocněními je obtížné určit pro malé soubory pacientů. Neurologickými příznaky jsou nejčastěji bolesti hlavy, deprese a periferní neuropatie. Periferní neuropatie, které se vyznačují především pálením, brněním a necitlivostí v rukou a nohou, byly popsány až u 50 procent pacientů s celiakií, a mohou předcházet diagnóze celiakie. Korelace celiakie s depresí a epilepsií je stále nejasná. U některých pacientů může neurologický deficit vyplývat z nedostatků vitamínů, například z nedostatku vitamínu B1 (thiamin), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B6 (pyridoxin), B12 (cobalamin) a E.<sup>(26)</sup>

**Menstruační a reprodukční problémy.** Ženy s neléčenou celiakií mohou mít zvýšený výskyt reprodukčních abnormalit: pozdější nástup menstruace, dřívejší menopauza, sekundární amenorea, opakující se potraty a neplodnost. Nicméně, v porovnání s běžnou populací mají ženy s celiakií podobné poruchy plodnosti.<sup>(27)</sup> Ženy s nízkou reprodukční schopností mají větší pravděpodobnost, že budou mít pozitivní sérologické vyšetření na celiakii. Prevalence celiakie v různých skupinách byla:

- Opakované samovolné potraty: 6,7 %
- Narození mrtvého dítěte: 5,7 %
- Neplodnost: 5,6 %
- Intrauterinní růstová retardace: 9,3 %
- Kontrolní skupina: 1,3 %

Vzhledem k tomu, že diagnóza celiakie byla jen na základě sérologického vyšetření, bez průkazu histologie z duodena, mohou být tyto údaje nadhodnoceny. Kromě toho, další studie novorozenců našla trojnásobně vyšší riziko intrauterinní růstové retardace u dětí matek s nedignostikovanou celiakií ve srovnání s kontrolami.<sup>(20)</sup> Léčba celiakie dietou by pravděpodobně zabránila těmto problémům. Mužské neplodnosti, která se vyznačuje abnormalitami v pohyblivosti spermií a jejich morfologii, stejně jako biochemické abnormality v hladinách androgenů (vysoké hladiny testosteronu a luteotropního hormonu), po dietním opatření vede k úpravě hladin androgenů.<sup>(28)</sup>

### Selektivní IgA deficit D

Vztah mezi selektivním deficitem IgA a celiakií se zdá být dobře znám ze screeningových programů, které odhalily celiakii až u 8 % pacientů. Na druhé straně, selektivní deficit IgA se vyskytuje u 1–2 % pacientů s celiakií. Screening celiakie u pacientů s deficitem IgA se nejlépe provádí pomocí testu IgG pro tkáňovou transglutaminázu.<sup>(29)</sup> Deficit můžeme definovat jako selektivní deficit IgA v séru (sérové hladiny IgG a IgM jsou normální) u pacientů starších 4 let s vyloučením dalších příčin hypogamaglobulinemií. Imunoglobulin IgA je obsažen ve slizničním sekretu a předpokládá se důležitá úloha v roli slizniční bariéry. Nicméně většina pacientů s deficitem IgA netrpí výrazně vyšším postižením infekcí. Předpokládá se kompenzační efekt imunoglobulinů IgM. Selektivní deficit IgA se pokládá za nejběžnější poruchu humorální imunity i přes asymptomatický průběh. Patogeneze je neznámá. Nejčastějším infekčním projevem je vyšší výskyt sinopulmonárních infekcí, tvorba autoimunitních protilátek a vyšší výskyt autoimunitních onemocnění. Častější jsou i gastrointestinální poruchy se zvýšeným rizikem infekcí i parazitárních. Vzácné jsou anafylaktické reakce na krevní produkty. Pro kritérium deficitu musí být vyšetřeny i hladiny IgG a IgM, které musí být normální. Lze rozlišit lehký, většinou asymptomatický deficit (80–85 %) s jen lehce sníženou hladinou pod normu, pak těžký deficit (15–20 %) s klinickými symptomy a to vyšším výskytem infekcí. Je třeba i vyloučit jiné poruchy imunity a sekundární deficit způsobený léky (cyklosporin, antiepileptika, D-penicilamin, kaptopril, sulfasalazin, diklofenak, tyroxin).

**Artritida.** Byl popsán vyšší výskyt osteoartrózy u pacientů s celiakií pravděpodobně při deficitu vitamínu D a kalcia.<sup>(20)</sup>

**Hyposplenismus.** Bylo popsáno několik kazuis, které uvedly hyposplenismus do souvislosti s celiakií. Papatogeneze je ale neznámá. Proto je navrženo profylaktické očkování proti pneumokokům.<sup>(20)</sup>

**Onemocnění ledvin.** IgA glomerulární depozita se vyskytují až u jedné třetiny pacientů s celiakií, ale bez klinických projevů onemocnění ledvin, takže nedochází k rozvoji IgA nefropatie. Je to pravděpodobně podmíněno s neaktivací komplementového systému.<sup>(20)</sup>

**Idiopatická plicní hemosideróza.** Koexistence celiakie a idiopatická plicní hemosideróza, také známá jako Lane-Hamiltonův syndrom, která byla popsána v několika případech. Započetí bezlepkové diety může mít pozitivní vliv na průběh onemocnění.

**Atrofická glositida, aftózní stomatitida.** Ústní léze (zarudnutí nebo atrofie) a bolestivost nebo pálení jazyka byly popsány v souvislosti s celiakií a reagují na bezlepkovou dietu. Ústní příznaky jsou časté u pacientů s celiakií klasickou, proto je přítomnost v dutině ústní užitečným nástrojem v diagnostice celiakie.

**Zánět slinivky břišní.** Některé studie popisují zvýšené riziko pankreatitidy (akutní i chronické) u pacientů s celiakií diagnostikovanou v dospělosti. Další studie jsou potřebné k objasnění síly asociace a potenciálních mechanismů, které jim způsobují obtíže.<sup>(20)</sup>

**Ischemická choroba srdeční.** Některé studie naznačují, že u pacientů s celiakií je zvýšené riziko ischemické choroby srdeční.

**Refluxní choroba jícnu.** Asociace celiakie s refluxní chorobou jícnu byla také pozorována. Ve studii u 133 pacientů s celiakií a 70 zdravých kontrol, u pacientů s celiakií měli významně vyšší skóre příznaků GERD ve ústní těžkou symptom ve srovnání s 6 % kontrol. Patnáct procent pacientů s atypickou nebo Tiché případů celiakie hláše středně těžké až těžké GERD. Tři měsíce po zahájení bezlepkové diety, Gerd skóre symptomů u pacientů s celiakií bylo srovnatelné s těmi ve skupině zdravých dobrovolníků.<sup>(30)</sup>

Tabulka č. 1: Klinické projevy celiakie

Typické projevy (střevní)	Atypické projevy (mimostřevní)	
	související s malabsorpcí	nesouvisející s malabsorpcí
průjmy	anémie z nedostatku Fe	dermatitis herpetiformis
neprospívání	malý vzrůst	hypoplazie zubní skloviny
velké břicho	osteoporóza	ataxie
hypotrofické svalstvo	recidivující potraty	alopecie
hypotonie	recidivující bolesti břicha	hyperstransaminasemie (ALT, AST)
zácpa	hypokalcemie, deficit vit. D	aftózní stomatitida
<b>Minimální střevní projevy</b>	deficit vitamínu K, E, folátů	polyneuropatie
břišní dyskomfort		epilepsie
bolesti břicha		vaskulitida
nadýmání		neplodnost
nauzea		
váhový úbytek		

### 1.7.2 Sérologické testování

V běžné klinické praxi se při screeningu, diagnostice a sledování dietního režimu používají citlivé sérologické testy stanovující autoprotilátky **patognomické** celiakii.<sup>(31,32)</sup> Jsou to:

- IgA protilátky endomyziální (IgA EMA)
- IgA protilátky proti tkáňové transglutamináze (IgA tTG)
- IgA protilátky antigliadin (IgA AGA)
- IgG antigliadin protilátek (IgG AGA)
- IgA protilátky proti peptidu deaminovaného gliadinu (IgA deamAGA)
- IgG deaminované gliadinové protilátky (IgG deamAGA)

Sérové protilátky IgA endomyziální a proti tkáňové transglutamináze mají nejvyšší diagnostickou přesnost. IgA a IgG antigliadinové protilátky mají nižší diagnostickou přesnost s častým **falešně pozitivních výsledků** a proto se již nedoporučuje pro první diagnostiku hodnocení nebo screening. Nicméně, novější deaminované gliadinové protilátky mohou mít za následek jejich opětovné zavedení. Hladiny protilátek klesají s léčbou a používají se jako neinvazivní způsob sledování odpovědi na bezlepkovou dietu. Je vhodné stanovit i celkovou hladinu IgA, protože se v populaci celiaků vyskytuje současně i selektivní imunodeficit imunoglobulinu A ve 2–3 %.

**Endomyziální protilátky (IgA EMA)** – endomyziální protilátky se vážou na pojivové tkáně obklopující buňky hladkého svalu. Sérové IgA protilátky se vážou na **endomysium endomyziální vázou endomysiu** a vytvářejí charakteristické zbarvení, které je vizualizováno nepřímou imunofluorescencí. Výsledek testu je uveden pouze jako pozitivní nebo negativní, protože i nízké titry protilátek v séru jsou specifické pro celiakii. Sérové hladiny protilátek po zavedení diety se stávají negativní. Vyšetření je dražší než AtTGA. Vyšetření je zatíženo individuální chybou, naproti tomu jsou i nízké hladiny EMA specifické pro celiakii.

**Protilátky proti tkáňové transglutamináze (AtTGA)** – antigen, proti kterému směřují **antiendomysia** protilátky je tkáňová transglutamináza (tTG). AtTGA protilátky jsou velmi citlivé a specifické pro diagnostiku celiakie. Vyšetření ELISA metodou je relativně levné a vhodné pro screeningové programy. Negativita prakticky vylučuje celiakii, pozitivní predikční hodnota je nižší než u EMA. Pozitivita AtTGA by měla být ověřena bioticky ze sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být AtTGA u chronických jaterních onemocnění a ledvinných onemocnění, monoklonální gamapatie a u dalších autoimunit. Protilátky proti tkáňové transglutamináze lze v současnosti považovat za základní sérologický marker celiakie.

**Antigliadinové protilátky (AGA)** – stanovuje se v obou třídách IgA i IgG a mají široké rozmezí hodnot senzitivity i specificity. Mohou být pozitivní u mnohých jiných onemocnění. Mají nízkou pozitivní prediktivní hodnotu. Proto se při screeningu již nepoužívají. Vyšetřují se metodou ELISA. Výskyt protilátek AGA v běžné populaci je kolem 2 %.

**Protilátky proti peptidu deaminovaného gliadinu (DGP)** – stanovuje se v obou třídách, jak IgA, tak IgG metodou ELISA. Jedná se o test s nejnižšími falešně pozitivními výsledky. Jedná se o druhou generaci antigliadinových protilátek, která přinesla mnohem vyšší diagnostickou přesnost (senzitivita 94 %, specificita 99 %). DGP využívá syntetické gliadinové peptidy, které napodobují tTG. Tento test je asi 2 roky dostupný a další výsledky ukážou jeho zařazení v diagnostické postupu, kdy by se mohla kombinace AtTGA a DGP stát výborným párovým neinvazivním testem pro sérologickou diagnostiku celiakie.

EMA –	senzitivita je 85–98%	specificita je 97–100%
AtTGA –	senzitivita je 90–98%	specificita je 95–97%
IgA AGA –	senzitivita je 80–90%	specificita je 85–95%
IgG AGA –	senzitivita je 75–85%	specificita je 75–90%
IgA DGP –	senzitivita 94%	specificita 98%

**Úloha protilátek v patogenezi onemocnění** – antigliadinové protilátky nehrají pravděpodobně žádnou úlohu v patogenezi onemocnění. I mnoho zdravých jedinců má zvýšené AGA protilátky, bez známek celiakie. Naproti tomu EMA protilátky se jen výjimečně naleznou u zdravých jedinců.

Hlavní roli v patogenezi hraje buněčná imunita, pravděpodobně i tkáňová transglutamináza hraje určitou roli v patogenezi, hlavně tím že mění gliadin na peptidy a tím zvyšuje náchylnost k aktivaci T-buněk. Jedinci s celiakií mají také zvýšené hladiny sérových protilátek proti jiným potravinovým proteinům, jako jsou beta-laktoglobulin, kasein a ovalbumin, obsažené v mléce a vejcích. Není jasné, zda to nenormální imunitní reakcí na antigeny potravin, nebo je to výsledkem zvýšené systémové expozice těchto proteinů, protože je zvýšená propustnost tenkého střeva.

### 1.7.3 Biopsie a histologie

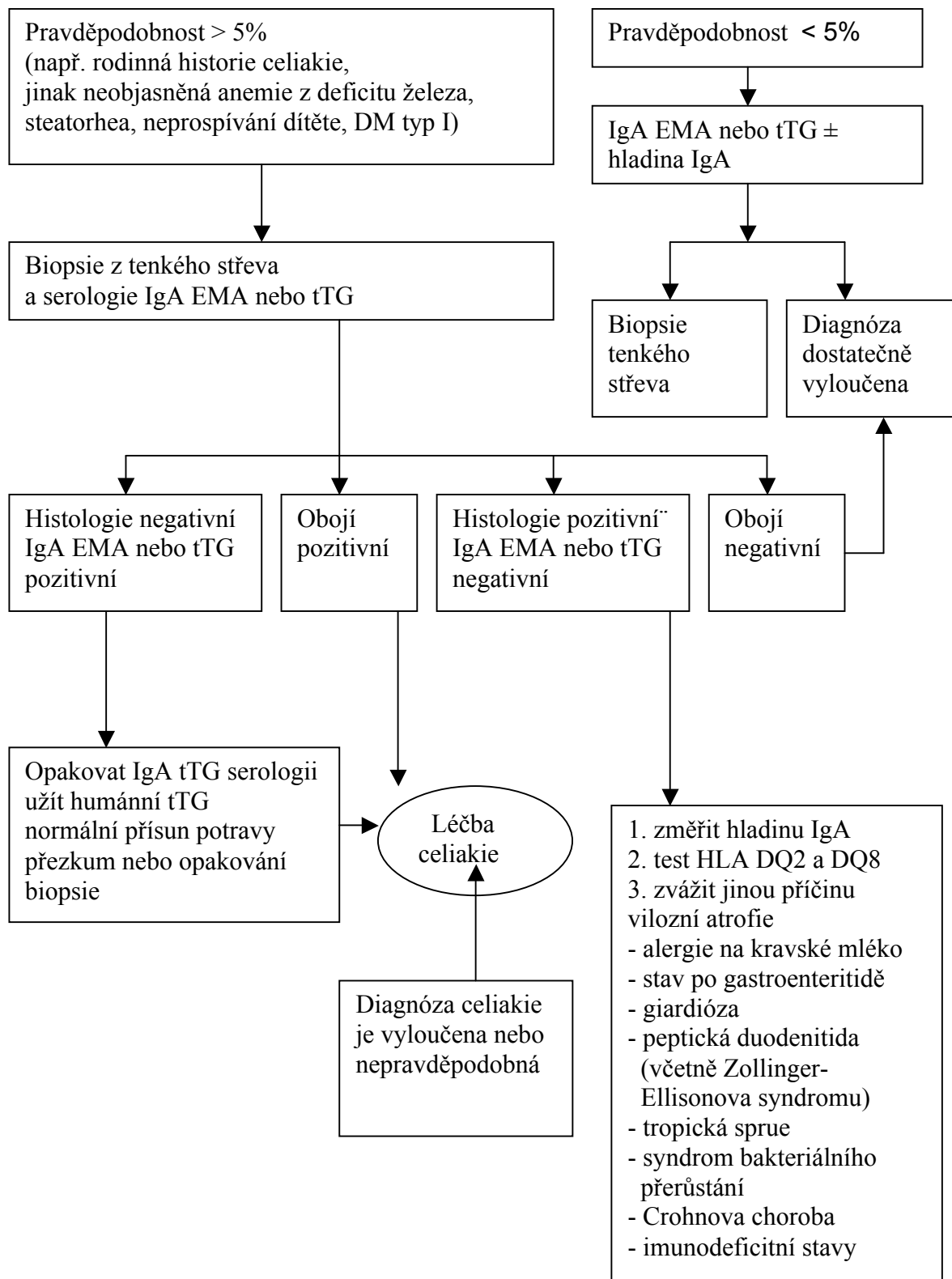
**Biopsie.** Biopsie tenkého střeva je základní metodou k potvrzení diagnózy celiakie. Postiženými úseky jsou hlavně sliznice distálního duodena a jejunum. Běžnou metodou k získání biopsických vzorků je gastroscopie s odběrem v oblasti **aborální** duodena (pod Vaterovou papilou) z vrcholu Kerkringových řas biopsickými kleštěmi se 4–5 vzorky.<sup>(34,36)</sup> Enteroscopie (obr. č. 9, 10) a kapslová endoskopie jsou metodou k vyhledávání hlavně komplikací celiakie (ulcerativní jejuno-ileitida a lymfom). Kapslová enterobiopsie je vyhrazena k odběru převážně u dětí. Makroskopicky pozorujeme při endoskopii duodena známky atrofie sliznice s políčkováním až mozaikovým reliéfem sliznice, vroubkováním Kerkringových řas a nápadnější cévní kresbou. V době moderní endoskopie a rozvoje nových endoskopických metod můžeme využít ke zlepšení vizualizace sliznice metodu vodní imerze, kdy do duodena pracovním kanálem aplikujeme asi 50–100 ml vody se zlepšením vizualizace klků, které plavou a umožní odlišení parciální a totální atrofie. Použití poralizovaného světla (NBI – narrow-band imaging), které je již ve výbavě moderních endoskopických přístrojů, nám zvýrazní cévní kresbu a tím se zvýrazní i atrofie sliznice.<sup>(35)</sup> Chromodiagnostika indigokarmínem je další metodou ke zvýraznění reliéfu políčkování a vroubkování sliznice při diagnostice atrofie (obrázek 1–8). Možná a výhodná je i kombinace těchto metod (hlavně vodní imerze a NBI).

**Histologie.** Mikroskopicky se celiakie projevuje širokým spektrem změn od minimálního postižení architektiky sliznice tenkého střeva až k jejímu maximálnímu poškození, které se projeví úplným vyhlazením reliéfu sliznice. Rozsah morfologických změn na sliznici nemusí odpovídat tíži klinických příznaků. Důležitým kritériím při mikroskopickém hodnocení je posouzení reliéfu klků (výška, šířka, poměr klk/krypta), pak posouzení lamina propria (šířka, intenzita zánětu, stav bazální membrány), posouzení enterocytů (morfologické uspořádání, mitózy) a počet s typizací intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Doplněním může být i imunohistochemické vyšetření se stanovením aktivity enzymů (sacharidázy, **protéáz**). Standardním zhodnocením histologického nálezu je grading histologických změn podle Marsche a Oberhubera, které popisují typ 0: normální, typ I: infiltrativní, typ II: hyperplastický, typ III: destruktivní a typ IV: s vyhlazenou sliznicí. Typ IIIa-c je charakteristický pro celiakii, se třemi podskupinami podle stupně atrofie klků.<sup>(37,38)</sup>



- **Marsh 0 (normální, preinfiltrativní):** méně než 30 intraepiteliálních lymfocytů (IEL) na 100 enterocytů, normální klky a krypty. Tento nález představuje normální histologii.
- **Marsh 1 (infiltrativní):** více než 30 IEL na 100 enterocytů, normální klky a krypty. Tento nález je nespecifický a může se vyskytovat u pacientů s dg. CS na bezglutenové dietě, kde může ukazovat že dochází k ingesci minimálního množství glutenu. U příbuzných pacientů s manifestní CS (potenciální CS). U pacientů s Duhringovou herpetiformní dermatitidou. Pacienti s tímto nálezem nemusí dodržovat bezglutenovou dietu, ovšem musí být dlouhodobě sledováni pro možný přechod ke změněné architektuře klků. Dále je možný u pacientů s bakteriálním přerůstáním, Crohnovou chorobou, u pacientů s infekcí *Helicobacter pylori*, u pacientů na medikaci nesteroidních antiflogistik a dalších stavech.
- **Marsh 2 (infiltrativní-hyperplastický):** více než 30 IEL na 100 enterocytů, normální klky, krypty jsou hyperplastické. Vyskytuje se velmi vzácně, někdy u herpetiformní dermatitidy, zřídka u pacientů na bezglutenové dietě.
- **Marsh 3a (destruktivní):** více než 30 IEL na 100 enterocytů, mírná atrofie klků, mírná hyperplazie krypt.
- **Marsh 3b (destruktivní):** více než 30 IELs na 100 enterocytů, výrazná vilózní atrofie, hyperplazie krypt.
- **Marsh 3c (destruktivní):** více než 30 IELs na 100 enterocytů, totální atrofie s vyhlazenou sliznicí, hyperplazie krypt. Zvýšený počet IEL a prohloubené krypty jsou pro tuto diagnózu obligátní. Normální počet IEL může být nacházen na začátku bezglutenové diety.
- **Marsh 4 (atroficko-hypoplastický):** více než 30 IELs na 100 enterocytů, celková atrofie klků, hypoplazie krypt. Velmi vzácný typ, který bývá přítomen u dětí s malnutricí nebo s kwashiorkorem. Tuto klasifikaci bioptického nálezu je třeba provést u každého bioptického vyšetření. Stačí k ní přehledně barevný řez z parafinového bloku. Pouze při znalosti klinického nálezu a anamnézy pacienta je možno určit jen jeden ze šesti klinicko-patologických stavů odpovídající CS.<sup>(39)</sup>

Schéma č. 1: Postup vyšetřování celiakie



### 1.7.4 Klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu

**Testování při stravě bohaté na lepek.** Všechny diagnostické testy by měly být provedeny, při zátěži lepkem. Někteří pacienti, kteří již započali bezlepkovou dietu před definitivním zhodnocením celiakie, mohou mít normální výsledky protilátek. Tito pacienti by měli být poučeni, aby zvážila obnovení běžné stravy po dobu 2 až 12 týdnů před sérologickým odběrem. Toto doporučení bylo založeno na poznatku, že přibližně 75 % pacientů, kteří měli měnu hladiny protilátek během dvou až čtyř týdnů po vysazení bezlepkové diety.<sup>(40)</sup> Tradiční přístup s provedením biopsie z tenkého střeva po určité době zatížení lepkem zůstává zlatým standardem pro potvrzení diagnózy. Zvýšená hladina protilátek přetrvává po různou dobu (1 až 12 měsíců) u pacientů, kteří započali bezlepkovou dietu.

**Sledování reakce na bezlepkovou dietu.** Rychlost odpovědi na bezlepkovou dietu je variabilní. Přibližně 70 % pacientů má výrazné klinické zlepšení během dvou týdnů. Obecně platí, symptomy se zlepšují rychleji než histologie, zvláště když biopsie byly získány v proximálním střevě. Možné vysvětlení je, že čím méně vážné je poškození distálního tenkého střeva, tím se zotavuje rychleji, než proximální úsek střeva, který je relativně více vystaven expozici lepku.<sup>(41)</sup> Doporučuje se, aby pacienti byli vyšetřeni 4–6 týdnů po zahájení bezlepkové diety. Měli by mít proveden kompletní krevní obraz, hladinu kyseliny listové, vitamínu B12, železa a jaterní testy.

**Sérologické vyšetření.** Zvýšeným používáním AtTGA pro počáteční diagnózu se nyní také stále častěji používají i při sledování odpovědi na bezlepkovou dietu. Bezlepková dieta vede k postupnému poklesu sérových protilátek na polovinu během 6–8 týdnů. Normálních hodnot protilátek je obvykle dosaženo během 3–12 měsíců v závislosti na úvodní hodnotě protilátek. Normální hladiny protilátek ale nejsou spolehlivým ukazatelem úpravy atrofické sliznice. Naopak, pokud je hladina protilátek stále vyšší než se očekávalo, pak pacient obvykle pokračuje v příjmu lepku ať už úmyslně nebo neúmyslně. Význam těchto sérologických testů v monitorování a dodržování bezlepkové diety je omezen zejména ve třech směrech:

- Test je nepřínosný, pokud nejsou hladiny protilátek zvýšené před zahájením léčby.
- Rozdílné testovací soupravy vykazují rozdílné hodnoty a mohou dělat obtíže v interpretaci výsledků. Vzorky by měly být v ideálním případě zaslány do jedné laboratoře.
- Trvale vysoké hladiny protilátek obvykle odrážejí pokračující expozici značným množstvím lepku ve stravě. Nicméně, hladiny protilátek klesají, když se sníží příjem lepku, ale nejsou citlivým indikátorem příležitostného dietního prohřešku.

**Kontrolní biopsie tenkého střeva.** Biopsie sliznice tenkého střeva jako kontrolní vyšetření na dodržování bezlepkové diety by měla být rezervována pro pacienty neodpovídající na léčbu. Pak u těch, kde přetrvává diagnostická nejistota a u těch, kteří chtějí potvrdit slizniční hojení.

### 1.7.5 Vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy

**Ostatní a souběžné onemocnění.** Chybná diagnóza celiakální sprue může vyplývat z falešně pozitivní sérologie, zejména antigliadinových protilátek. Nemoci spojené s atrofií klků tenkého střeva by měly být vyloučeny u pacientů s přetrvávajícími příznaky, které nevykazují histologické zlepšení. Předpokládá se, že asi 17 % pacientů nereagujících na bezlepkovou dietu má souběžné onemocnění.<sup>(42)</sup>

- Primární (geneticky podmíněná) nebo sekundární (v rámci atrofie sliznice) laktózová intolerance je možná příčina přetrvávajících průjmů a nadýmání.
- U pacientů s celiakií může být současně přítomen syndrom dráždivého střeva, který postihuje velkou část populace.
- Přemnožení bakterií v tenkém střevě s projevy syndromu bakteriálního přerůstání se setkáme spíše po medikaci ATB, u pacientů s celiakií jsou řídké.
- Někteří pacienti mají současně onemocnění slinivky břišní, které by mělo být vyloučeno.
- Mikroskopická kolitida se vyskytuje u 4 % pacientů s celiakií, což je 70násobné zvýšení rizika. Tito pacienti mají vážnější vilózní atrofii a často vyžadují glukokortikoidy nebo imunosupresivní medikaci a léčbu průjmů.

Příčiny atrofie sliznice duodena, které nejsou způsobeny celiakií, mohou být na podkladě mnohých stavů a tím rozšiřují seznam onemocnění souběžných s celiakií:

- Syndrom bakteriálního přerůstání
- Crohnova choroba
- Alergie na kravské mléko
- Eozinofilní gastroenteritida
- Giardióza
- Střevní lymfomy
- Peptická duodenitida a Zollinger-Ellisonův syndrom
- Stavy po virových gastroenteritidách
- Tropická sprue
- Variabilní imunodeficiencie a vážnější imunodeficiency
- Autoimunitní enteropatie

### 1.7.6 Věk pacienta vhodný pro potvrzení diagnózy

**Sérologie.** Patogeneze celiakie v každém věku vyžaduje pro svůj rozvoj lepkelem zatíženou stravu. V současné době převládá názor, že načasování a expozice lepkelem může ovlivnit riziko a klinické projevy celiakie. Studie naznačují, že riziko celiakie může být sníženo tím, že pokračujeme v kojení i při zavádění lepku do stravy kojence, a tím postupně zatěžujeme organismus lepkelem. Tím se

předpokládá snížení rizika rozvoje celiakie u genotypově **preexponovaný** jedinců v dětství i dospělosti.<sup>(43)</sup> U dětí mladších než dva roky, jsou testy jak AtTGA, tak EMA méně citlivé pro detekci celiakie pro nezralost imunitního systému. Proto se doporučuje souběžné posouzení více sérologických testů, nově se zapojením DGP (deaminovaný peptid gliadinu) pro větší citlivost v této věkové skupině.<sup>(44)</sup>

**Střevní biopsie.** Všichni jedinci s pozitivními protilátkami AtTGA nebo EMA by měli mít provedenu střevní biopsii ke stanovení diagnózy. Biopsie by měla být provedena u pacienta zatíženého stravou bohatou na lepek. Biopsie by měla být provedena z disálního duodena a v počtu 4–6 vzorků pro možné riziko nerovnoměrného poškození sliznice. U malých dětí je provedení endoskopie s odběrem bioptického vzorku obtížné z mnoha důvodů. Dříve odběr biopsie kapslí se již využívá méně. Nyní existují názory, že je dostačující i jasná sérologie (hodnoty AtTGA vyšší jak 10x nad hranici normy) a jasná klinika s odpovědí na bezlepkovou dietu. Pokud je zvolena tato strategie, je vhodné doplnit HLA typizaci (DQ2 a DQ8), která podpoří diagnostikou rozvahu. HLA typizace může být užitečná také u pacientů, kteří jsou již na bezlepkové dietě, aniž by měli jasně potvrzenou diagnózu. Ti, kteří nemají HLA DQ2/DQ8 přítomen, je u nich nepravděpodobné, že mají celiakii. Přehledy literatury odhadly, že senzitivita pro tyto **haploty** je 90–95 %, ale specificita pouze 30 %. To znamená, že největší přínos testování je v jeho negativní prediktivní hodnotě (nepřítomnost HLA DQ2/DQ8 vylučuje celiakii z 99 %). Pokud je to ale možné, pak je histologické potvrzení vhodné pro maximální diagnostickou jistotu a celoživotní břemeno bezlepkové diety.<sup>(45)</sup>

## 1.8 Klasifikace a formy celiakie

Pro celiakii je typické přirovnání k obrazu celiakálního ledovce, kdy je jen malá část ledovce viditelná nad hladinou, kterou tvoří nemocní s aktivní formou celiakie, ale nediagnostikované formy celiakie představují větší část ledovce pod hladinou, kterých je až 80 %. Po mnoho let byla celiakální sprue definována souborem klasických příznaků typických pro celiakii. Nicméně, kombinace sérologických, genetických a histologických dat vedla k rozvoji klasifikace celiakie na 5 forem<sup>(45,46)</sup> (tab. č. 2).

**Klasická (typická) forma:** má obraz plně rozvinuté celiakie s projevy malabsorpce, pozitivní sérologií (AtTGA, EMA) i verifikovanou totální nebo subtotální atrofií sliznice v biopsii.

**Subklinická (atypická) forma:** typické příznaky gastrointestinální chybí, v klinickém obraze převažují mimostřední (extraintestinální) projevy. Týká se to hlavně osob s podezřelými symptomy a rizikovými chorobami (tab. č. 3, 4). Histologicky se v biopsii nachází totální a subtotální atrofie a pozitivitu sérologických testů (AtTGA, EMA).

**Silentní (asymptomatická, němá forma):** klinicky jsou pacienti asymptomatictí, bývá pozitivní rodinná anamnéza. Histologicky v biopsii nacházíme totální nebo subtotální atrofii, serologicky s pozitivitou testů (AtTGA, EMA).

**Latentní forma:** klinicky jsou to asymptomatictí pacienti, mají pozitivní serologii (AtTGA, EMA), ale histologicky z biopsie nacházíme jen zvýšený počet IEL (intraepiteliálních lymfocytů). Tento nález můžeme nalézt u pacientů na dietě, nebo pacientů, kteří byli diagnostikováni v mládí a nyní nedodržují dietní režim. Asi 20 % těchto pacientů zůstává nadále latentních, ve zbytku se vytvoří různý stupeň atrofie sliznice. Latence může být přechodná, proto je vhodné sledování těchto pacientů. Druhou skupinou **s rozvíjející se, dosud nediodagnostikovanými** celiakie v časném stadiu.

**Potenciální forma:** klinicky jsou pacienti asymptomatictí, histologicky můžeme nalézt normální sliznici, či typ I dle Marshe, nebo také zvýšený počet IEL. Sérologicky bez positivity protilátek, nebo jen pozitivní EMA. Tyto pacienty je vhodné sledovat s kontrolními sérologickými odběry za 1–2 roky, řadí se zde příbuzní pacientů s celiakií I. stupně nebo pacienti s asociovanými chorobami.

Tabulka č. 2.: Klasifikace a formy celiakie

Formy CS	Klasická	Silentní	Latentní	Potenciální	Subklinická
Příznaky	+	(+RA)/-	-	často -	atypické
Biopsie	+	+	↑IEL	↑IEL/-	+
Sérologie	+	+	+	+/-	+

(+RA – pozitivní rodinná anamnéza, ↑IEL – zvýšení intraepiteliálních lymfocytů)

### 1.9 Autoimunitní choroby asociované s celiakií

Asociace s jinými autoimunními chorobami je již dlouhodobě známa. Podkladem je sdílení obdobných HLA antigenů, pak genetické predispozice i v non HLA skupině vytvářející možnost dysregulace imunitního systému. Přidružené autoimunní choroby se vyskytují u celiaků 10–30x častěji než v ostatní populaci (tab. č. 3). Diabetes mellitus 1. typu: Asi 3–8 % diabetiků má při screeningu pozitivní EMA a AtTG protilátky a biopsicky potvrzenou celiakii. Diabetes mellitus I. typu je u celiaků až 50x častější než u ostatní populace. Dále jsou autoimunní thyreoidita, která je potvrzena u více jak 10 % celiaků. Mezi další onemocnění asociované s celiakií řadíme revmatoidní artritidu, Sjögrenův syndrom, systémové onemocnění pojiva, autoimunitní hepatitidu, primární biliární cirhózu, primární sklerozující cholangitidu, IgA nefropatii. Z dalších chorob kdy se předpokládá asociace s celiakií to jsou polymyositida, intersticiální plicní fibróza, a pak Downův a Turnerův syndrom.<sup>(20)</sup>

**Diabetes mellitus.** Celiakie je úzce spojena s diabetes mellitus 1. typu.<sup>(47)</sup> U pacientů s diabetem se protilátky AtTGA a EMA nacházejí mezi 2,6–7,8 %. U většiny těchto pacientů byla prokázána

celiakie biopticky ze střeva, i bez přítomnosti kliniky celiakie. Diabetes mellitus 1. typ a celiakie sdílí více genetických lokusů, jako HLA-DR3, HLA-DQ2, HLA-DQ8, které se mohou společně podílet na rozvoji autoimunitních onemocnění. Stejně jako u všeobecné populace predispozice HLA-DQ2 se nachází u jedné třetiny diabetiků 1. typu. Kromě toho velmi brzké zatížení novorozenců lepkem (do 3 měsíců) ukázalo zvýšené riziko protilátek pro **Langerhanovým ostrůvkům** pankreatu, které předcházejí rozvoji diabetu 1. typu. Některé studie naznačují, že výskyt autoimunitních chorob, včetně diabetes mellitus 1. typu, může mít vztah k expozici lepkem a může dosáhnout více než 30% u pacientů s diagnózou celiakie po 20. roce věku. Nicméně, další pozorování naznačují, že celiakie **není spouštěč diabetu a věk rozvoje a závažnosti diabetu nejsou**

**Onemocnění štítné žlázy.** Je znám výskyt autoimunitních onemocnění štítné žlázy u pacientů s celiakií.<sup>(48)</sup> Hypotyreóza je častější, než hypertyreóza. Je zjištěno, že 0,2–0,5 % osob s autoimunitní tyreoiditou se dočká během života rozvoje celiakie. Naopak 10–20 % osob s celiakií má diagnostikovanou autoimunitní tyreoiditidu a její klinický průběh se nezdá být ovlivněn bezlepkovou dietou. Navzdory této asociaci, přítomnost protilátek proti štítné žláze v době stanovení diagnózy celiakie má nízkou prediktivní hodnotu pro vývoj hypofunkce štítné žlázy. U pacientů s celiakií byly diagnostikovány pozitivní protilátky proti štítné žláze až u 23 %. Následně u 12 % byla diagnostikována subklinická hypotyreóza dle hladiny (TSH) thyreostimulačního hormonu. U těchto pacientů se subklinickou **hypothyreózou** se ale hypotyreóza vyvinula jen u 25 % pacientů. U zbývajících částí se upravila. To naznačuje, že léčba bezlepkovou dietou mění průběh autoimunitní tyreoiditidy u pacientů s celiakií.

**Artritida.** Asi 25 % dospělých s celiakií má artritidu.<sup>(20)</sup> U dětí s **idopacitkou** juvenilní artritidou se **celiakií** vyskytuje ve 2–3 %. Další asociace je i u dalších onemocnění **pojivky** jako jsou polymyositida, Sjögrenův syndrom.

**Downův syndrom.** Zdá se, že existuje silný vztah mezi Downovým syndromem a celiakií. Prevalence biopsie prokázané celiakie byla hlášena asi v 16 %, což představuje 20násobný nárůst ve srovnání s běžnou populací.<sup>(20)</sup> Méně **významní asociace** se předpokládá u Turnerova syndromu.

**Onemocnění jater.** Celiakie je také spojována s některými jaterními onemocněními. **onemocnění jater**.<sup>(49)</sup> Z jaterních onemocnění na podkladě autoimunity můžeme zařadit onemocnění jako jsou primární biliární cirhóza, autoimunitní hepatitida, primární sklerotizující cholangitis, pak autoimunitní hepatitida a primární sklerotizující cholangitida. Přestože počet takto postižených pacientů s celiakií je malý, výsledky naznačují souvislost a následně zlepšení jaterního onemocnění po bezlepkové dietě. **Nejčastějším onemocněním jater, kdy se četnost odhaduje do 1–3 %** Podstatné je, že **onemocnění** mají významný dopad na mineralizaci skeletu a tím rozvoj sekundární osteoporózy.

**Eozinofilní ezofagitida.** Výskyt eozinofilní ezofagitidy se zvyšuje u dětí i dospělých pacientů s celiakií.<sup>(50)</sup> Diagnóza eozinofilní ezofagitidy by měla být zvažena u pacientů s celiakií a dysfagií nebo přetrvávajícím reflexem. Diagnóza je histologická z mnohočetných odběrů v distálním jícnu a vyžaduje zkušeného patologa. Hlavním klinickým příznakem, který napovídá této diagnóze je **impakční** sousta u mladých pacientů.

**Zánětlivé onemocnění střev.** Několik prací **poukazuje** souvislost mezi celiakií a zánětlivými střevními onemocněními, častěji s ulcerózní kolitidou než Crohnova chorobou.<sup>(51)</sup> Předpokládá se, že riziko IBD pacientů s celiakií je 10krát vyšší, zatímco riziko celiakie u pacientů s IBD byla srovnatelná kontrolní skupinou. Důvodem je asi společný prozánětlivý polymorfismus IL-23 receptoru jak **u ulcerózní kolitidy** tak u celiakie.

**Myokarditidy a kardiomyopatie.** Některé zprávy naznačují i souvislosti celiakie s autoimunitní myokarditidou nebo idiopatickou dilatační kardiomyopatií ve 3–5 %.<sup>(52,53)</sup> Z klinických projevů byly přítomny jen sideropenická anémie a po bezlepkové dietě došlo ke zlepšení srdečních funkcí a nebylo nutno podávat imunosupresivní medikaci.

Tabulka č. 3.: Přidružené **autoimunitní** choroby

<b>Přidružené autoimunitní choroby</b>
1. diabetes mellitus 1. typu (CS má současně 3–8 % diabetiků)
2. autoimunitní thyreoiditida (CS u více jak 10 % nemocných)
3. autoimunitní hepatitida
4. systémový lupus erythematoses
5. primární sklerozující cholangitida
6. primární biliární cirhóza
7. Sjögrenův syndrom
8. choroby pojiva
9. IgA nefropatie

## 1.10 Celiakie neodpovídající na léčbu

V současné době je zaveden pojem celiakie neodpovídající na léčbu (CNL, non responsive celiac disease), který je charakterizován jako stav, kdy nemocný nereaguje na bezlepkovou dietu aplikovanou po dobu nejméně šesti měsíců (od stanovení diagnózy nebo po přechodném zlepšení) s přetrváváním nebo spoluobjevením příznaků a laboratorních změn typických pro celiakii. CNL se vyskytuje u 7–30 % nemocných s původní diagnózou celiakie a má různou příčinu. Pacienti, kteří nereagují na bezlepkovou dietu se dělí do pěti hlavních kategorií.<sup>(54,55,72)</sup>



- Pacienti s nedostatečnou dietou nebo s neúmyslným požitím lepku
- Pacienti s klinickými nebo histologickými rysy, které se překrývají s celiakií, ale jsou způsobeny jinými poruchami
- Pacienti se souběžným jiným onemocněním
- U pacientů s refrakterní sprue
- U pacientů s ulcerózní jejunítidou nebo střevním lymfomem

**Nedostatečné dodržování diety nebo nechtěné požití lepku.** Je nejčastější příčinou nedostatečné laboratorní a klinické odpovědi na dietní opatření. U pacientů, u kterých i nadále přetrvávají symptomy, histologické abnormality, nebo přetrvávají hladiny protilátek, u těch je vhodné nové poučení o správném dietním režimu a to nejlépe vyškolenou dietní sestrou.

**Souběžné onemocnění a jiné onemocnění způsobující atrofii.** Toto by mělo být zváženo u pacientů, u kterých i přes nové poučení dochází k přetrvávání kliniky a nemají histologické zlepšení. Jsou to pacienti s laktózovou intolerancí, **baterální** růstáním, syndromem dráždivého střeva, pankreatickou insuficiencí, mikroskopickou kolitidou, vředovou chorobou nebo Zollinger-Ellisonovým syndromem, giardiózou, Crohnovou chorobou nebo autoimunitní enteropatií (viz kapitola 1.7.5.).


**Refrakterní sprue.** Refrakterní celiakie je nejvýznamnější částí CNL a tvoří 10–20 % této skupiny. <sup>(54,56)</sup> Kritéria zahrnují výraznou atrofii střevní sliznice a zvýšený počet intraepiteliálních T-lymfocytů (IEL). Predikčním faktorem je ztráta hmotnosti, přidružená autoimunitní choroba a mužské pohlaví.

Refrakterní sprue se rozděluje do dvou kategorií dle imunologických kritérií.

- **Typ 1**, ve kterém je normální populace intraepiteliálních lymfocytů, kdy jsou pomocí imunofenotypizace znaky CD3 a CD8, umístěny v buněčné membráně IEL.
- **Typ 2**, ve kterém se nachází premaligní populace **intraepiteliální lymfocyty** kdy je znak CD3 lokalizován v cytoplazmě IEL a znak CD8 zcela chybí. Stejná populace T-lymfocytů se vyskytuje v T-lymfomech střevních a u ulcerativní jejunítidy, která může předcházet tento stav. Proto je tento typ považován za preneoplastický.

Prognóza typu 1 ve srovnání s typem 2 je mnohem lepší, což je způsobeno velmi omezenými terapeutickými možnostmi a častým přechodem v EATL (enteritis associated T-lymphoma). Pacienti s onemocněním 1. typu mají méně závažné projevy a mnohem lepší prognózu než pacienti s onemocněním 2. typu. Navíc, typ 1 se pravděpodobně nevyvíjí do typu 2. Pětileté přežití bylo vyšší ve skupině 1. typu (96 % proti 58 %). Nejvíce úmrtí bylo způsobeno rozvojem T-buněčného lymfomu (který se vyvinul u jedné poloviny pacientů během sledování). Refrakterní sprue (zvláště typ 2) je spojená s pokračující ireverzibilní malnutricí vedoucí až k úmrtí. U podskupiny pacientů také docházelo k masivnímu ukládání kolagenu do submukózy, což naznačuje souvislost i s kolagenní

sprue. Příčina refrakterní sprue není známa. Předpokládá se i citlivost na jiné antigeny než lepek, ale jejich identifikace je obtížná. Jako základním prostředkem léčby jsou glukokortikoidy se svým imunosupresivním účinkem. Dávka potřebných glukokortikoidů se liší mezi pacienty, a ne všichni pacienti reagují. U těžce nemocných pacientů, se obvykle začíná léčbou hydrokortisonem (100 mg i.v. co 6 hodin). Perorální podávání prednisonu v dávce 40–60 mg se podává u pacientů s tolerancí stravy, s následným poklesem dávky dle kliniky. Dávka azathioprinu by měla být 1,5 mg/kg hmotnosti. U lehkých forem 1. typu se také zkouší medikace budenosidem (9 mg 2x denně) nebo v kombinaci s mesalazinem. Nově se zkouší i aplikace monoklonálních protilátek proti TNF $\alpha$  – infliximab.

**Ulcerózní jejunoileitida a střevní lymfom.** Pacienti s ulcerózní jejunoileitidou patří mezi malou skupinu s ulcerózním postižením tenkého střeva s možností krvácení, perforace a bohužel i progresí do střevního (EATL) lymfomu.<sup>(41)</sup> Chybí zde reakce na bezlepkovou dietu a pacienti mají špatnou prognózu. Je možný rozvoj střevních striktur s následnou střevní obstrukcí. Onemocnění je nejčastější u pacientů středního věku s již diagnostikovanou celiakií. K dovyšetření onemocnění nám může pomoci CT či MR enterografie, gastrokopie s posouzením duodena a následně enteroskopie s histologickou verifikací, která je zásadní, nebo pak kapslová enteroskopie k určení rozsahu postižení. Ulcerózní jejunitida reaguje špatně na bezlepkovou dietu a je spojena s nepříznivou prognózou. Až jedna třetina pacientů umírá na komplikace. Prognózu je možné zlepšit, pokud vředy nebo striktury  segmentálně odstraníme resekcí.

**Střevní lymfom.** Se vyskytuje u neléčené nebo pozdě diagnostikované celiakie se zvýšenou prevalencí 8–10 %.<sup>(57)</sup> Jedná se o lymfomy z T-buněk (EATL), (obr. č. 11, 12). Na lymfom je třeba mít podezření u pacientů s celiakií, kteří se prezentují klinikou jako u ulcerózní jejunitidy a u pacientů, kteří zpočátku reagovali na dietní opatření s následným návratem symptomů. Klinické projevy, které jsou podezřelé z vývoje lymfomu jsou horečka, hepatomegalie, splenomegalie, pokles hmotnosti, přítomnost ascitu, kdy tyto příznaky značí již pokročilé onemocnění. K dalším známkách lymfomů patří akutní perforace, gastrointestinální obstrukce nebo gastrointestinální krvácení. Dovyšetření pomocí zobrazovacích metod jako CT a MR enterografie a endoskopické metody k odběru histologie. Někdy je ke správné histologické diagnóze nutné odebrat histologii, která je dostupná až po resekci postiženého úseku. Pětileté přežití je přibližně 10 %, s nejhoršími výsledky se setkáváme u pacientů s již dříve diagnostikovanou celiakií. Příznivější výsledky nacházíme u pacientů s agresivní onkologickou léčbou, kteří dobře tolerují léčbu a měli minimální gastrointestinální projevy před stanovením diagnózy. Pacienti by měli pokračovat v bezlepkové dietě.

## 1.11 Riziko malignity a mortalita

**Riziko vzniku malignit a mortalita.** Několik observačních studií zaznamenalo jen malé absolutní zvýšení celkové mortality u pacientů s celiakií ve srovnání s běžnou populací.<sup>(58,59,60,61,71)</sup> Odhady velikosti rizika se různily podle velikosti zařazených pacientů. Byl potvrzen jen nárůst non-Hodkinského lymfomu. Riziko non-Hodkinského lymfomu přetrvává po dobu pěti let po započetí bezlepkové diety, pak se vyrovnává. Byl také zkoumán vliv histologického nálezu ve střevě oproti normální populaci v dlouhodobém sledování, kdy došlo k nárůstu úmrtnosti ve všech skupinách bez rozdílu. Hlavně v důsledku kardiovaskulárních onemocnění a ostatních malignit. Celkové zvýšení rakoviny je mírné a některé studie naznačují zvýšení rakoviny oropharyngeální, tenkého střeva, konečníku a jater. Další populační studie naznačily celkové zvýšení rizika nádorového onemocnění asi 10krát, hlavně lymfoproliferativních onemocnění, naopak snížení rizika rozvoje karcinomu prsu.

**Komplikace.** Do skupiny komplikací neléčené celiakie můžeme zařadit hlavně non-Hodkinský lymfom tenkého střeva, pak všechny projevy atypické celiakie související s malabsorpcí. Nejčastější je anémie s převahou sideropenické při nedostatečném vstřebávání Fe s možným podílem deficitu vitamínu B12 i folátů. Při velkém deficitu vitamínu K se mohou objevit i poruchy koagulace pro deficit vitamín K dependentních koagulačních faktorů. Dále se může vyskytovat trombocytopenie a hyposplenismus. O metabolické kostní chorobě při celiakii je pojednáno hlouběji v kapitole o sekundárních příčinách osteoporózy – kapitola 3.4. Z gynekologických komplikací u žen jsou nejčastější infertilita a poruchy reprodukce se spontánními potraty u dosud nediagnostikovaných žen. U mužů se lze setkat s oligospermií a poruchou potence. Při sonografickém vyšetření břicha se můžeme setkat hlavně u dětí se zvětšením mezenterálních uzlin, vzácně i s intususcepcí tenké kličky při atrofii sliznice, výjimečně stav může dospět až k volvulu tenké kličky. Z neurologických onemocnění se vyskytují u neléčené celiakie polyneuropatie a ataxie, jsou také častější poruchy chování a depresivní syndrom.

## 1.12 Screeningové skupiny


**Klinická aplikace sérologických testů.** Do úvahy by měly být vzaty tři různé klinické okolnosti, kdy zvažujeme cílený screeningový test na diagnostiku a léčbu celiakie.<sup>(63,72)</sup>

- Hodnocení jednotlivců s nízkou pravděpodobností ještě před vyšetřením pro celiakii. Takoví pacienti mohou projít testy na celiakii při hodnocení běžných poruch, jako je syndrom dráždivého tračníku, snížení plodnosti nebo osteoporóza.
- Hodnocení jednotlivců s mírnou nebo vysokou pravděpodobností před vyšetřením celiakie. Řadí se zde pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou, herpetiformní dermatitidou a diabetem mellitus 1. typu, také další autoimunitní onemocnění.
- Sledování dodržování a reakce na bezlepkovou dietu.

**Jedinci s nízkým rizikem celiakie.** Pokud je předběžný předpoklad celiakie nízký, tedy méně než 5 %, pak tyto skupiny hodnotíme jako skupinu s nízkým rizikem. Jsou to pacienti asymptomatictí, bez rodinné anamnézy celiakie nebo laboratorních odchylek nebo klinických projevů malabsorpce. Pacientovo etnikum může také pomoci určit základní riziko. Zatímco celiakie postihuje osoby z mnoha etnických skupin, vzácně je postižena populace čistě čínského, japonského původu nebo ze subsaharské Afriky. V prostředí s nízkým rizikem můžeme použít jak IgA endomyziální protilátky, které mají nejvyšší diagnostickou přesnost, ale jsou dražší než IgA ELISA testu tTG. Antigliadinové protilátky mají nižší diagnostickou přesnost, proto se nepoužívají.<sup>(64)</sup> Jak bylo uvedeno výše, sérová IgA tkáňová transglutamináza a IgA endomyziální protilátky mají podobnou citlivost. Negativní výsledek jednoho testu má pak vysokou negativní prediktivní hodnotu pro diagnózu a může vyžadovat provedení biopsie. Antigliadinové protilátky mají vysokou falešnou pozitivitu (15–20 % testovaných osob), hlavně v IgG, proto je nevhodné je používat. Novější DGP testy jsou specifické a mohou být použity k doplnění testování tTG, hlavně u stavů s IgA selektivním deficitem, kdy bude falešně negativní hodnota IgA tTG. Zařazení do běžného algoritmu ale musí být ověřeno studii.<sup>(64)</sup> Specificita IgA endomyziálních protilátek a IgA tkáňové transglutaminázy jsou vysoké. Proto jejich pozitivní prediktivní hodnoty jsou vysoké i u nízké rizikové populace. V kontrastu, specificita IgA a IgG antigliadinových protilátek je nižší, a pozitivní výsledky mají nízkou pozitivní prediktivní hodnotu u skupiny s nízkým rizikem.

**Jedinci s mírným nebo vysokým rizikem vzniku celiakie.** Pokud lze předpokládat, že záchyt celiakie bude více než 5 %, pak můžeme říci, že se jedná o skupinu s vysokým rizikem. Zde řadíme pacienty, kteří jsou postiženi herpetiformní dermatitidou, Downovým syndromem, selektivním IgA deficitem a dalšími onemocněními na autoimunitním podkladě, jako je diabetes mellitus 1. typu, onemocnění štítné žlázy a autoimunitní onemocnění jater. Pacienty s těmito chorobami nebo rodinnou pozitivní anamnézou celiakie můžeme považovat za skupinu se zvýšeným rizikem. Pacienti s klinickými projevy jako je silný průjem, ztráta hmotnosti, nebo trvalá anémie mohou být také považováni za vysoce rizikové. Standardním postupem při pozitivitě protilátek je provedení střevní biopsie z tenkého střeva s histopatologickým vyšetřením. Nicméně velmi vysoká specificita testů vedla k debatě o nutnosti provedení biopsie. Přesto je stále doporučováno provádět biopsii před zahájením dietního opatření. Tento postup je považován za nejlepší prostředek ke stanovení definitivní diagnózy.

**Screening rodinných příslušníků.** Příbuzní pacientů s celiakií mají zvýšené riziko celiakie.<sup>(68,69)</sup> Riziko je nejvyšší u jednovaječných dvojčat (cca 75 %), HLA–identických sourozenců (přibližně 40 %), a mezi sourozenci postižených (17 %). Mezi nejbližšími příbuznými je postiženo 5–11 %. Proto by screening nejbližších příbuzných (zejména sourozenců) měl být vzat v úvahu a je doporučován. Proto také tuto skupinu řadíme do vysokého rizika.

**Screening asymptomatických jedinců.** V současné době studie naznačují, že výskyt celiakie v bílé populaci evropského původu může být 1:100 až 1:250. Ale přínos populačního screeningu v této skupině nebyl dosud prokázán. Je třeba vzít v úvahu, že asymptomatictí jedinci nemusí být dostatečně motivováni k dodržování drahé diety a pak je vhodné i zhodnotit fakt, že získání diagnózy chronického onemocnění, vyžadující radikální změnu životního stylu, není pro asymptomatické jedince **příjemná**. 

V České republice již byl doporučen Fričem cílený screeningový program k vyhledávání celiakie se zaměřením na rizikové skupiny, choroby a podezřelé symptomy (tabulka 3, 4, 5).<sup>(67)</sup> Doporučen byl screening dvoustupňový u výše uvedených skupin. V první etapě stanovení sérových protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTG) ve třídě IgA a celkové stanovení IgA. Při selektivním deficitu IgA pak stanovení protilátek ve třídě IgG. Pozitivní sérologie zahajuje druhou etapu screeningu a to histologické dovyšetření při endoskopii s odběrem biopsie (4–5 vzorků) z duodena. Cílem screeningu celiakie je časná diagnostika s následnou terapií a dispenzarizací hlavně atypických forem, zjištění skutečné prevalence v ČR, prevenci komplikací, omezení a lepší kontrola přidružených autoimunních chorob, zlepšení kvality života celiaků.<sup>(68)</sup>

Tabulka č. 4: Rizikové choroby a skupiny vhodné pro screening

<b>Rizikové osoby a choroby (% udávají výskyt celiakie)</b>
1. příbuzní 1. stupně (event. 2. stupně) celiaků: (8–20 %)
2. dermatitis herpetiformis (Duhring): (80 %)
3. anémie většinou sideropenická: (symptomatická 10–15 %, asymptomatická 3–6 %)
4. osteoporóza: (3,5 %)
5. neuropsychické abnormality: neurologické abnormality se vyskytují u 12 % celiaků CS se může manifestovat jako polyneuropatie a ataxie a může být jediným příznakem Deprese a poruchy chování jsou při CS mnohem častější než v ostatní populaci (31 % vs. 7 % a 28 % vs. 3 %)
6. Infertilita a poruchy reprodukce: pozdní menarche a amenorhea jsou časté. Infertilita může být jediným příznakem CS. Spontánní a opakované potraty jsou častější u neléčených žen, oligospermie a impotence u neléčených mužů.
7. syndrom dráždivého střeva s průjmem jako vedoucím příznakem je manifestací CS v 1 %

### 1.13 Dietní opatření

Zásady bezlepkové diety jsou založeny na celoživotním dodržování dietních opatření. Lepek (gluten) obsahuje 50 % prolaminů (u pšenice je to gliadin, u žita hornin, u ječmene sekalin a u ovsu avenin). Z praktického důvodu se však používá souhrnně pojem gliadin. Bezlepková dieta je jednak ekonomicky náročná, ale zároveň omezující v běžném životě, hlavně u nemocných s minimální symptomatologií. Dodržování diety má jednak efekt léčebný, tak efekt profylaktický před rozvojem závažných komplikací. V úvodu je vhodné sestavit jídelníček s vyškolenou nutriční terapeutkou. Vláknu

obilovin nahrazujeme dostatečným příjmem ovoce a zeleniny nebo psylliem pro prevenci obstipace. V úvodu je vhodné dodržovat i bezlaktózovou dietu pro sekundární laktózovou intoleranci při atrofii sliznice jejunu.<sup>(8,41,72)</sup>

Ze stravy je nutné vyloučit zakázané potraviny jakou jsou pšenice, ječmen, žito, oves. Pak suroviny vyrobené z výše uvedených obilnin jako je mouka, krupice, kroupy, krupky, lámanka, vločky atd. Veškeré výrobky z těchto obilovin vyrobené, pekařské a cukrářské výrobky, těstoviny, noky, knedlíky, strouhanka atd. Pak také kávovinové směsi jako je Caro a Melta. Jako rizikové potraviny s možným obsahem lepku jsou považovány instantní pokrmy: polévky, omáčky, hotová jídla, alternativy masa, kořenící směsi, kečupy, dresinky, majonézy, tatarské omáčky, kořenící omáčky, ochucovadla, kypřicí prášky, polevy a další pekařské a cukrářské přípravky, uzenářské výrobky, paštiky, konzervy, výrobky z mletého masa, cukrovinky, bonbóny, čokoláda, pudinky, zmrzliny, pomazánky, dezerty, některé sýry, některé nápoje, hotové pokrmy podávané v zařízeních veřejného stravování a pivo. Povolené potraviny jsou přirozeně bezlepkové suroviny: rýže, brambory, kukuřice, pohanka, luštěniny, sója, amarant, proso, čirok, Quita, bér a výrobky z nich (mouky, krupice, lámanky, vločky, těstoviny atd.). Dále to jsou suroviny označené jako „bezlepkové“ nebo „přirozeně bezlepkové“ nebo „bez lepku“, tuky, mléko a sladká smetana, vejce, maso, zelenina, ovoce, jednoduchá koření a víno.<sup>(8,41)</sup>

Diskutované jsou **přidatné** látky a škroby, které jsou v bezlepkových potravinách deproteinované a je možno je použít. Dle současné legislativy (vyhláška č. 157/2008 Sb.) se bezlepkovými potravinami rozumí potraviny, které jsou složeny nebo vyrobeny pouze ze surovin, které neobsahují žádné složky z pšenice nebo ostatních druhů Triticum, ječmene, žita, ovsa a u kterých obsah lepku činí nejvýše 20 mg/kg potraviny ve stavu určeném ke spotřebě. Pro přepočítání glutenu a gliadinu platí vztah: 20 mg glutenu/1 kg potraviny = 10 mg gliadinu/1 kg potraviny = 1 mg gliadinu/100 g potraviny určené ke spotřebě.<sup>(8,41)</sup>

Rychlost odezvy na bezlepkovou dietu je různá. Klinická odezva je již během dvou týdnů. Změny sliznice tenkého střeva se rychleji upravují v jeho proximálních úsecích, což asi souvisí s délkou expozice. Sérologické sledování protilátek hlavně tTG ve třídě IgA nám ukazuje adherenci k dietním opatřením. Poloviční hodnota protilátek se objevuje již během 6–8 týdnů a negativní hladiny při dobrém dietním režimu během 3–12 měsíců.<sup>(41)</sup>

## 1.14 Inovace v léčbě celiakie

Celoživotní bezlepková dieta má negativní dopad na kvalitu života nemocných. Hlavně u asymptomatických jedinců přirozené pokušení a malá motivace vedou k oprávnění vývoje alternativních a doplňkových přístupů k dietní léčbě. Jsou navrženy tři nové přístupy. Jsou to strategie založené na detoxikaci lepku a snížení imunogenity peptidů gliadinu, štěpení fragmentů gliadinu endopeptidázami z mikroorganismů, s odbouráváním toxických peptidů enzymy a další.<sup>(70)</sup>

**Dietní modifikace.** Bezlepkový chléb obecně postrádá žádoucí mechanické vlastnosti oproti průmyslově vyráběnému pečivu z pšeničné mouky. Proto náhrada modifikovanými pšeničnými kmeny, se zachováním dostatečné pekařské kvality, které nemají imunogenní peptidy by byla ideální možností pro dietní opatření. V minulosti původní starověké druhy pšenice tetraploidní *Triticum Turgidum* (aabb) a diploidní *Triticum tauschii* (DD) vedly k rozvoji hexaploidní pšenice *Triticum aktivum* (AABBDD), který se v současné době používá na výrobu pšeničného chleba. Má totiž zásadně lepší pekařské vlastnosti a výnosy. Bohužel obsahuje imunogenní specifickou sekvenci alfa gliadinu, která je kódována sekvencí DD. V ostatních druzích se sekvencemi AA, BB **alf** gliadin chybí. Další možností je nahrazení mouky v pekařských výrobcích psylliem, kdy upečený chleba má podobné vlastnosti jako běžný.

**Modulace propustnosti.** Pacienti s celiakií mají porušenou slizniční bariéru, která vede ke zvýšené propustnosti makromolekul a podslizniční expozici. Studie odhalily lidskou bílkovinu Zonulin, která je regulátorem propustnosti a přispívá k patogenezi celiakie. Gliadin se totiž váže na receptor CXCR3, který následně spustí vyloučení zonulinu a následným zvýšením střevní propustnosti. Nově byl vyvinut antagonist z zonulinu AT-1001, který blokuje jeho vyloučení a tím omezuje propustnost střevní sliznice. Tento antagonist by se mohl stát doplňující možností v omezení klinických gastrointestinálních příznaků.

**Inhibice tkáňové transglutaminázy.** V deaminačním procesu hraje základní roli tkáňová transglutamináza, která mění glutamin na glutamát a tím zvyšuje afinitu molekul HLA systému na lepek, tím vede k efektivnější prezentaci antigenu a následně přehnané reakci T-lymfocytů. Proto selektivní inhibice tkáňové transglutaminázy a následná blokáda deaminace se může jevit jako slibná metoda.

**Inhibice specifické HLA.** Prezentace gliadinových peptidů, které se váží na antigen prezentující buňky s HLA DQ2/DQ8 vede k aktivaci T-lymfocytů. Proto blokace vazebného místa molekul HLA vedla k blokaci celého patologického procesu. Tvorba analogických gliadinových peptidů s vazbou na HLA by blokovala rozvoj imunologické reakce. Proto tyto sloučeniny mohou být potenciálním prostředkem léčby celiakie. Je třeba prověřit, zda lze zasahovat do reakcí HLA systému s potenciálním vlivem na imunitu.

**Modulace zánětu.** Cytokinová léčba může vést buď k zesílení účinků regulačních cytokinů nebo inhibici prozánětlivých cytokinů. Tento efekt je možno použít i u závažných autoimunních onemocnění jakou jsou nespecifické střevní záněty a revmatoidní artritida. Výzkum se zaměřuje na zánětlivé cytokiny a chemokiny, stejně tak na jejich receptory. Další možností je použití kortikosteroidů a imunosupresivní léčby pro jejich protizánětlivé účinky. Zkouší se budesonid v počátečních stádiích léčby celiakie k ovlivnění malabsorpčních příznaků. Dalším protizánětlivým lékem je mesalazin, který se zkouší v léčbě refrakterní sprue. Aktivace gluten senzitivních CD4 T-lymfocytů, které produkují interferon gama a TNF alfa a spouští zánětlivou reakci vedoucí k atrofii sliznice. Jejich blokáda by zabránila aktivaci proteolytických enzymů. Studuje se vliv monoklonálních protilátek proti TNF alfa, které jsou již běžně užívány v léčbě nespecifických střevních zánětů. Hlavní cílovou skupinou by asi byla refrakterní sprue. Další možností ovlivnění zánětlivé aktivity jsou imunomodulační peptidy, které mají přirozeně tlumivý efekt na zánět, tím že zvyšují produkci interleukinu 10 (IL-10). Ten je považován za imunoregulační cytokin ve střevní sliznici. Ve fázi studií jsou geneticky upravené bakterie exprimující lidský IL-10. Další možností je blokáda interleukinu 15 (IL-15), který je zodpovědný za stimulaci a proliferaci cytotoxických T-lymfocytů. Proto vývoj monoklonálních protilátek je další možností ovlivnění zánětlivého procesu.

**Blokáda lymfocytů.** Natalizumab je monoklonální protilátka proti alfa 4 integrinu, který blokuje migraci lymfocytů střevní sliznicí na úrovni vaskulárních endoteliálních buněk. Je v současnosti užíván v léčbě Crohnovy choroby. Proto by se mohl uplatnit i v léčbě refrakterní sprue.

**Slizniční tolerance.** Navození slizniční tolerance vůči gliadinu, kterou potvrzují někteří pacienti po návratu k běžné stravě je dalším možným přístupem léčby. Obecně platí, že slizniční tolerance ke specifickým antigenům vzniká dvěma různými mechanismy. První zahrnuje postupnou expozici imunitního systému nízkými dávkami antigenu, která vede k indukci tolerance T-lymfocytů a produkci protizánětlivých cytokinů jako IL-10 a TGF- beta. Druhou možností je významná inhibice imunitní odpovědi. Zde je zkoušeno intranazální podávání malých dávek alfa gliadinu nebo ústní podávání Lactococcus Lactis se schopností produkovat deaminovaný epitop DQ8, s následnou inhibicí systémové odpovědi.

**Očkování.** Vakcinace se jeví jako nejvhodnější možnost alternativní léčby. Je vyvíjena lepková vakcína (Nexvax 2), která by měla snížit proliferaci a vést k rozvoji tolerance CD4 T lymfocytů. Ačkoliv se jeví jako velice nadějná, jsou pochybnosti o možné aktivaci celiakie, dosud klinicky němé u predisponovaných pacientů.

Ačkoliv jsou zkoumány mnohé možné terapeutické přístupy, nebo již zkoušeny ve fázi klinických studií (vakcinace, geneticky modifikovaná pšenice, peptidázy a antizolulin), zůstává bezlepková dieta stále nejlepší metodou v léčbě celiakie pro svou bezpečnost a účinnost, protože nemá žádný významný a potenciálně možný život ohrožující vliv.




## 2. OSTEOPORÓZA

### 2.1 Charakteristika

Osteoporóza je významným onemocněním masového výskytu představujícím závažný zdravotní a sociální problém. Jde o generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované sníženou pevností kostí. Snížená pevnost kostí je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin. V přítomnosti jedné nebo více osteoporotických zlomenin lze hovořit o manifestované osteoporóze. Fraktury jsou četné i u jedinců s osteopenií nebo normálním množstvím kostní hmoty. Zda je možno označit frakturu u pacienta s nízkým množstvím kostní hmoty za frakturu osteoporotickou, by mělo vyplývat ze zhodnocení celkového kontextu, vč. klinického stavu pacienta a úrazového děje. V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let. Celkově osteoporóza postihuje více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu a zkracují délku života. Věkově specifická incidence zlomenin kyčle se za posledních 20 let v České republice zdvojnásobila a tuto zlomeninu každoročně utrpí 4 % všech žen starších 85 let. Tyto zlomeniny vedou u pětiny postižených osob během prvního roku po úrazu k úmrtí a až u poloviny nemocných k závislosti na dopomoci. Zlomeninám lze předejít vhodnými opatřeními. Ta se týkají včasné identifikace osob se zvýšeným rizikem osteoporózy a zlomenin a dalších opatření k eliminaci ovlivnitelných faktorů rizika, dále medikamentózních opatření, a konečně ověření účinnosti těchto opatření. <sup>(73,74,75)</sup>

### 2.2 Patogeneze osteoporózy

Osteoporóza je důsledkem nerovnováhy kostní přestavby ve smyslu převažující reserpcí  nad novotvorbou. Důsledkem je pokles obsahu kostního minerálu i narušení organické kostní matrice. Dochází k úbytku kostní hmoty a ztrátě její kvality především v trabekulární kosti. Ztenčení až přerušení kostních trámčů vede ke ztrátě mechanické pevnosti kosti a ke zvýšenému riziku zlomenin. Na buněčné úrovni je kostní remodelace výsledkem aktivity osteoblastů, které tvoří kostní matrici, do níž se následně ukládají minerály a aktivity osteoklastů, které kost odbourávají. Třetím druhem kostních buněk jsou osteofyty, spojené navzájem kanálky. Jde o osteoblasty zabudované do kosti. Fungují jako mechanosenzor, který s velkou pravděpodobností přizpůsobuje remodelaci kosti potřebám organismu a spouští reparaci mikropoškození kosti. <sup>(73,74,75)</sup>

**Za predispoziční fyziologické faktory** pro vznik osteoporózy se považují:

- Věk nad 65 let
- Hypogonadismus, tedy u žen zvláště období po menopauze
- Pozdní menarche
- Nuliparita
- Etnický původ (běloši)

**Silné rizikové faktory** pro vznik a rozvoj osteoporózy jsou:

- Zlomeniny a jasné projevy osteoporózy v rodinné anamnéze
- Zlomeniny po nepřiměřeně malém úrazu v osobní anamnéze
- Hypogonadismus jakéhokoli původu
- BMI < 19 (kg/m<sup>2</sup>)
- Rizikové choroby a stavy (imobilizující choroby, laktázová nedostatečnost, zánětlivá střevní onemocnění, celiakie s malabsorpcí, mentální anorexie, Cushingův syndrom, tyreotoxikóza, onemocnění jater a ledvin jakož i stavy po transplantaci těchto (i jiných) orgánů, hyperkalciurie, osteogenesis imperfecta.
- Dále trvající léčba kortikoidy, **antiepileptiky**, thiazidovými diuretiky, **antikoagulanty**, hormonálními antagonisty (sexuálními).

**Faktory životního stylu podpůrné pro vznik a rozvoj osteoporózy:**

- Sedavý způsob života
- Malá tělesná zátěž
- Chronický nikotinismus
- Nadměrná a dlouhodobá konzumace alkoholu
- Stresový způsob života (pravděpodobně)


Je potřeba zdůraznit, že osteoporóza je velmi často sekundárním projevem jiných závažných onemocnění a že sekundární osteoporóza je pravděpodobně ještě častější než osteoporóza primární.

**Bezprostřední příčinou osteoporotických zlomenin jsou pády:**

- U starších nemocných s oslabenou svalovou silou a orientací, a často s revmatickými onemocněními
- Při poruchách zraku nebo nedostatečném osvětlení
- Při léčbě sedativy, antihypertenzivy
- Při ortostatické hypotenzi
- Po požití alkoholu
- Na nerovných podlahách a nevhodné obuvi
- V zimním období a na nerovném terénu

Asi 25 % osob starších 65 let každoročně alespoň jednou ročně upadne, 6 % si zlomí předloktí a 1 % utrpí zlomeninu proximálního femuru.

### Klinické příznaky osteoporózy

Pacient nemusí mít při osteoporóze žádné specifické příznaky a obtíže (osteoporóza je jako „tichý zloděj“) a projeví se ne vzácně až se zlomeninou. Při rozvinuté chorobě však pacienti mohou udávat bolest, nejčastěji v zádech a dlouhých kostech. Bolesti však nejsou **patognomické**  (73,74)

## 2.3 Diagnóza osteoporózy

Základními kroky diagnostického procesu jsou klinické vyšetření, využití zobrazovacích technik a laboratorních vyšetření. (73,74,75)

**1) Klinické vyšetření:** přítomnost rizikových faktorů. Objektivně snížená výška (proti údajům z dřívějšíka je nezbytné měřit tělesnou výšku i při kontrolách). Deformity páteře (kyfóza). Ke klinickému vyšetření patří vyšetření gynekologické, mammografie a vyšetření endokrinologické.

### 2) Zobrazovací a morfometrické metody

- Rtg Th a L páteře v AP a boční projekci
- Osteodenzitometrie jako základní vyšetření, zjišťující množství (hustotu) kostního minerálu vztažené na plochu měřené oblasti (BMD – Bone Mineral Density).

Z dostupných měřících technik je možno použít především dvouenergiovou kostní absorpciometrii (DXA), která stanoví množství kostního minerálu. Preferenčně používáme měření v oblasti osového skeletu a standardně měřenými oblastmi jsou oblast bederní páteře (doporučenými místy měření jsou bederní obratle L1, L2 a L3, resp. L4 a jejich průměr) a oblast proximálního femuru (nedominantní dolní končetiny). Je možno měřit i jiná místa skeletu, např. distální předloktí, nebo BMD jiných částí skeletu, tato měření jsou však používána výjimečně, obvykle tehdy, když nelze měřit ve standardních místech. Dříve používané techniky jako ultrazvuk, počítačová tomografie, jednoenergiová kostní absorpciometrie, periferní dvouenergiová kostní absorpciometrie a další jsou v současnosti téměř opuštěny. Bliží se naopak využívání speciálních zobrazovacích technik typu periferní kvantitativní počítačové tomografie s vysokým rozlišením (HRpQCT) a technik magnetické rezonance, které umožní bližší zkoumání mikrostruktury a mikroarchitektury kostní tkáně. V současnosti každý diagnostický postup vyžaduje změření hustoty kostního minerálu (BMD – bone mineral density). Měření musí být provedeno v oblasti bederní páteře a proximálního femuru; diagnostickým přístrojem je pouze tzv. celotělový denzitometr, tedy přístroj založený na dvouenergiové rentgenové absorpciometrii. Diagnostický závěr je založen na srovnání změřené kostní denzity s maximálním obsahem kostního minerálu u mladých zdravých žen. Odchylka od této hodnoty, vyjádřená v počtu standardních odchylek (deviací – SD) a označovaná jako T skóre je základním diagnostickým

kritériem. Zdravé osoby mají T skóre vyšší než -1 (optimálně nulové). Hodnoty T skóre v pásmu od -1,0 do -2,5 jsou označovány jako osteopenie, hodnoty nižší než -2,5 jako osteoporóza. U dětí a mladistvých a u osob starších 70 let je vhodnějším diagnostickým kritériem hodnota Z skóre, která udává počet standardních odchylek od průměrné hodnoty osob stejného věku a pohlaví. Hodnota T skóre (resp. Z skóre ve vybraných věkových skupinách) je základním diagnostickým kritériem, nevypovídá však o dynamice procesu. Při současné přesnosti měření u přístrojů typu DXA je možno signifikantní změnu obsahu kostního minerálu detekovat obvykle nejdříve v ročních odstupech.

### 3) Laboratorní metody

a) Základní vyšetření, zahrnující především stanovení sérových koncentrací vápníku, fosforu, glukózy, albuminu a elektroforézy sérových bílkovin, kreatininu (s výpočtem glomerulární filtrace), orientační laboratorní vyšetření funkce jater a další individuálně potřebná vyšetření (další minerální látky, lipidy, TSH ad.).

#### Doporučený postup pro základní diagnostiku

b) Markery kostní přestavby, a to osteoresorpce a osteoformace. Jde o důležitá vyšetření ukazující aktivitu kostní přestavby, ale i účinek léčby případně compliance pacienta.<sup>(73,74)</sup>

##### • markery osteoresorpce (aktivity osteoklastů)

Osteoresorpce se nejlépe posuzuje podle vyšetření telopeptidů kolagenu, nejčastěji C-telopeptidu (CTX), někdy i N-telopeptidu (NTx). Některá pracoviště používají i posouzení aktivity kyselého **foštafáz** v séru a jejího kostního izoenzymu (B-ACP), jako ukazatele enzymové aktivity osteoklastů.

##### • markery osteoformace (aktivity osteoblastů)

Klasickým ukazatelem je aktivita alkalické **foštafáz** resp. jejího kostního izoenzymu (B-ALP) a stanovení sérové koncentrace osteokalcinu, nekolagenního proteinu, který je součástí kostní matrice. Dalším vhodným ukazatelem je stanovení koncentrace PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu 1).

## 2.4 Posouzení rizika zlomenin

Na základě hodnocení BMD, markerů a rizikových faktorů je prokázáno:<sup>(73,74,75)</sup>

- dvojnásobně zvýšené riziko zlomenin při úbytku BMD o jedno T skóre nebo jedno Z skóre a při abnormálně zvýšených markerech osteoresorpce
- trojnásobně zvýšené riziko v přítomnosti dvou silných rizikových faktorů
- čtyřnásobné zvýšení při T nebo Z- skóre větším než -2,5 a osteoporotické zlomenině v anamnéze
- vícenásobné zvýšení při kombinaci rizik

Světová osteoporotická organizace ve spolupráci s WHO vyvinula metodu zvanou FRAX, která by měla posoudit absolutní individuální riziko osteoporózy pacienta v příštích deseti letech. Tato metoda vychází ze základních klinických údajů a může být doplněna stanovením BMD; lze ji však použít i

bez znalosti BMD. Metoda je volně dostupná na adrese <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Vkládanými (a posuzovanými) údaji jsou:

- základní klinické údaje: věk, pohlaví, hmotnost a výška pacienta
- hlavní rizikové faktory (ve smyslu přítomen/nepřítomen):
  - a) předchozí (osteoporotická) fraktura
  - b) fraktura proximálního femuru u rodičů
  - c) kouření, nadměrné požívání alkoholu
  - d) onemocnění revmatoidní artritidou
  - e) léčba glukokortikoidy
  - f) existence choroby či stavu, který může vyvolat sekundární osteoporózu (DM 1. typu, neléčená hypertyreóza, hypogonadismus, předčasná menopauza, malnutrice, malabsorpce, chronické jaterní onemocnění, osteogenesis imperfecta)

Do výpočetního nomogramu je možno vložit výsledek měření BMD, lze však pracovat i bez něj. Systém vyhodnotí riziko fraktury dané osoby v příštích deseti letech, a to jak riziko fraktury krčku femuru, tak riziko jakékoli závažné osteoporotické fraktury. Ve většině zemí, kde je metoda FRAX oficiálně akceptována, je jako hranice potřebného dalšího vyšetření a případné léčebné intervence používána hodnota 3% rizika fraktury proximálního femuru a/nebo 20% rizika jiné závažné fraktury. Česká republika je před dokončením databáze použitelné pro české pacienty (musí vycházet z lokálních demografických údajů).

## 2.5 Prevence osteoporózy

U primární prevence je základem úprava životního stylu s dostatkem pohybu a přiměřená životospráva.<sup>(73,74,75)</sup> V rámci životosprávy je nezbytné doporučení nekouřit, vhodné složení stravy se zaměřením na dostatek vápníku a vitamínu D a omezení příjmu alkoholu. V rámci životního stylu doporučit aktivity s dostatkem vhodného dlouhodobého pohybu jako je například pěší turistika apod. U indikovaných pacientů zvážit nasazení suplementace vitamínu D a vápníku. Vápník podávat v dávce, která spolu s obsahem vápníku v potravě zajistí příjem cca 1500 mg Ca denně. Suplementace je vhodná především v odpoledních a podvečerních hodinách (lepší vstřebávání vápníku v noci) a rozložená do menších dávek. Při léčbě vápníkem je nutné kontrolovat kalcémii a kalciiurii, a zvážit ostatní kontraindikace.

Vitamín D je potřeba podávat v dávkách nejméně 800 IU denně (až do 1200 eventuálně 2000 IU denně). Dávku lze kumulovat například do týdenní dávky či suplementovat kumulativně v delších časových intervalech, maximálně však tříměsíčních. Zvýšené opatrnosti je třeba u injekčních preparátů s vysokou dávkou vitamínu, jakým je např. calciferol forte, který obsahuje 300 tis. IU vitamínu D<sub>2</sub>, kde parenterální podání zvažujeme jen u prokázaného deficitu vitamínu D a to jednorázově. U osob

nad 65 let a u osob s možnou poruchou hydroxylace je vhodné podávání aktivních forem vitamínu D, například alfakalcidolu. Pro kontrolu saturace je vhodné stanovení koncentrace 25-hydroxyvitaminu D v krevním séru, nezbytné je stanovení výchozí a kontrolní průběžné kalcieurie.

V rámci sekundární prevence se jedná především o časný záchyt onemocnění v rámci preventivních nebo jiných vyšetření na základě anamnézy a klinického stavu. Vždy je třeba zhodnotit klinický stav pacienta. Na jeho základě nebo vypočítaného individuálního absolutního rizika osteoporotické zlomeniny v příštích deseti letech metodou FRAX pak v případě pozitivního nálezu odeslat na specializované pracoviště ke změření BMD a stanovení/vyloučení diagnózy. Dále postupovat dle doporučení specialisty.<sup>(73)</sup>

## 2.6 Léčba osteoporózy

Cílem léčby je útlum kostní resorpce a podpora kostní tvorby, prevence pádů, zmenšení bolesti a zvětšení pohyblivosti.<sup>(73,74,75)</sup>

### 2.6.1 Současný stav terapie

Základem terapeutických postupů osteoporózy je úprava životního stylu s dostatkem pohybu a přiměřená životospráva. Bez dostatku vápníku a vitamínu D nelze spoléhat na léčebný efekt prakticky žádné medikamentózní terapie a aktivní spoluúčast pacienta je nezbytná. Ve většině případů se neobejdeme bez další suplementace vápníku. Obvyklou terapeutickou dávkou je 500 až 1000 mg vápníku obvykle ve formě kalcium karbonátu užívaného po jídle. Vitamín D je naprosto nezbytnou součástí léčby a je třeba mít na paměti, že deficit tohoto hormonu – vitamínu je velmi častý, především u starší populace a v zimních měsících. Poslední údaje však poukazují na překvapivě nízkou saturaci vitamínem D i u mladých lidí. Lze soudit, že i v české populaci bude nedostatek vitamínu D velmi výrazný, především u osob vyšších věkových skupin, které jsou manifestací osteoporózy ohroženy nejvíce. U nich je doplňování vitamínu D naprostou nezbytností. S věkem pokračující snížená schopnost střevní sliznice resorbovat vitamín D ze stravy pak nedostatečný příjem tohoto hormonu ještě potencuje následným poklesem resorpce vápníku, hraniční hypokalcémií a vznikem mírné sekundární hyperparatyreózy s následně zvýšenou kostní resorpcí. PTH stimuluje renální 1 $\alpha$ -hydroxylázu, která zvyšuje konverzi 25-hydroxyvitaminu D<sub>3</sub> na 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, který následně stimuluje expresi genů ovlivňujících kalciovou homeostázu v cílových tkáních aktivací receptoru pro vitamín D. Možná je i terapie aktivní formou vitamínu D<sub>3</sub>, alfakalcidolem, za sledování kalcieurie.

Důležitou složkou základní léčby je i pohybová aktivita, přiměřená stavu a věku pacienta. Mělo by jít o aktivní, aerobní cvičení, nezatěžující osový skelet prudkými nárazy či skoky. Vhodná je například rychlá chůze.

K základní terapii osteoporózy v současné době můžeme dnes počítat především anti-resorpční léky, tedy léky, které tlumí vznik, dozrávání a aktivitu osteoklastů a zvyšují jejich apoptózu a léky osteoanabolické, které zvyšují novotvorbu kostní tkáně.<sup>(73,74)</sup>

## 2.6.2 Anti-resorpční terapie

### 1) Hormonální substituční terapie

Substituce estrogenů je logickým terapeutickým zásahem u postmenopauzální osteoporózy, jejímž hlavním důvodem je právě deficit tvorby estrogenních hormonů. Je nepochybně velmi účelnou prevencí vzniku a rozvoje osteoporózy a při dominujících menopauzálních příznacích i vhodnou léčbou. Kvalitních studií, které by vyhověly nárokům EBM, je málo, jistě i pro velmi rozsáhlé spektrum přípravků a malou **compliance** pacientek. Dle EBM snižuje hormonální terapie relativní riziko fraktur obratlů na 0,66 (0,31–1,07) a non-vertebrálních fraktur na (0,71–1,08). Velký rozptyl hodnot podporuje výše uvedená fakta. Hormonální substituční (suplementační) terapie je dnes považována spíše za vhodnou prevenci vzniku osteoporózy nebo za doplněk její léčby; není uznávána jako plná a postačující léčba rozvinuté choroby.<sup>(73,74)</sup>

### 2) Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Selektivní modulátory receptorů pro estrogeny vyvíjejí pozitivní efekt na kostní tkáň (a na další metabolické procesy, především ovlivňující kardiovaskulární systém, lipidy a na tkáň prsu) při absenci negativních vlivů na děložní sliznici a další orgány. Zvyšují kostní denzitu tím, že inhibují osteoresorpci a pravděpodobně současně zlepšují kvalitu kosti, čímž lze vysvětlit jejich velmi dobrý efekt na snížení relativního rizika fraktur – 0,60 (0,50–0,70) pro páteř a 0,91 (0,79–1,06) pro non-vertebrální fraktury při přítomné předchozí vertebrální zlomenině. Vliv na osteoklasty je pravděpodobně zprostředkován cestou interleukinu-6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNFα). Kontraindikací podávání SERM je tromboembolická nemoc (i v anamnéze).<sup>(73,74)</sup>

### 3) Bisfosfonáty

Bisfosfonáty, chemické sloučeniny se základní strukturální vazbou blízkou fyziologickému pyrofosfátu, jsou v současné době nejpoužívanějšími a nejúčinnějšími anti-resorpčními léky. Relativní riziko vertebrálních fraktur po podání bisfosfonátů klesá na 0,52–0,64, relativní riziko pro non-vertebrální fraktury na 0,51–0,73. Původní údaje o inhibici aktivity osteoklastů a jejich následné apoptóze, vyvolané po vazbě bisfosfonátu na kostní minerál a adhezi osteoklastů, bylo nutno – pokud jde o mechanismus účinku – mnohonásobně rozšířit. Dnes je zřejmé, že také blokují dozrávání prekurzorů osteoklastů, jejich aktivaci i aktivitu a přežívání. Nitrobuněčně zasahují do intracelulární syntézy cholesterolu blokací arnesylpyrofosfátsyntázy s následnou poruchou prenylace proteinů a apoptózou osteoklastů. Zřejmě ale současně zlepšují i mikroarchitekturu kostní tkáně. Tato skupina léků zaznamenala velký rozvoj nejen ve smyslu spektra chemických typů (všechny v současnosti používané

jsou tzv. aminobisfosfonáty s atomem dusíku v jednom z postranních řetězců molekuly), ale i ve formě a frekvenci aplikace. Původní denní perorální podání bylo nahrazeno perorální aplikací s týdenní či měsíční aplikací. Injekční formy umožňují obejít zažívací trakt (tedy místo nejčastějších nežádoucích vedlejších účinků) a mohou být aplikovány v kvartální či jednoroční frekvenci. Zdá se, že delší interval mezi podáním preparátu vede nejen k lepší compliance (a menší frekvenci nepříznivých účinků na GIT u perorálních přípravků), ale i k „fyziologičtějšímu“ zásahu do kostního metabolismu s umožněním částečné restaurace kostního obratu v mezidobích aplikace léku. U ročního jednorázového podávání je před každou aplikací nezbytná kontrola sérového kreatininu, dodržení přiměřené hydratace a podávání infuze minimálně 15 minut. Zvýšené opatrnosti je třeba při současném užívání medikace, která může ovlivnit funkci ledvin.

V současné době byla publikována nejnovější studie prokazující 27% snížení úmrtnosti pacientů užívajících perorální bisfosfonáty ve srovnání s pacienty bez této léčby v 5leté studii u pacientů z domovů důchodců, která byla zaměřena na zlomeniny krčku a úmrtí pacientů.<sup>(73,74)</sup>

#### 4) Kalcitonin

Kalcitonin, v současné době prakticky výhradně rekombinantní kalcitonin, je klasickým lékem. Má výrazně pozitivní efekt na zvýšení kostní denzity a zvýšení kvality kosti. Výhodou je jeho nasální podávání a prakticky žádné nežádoucí účinky. Váže se na specifické receptory na povrchu osteoklastů a snižuje jejich aktivitu. Zvyšuje kostní denzitu především v páteřních obratlích a snižuje riziko fraktur. Podle studií charakteru EBM snižuje relativní riziko fraktur obratlů na 0,79 (0,62–1,00), u non-vertebrálních fraktur na 0,80 (0,59–1,09). Běžně akceptovanou dávkou je **200 U** denně. Kalcitonin má mimo pozitivního efektu na kostní metabolismus též centrální analgetický efekt a je dnes používán obvykle jen ke krátkodobé terapii osteoporózy u stavů se zvýšenou bolestivostí či v období po fraktuře.<sup>(73,74)</sup>

#### 5) Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka, která blokuje mezibuněčnou komunikaci mezi osteoblasty a osteoklasty. Osteoblasty (i některé jiné buňky) produkují RANKL (Ligand Receptor-Aktivátor Nukleárního Faktoru kB), který po navázání na receptor (RANK) na povrchu osteoklastů spustí signální kaskádu a transkripci signálu s následnou expresí genů umožňujících diferenciaci, dozrávání a funkci osteoklastů. Denosumab v mezibuněčném prostoru vyváže RANKL a zabrání tak aktivaci systému osteoklastů a tedy i kostní resorpci. Denosumab se aplikuje v dávce 60 mg (v 1 ml roztoku) podkožně jednou za 6 měsíců a je indikován jak u postmenopauzální osteoporózy, tak u mužů s adrogen-deprivační terapií či u žen s aplikací inhibitorů aromatasu. Léčba denosumabem snižuje riziko obratlových zlomenin o 68 % (po třech letech) a riziko fraktury v oblasti kyčle o 40 %. Vzhledem k tomu, že lék je indikován při kontraindikaci ostatních antiresorpčních léků vč. intravenózních bisfosfonátů a prokazuje nejvyšší snížení kostní resorpce, je vhodné ponechat sledování i léčbu na osteologických pracovištích. Otázkou zůstává, stejně jako u jednoručně podávaných bisfosfonátů compliance pacienta k průběžné suplementaci vápníku a vitamínu D.<sup>(73,74)</sup>



### 2.6.3 Osteoanabolická terapie

V současné době jsou k dispozici dva přípravky s osteoanabolickým efektem a dále výjimečně používaná léčba anaboliky.<sup>(73,74)</sup>

#### 1) Stroncium ranelát

Je dlouhodobě známo, že stroncium ovlivňuje kostní buňky a metabolismus kostní tkáně in vitro i in vivo. Nízké dávky stroncia inhibují kostní resorpci a stimulují kostní tvorbu. Sloučenina stroncia (2 atomy stabilního stroncia) s kyselinou ranelovou stimuluje replikaci osteoblastů a současně inhibuje diferenciaci a resorpční aktivitu osteoklastů. Je proto označován jako první lék s tzv. duálním účinkem na kostní metabolismus. Po perorálním podání léku se vstřebá asi 25 % podaného množství stroncia, které se distribuuje především do kostní tkáně. Tam se sice jen minimálně inkorporuje do krystalické mřížky hydroxyapatitu, přesto však mají nové krystaly pravidelnější strukturu a novotvořená kost je pevnější. In vitro působí Sr-ranelát jako agonista kalcium-sensing receptoru. V rámci duálního efektu zvyšuje replikaci preosteoblastů i syntézu kolagenu a současně tlumí aktivitu osteoklastů i jejich diferenciaci. Netlumí přitom kostní mineralizaci. Tento efekt v důsledcích vede ke zvýšení kostní hmoty, zlepšení kostní mikroarchitektury i pevnosti kosti a snížení rizika fraktur. Část pozorovaného nárůstu BMD je způsobena zadržením rentgenového záření stronciem, které je zpočátku lokalizováno na povrchu krystalů hydroxyapatitu a později substituuje atomy vápníku v mřížce.

#### 2) Deriváty parathormonu

Parathormon může mít za určitých podmínek anabolický účinek na kost. Zatímco fyziologická kontinuální produkce parathormonu příštítnými tělisky svým komplexním působením zvyšuje kostní resorpci, diskontinuální aplikace malých dávek analog lidského parathormonu, respektive části jeho molekuly, podávaná v jednodenní injekční aplikaci, zvyšuje kostní minerální densitu. Velká, placebem kontrolovaná studie, prokázala vzestup kostní denzity v bederní páteři (v závislosti na dávce) během 21 měsíců o 9,7–13,7 %, signifikantní vzestup byl prokázán i v proximálním femuru (2,8–5,1 %). Denní podávání 1-34 N-terminálního fragmentu i kompletní molekuly rekombinantního parathormonu 1-84, má prokazatelné anabolické účinky na kostní tkáň. Nevýhodou přípravku je vysoká cena a nutnost denního parenterálního podávání. Jeho potenciální účinek je však vysoký a je prozatím vyhrazen pro léčbu pacientů, nereagujících na běžnou antiresorpční terapii (signifikantní pokles BMD při terapii, fraktury při terapii) a na limitovanou dobu (maximálně 18–24 měsíců) a je vázán na souhlas centrální indikační komise. Po skončení terapie deriváty parathormonu je nutno v léčbě pokračovat jiným přípravkem, obvykle antiresorpčně působícím bisfosfonátem.

#### 3) Superanabolon

Má své místo především v terapii senilní osteoporózy. Jeho užití je však poměrně vzácné a vždy krátkodobé a především u mužů spojené s nutností posouzení rizika nežádoucích účinků, zvláště karcinomu prostaty.

### 2.6.4 Inovace v léčbě osteoporózy

Pacientky a pacienti s osteoporózou, kteří se vyznačují neuspokojivou adherencí k léčbě, z nichž více jak polovina přeruší léčbu během jednoho roku. Jsou to pacienti hlavně léčení bisfosfonáty. Jako důvod přerušení léčby je hlavně uváděn obtížný, náročný způsob aplikace a gastrointestinální nežádoucí účinky. Při snížení compliance a adherence k léčbě je nutno počítat s menším účinkem v prevenci fraktur. Z tohoto důvodu jsou potřebné nové léky, které by díky snadné aplikaci zaručovaly lepší adherenci, a tím pomohly snížit morbiditu a náklady spojené s léčbou komplikací osteoporózy.<sup>(75,76)</sup>

#### Poznatky z biologie kostních buněk

Cytokinový systém RANK/RANKL/OPG představuje ústřední mechanismus resorpce kostí. Skládá se z proteinu RANKL (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand), který patří mezi ligandy tumor nekrotizujících faktorů, jeho receptoru (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B, RANK) a z rozpustného antagonisty receptoru RANK, osteoprogesterinu (OPG). Protein RANKL v kostech produkují osteoblasty a lymfocyty. K jeho nadměrné produkci dochází u pacientů s nedostatkem estrogenů, revmatoidní artritidou nebo kostními metastázami. Mechanismus ovlivnění resorpce kostní tkáně spočívá v tom, že RANKL zvyšuje počet, aktivitu a dobu přežívání funkčních osteoklastů. Tento proces je tlumen a jemně regulován osteoprogesterinem. Funkce zralých osteoklastů závisí na aktivitě proteolytických enzymů, zejména katepsinu K, který štěpí kolagen a podílí se na resorpci kostní tkáně. K dalším faktorům regulujícím funkci osteoklastů patří tyrosinkináza Src a  $\alpha$ v $\beta$ 3-integrin. Diferenciace a aktivace osteoblastů je řízena komunikačními signály. Intermitentní dávky parathormonu (PTH) mají na kostní tkáň anabolický účinek. Naproti tomu trvalé zvýšení koncentrace parathormonu, například při primární hyperparathyreóze vyvolává katabolický stav. Sekreci parathormonu v příštích těliscích řídí receptory CaSR (kalcium-sensing receptors). Agonisté těchto receptorů, označované jako kalcium-mimetika, stimulují signální dráhy inhibující tvorbu parathormonu. Naopak antagonisté CaSR (kalcilytika) indukují uvolňování parathormonu endogenního. Pro funkci osteoblastů má zvláštní význam signální dráha Wnt, která se skládá z několika ligandů (Wnt 1-9), receptorů FZD (frizzled receptors), koreceptorů (LRP a LRP6) a rozpustných inhibitorů, jako jsou DKK-1 (Dickkopf 1) a sklerotin. Pokles koncentrace endogenních inhibitorů má za následek zvýšení osteoplastické novotvorby kostní tkáně. Poznatky o úloze signálních drah v kostních buňkách mají pro pacienty s osteoporózou značný význam, neboť podstatně přispěly k vývoji nových účinných léčiv.

#### **Denosumab** - blokáda proteinu RANKL

Porušení rovnováhy systému RANKL/RANK/OPG představuje klíčový patofyziologický mechanismus, který se uplatňuje u osteoporózy postmenopauzální, osteoporózy indukované kortikoidy, revmatoidní artritidy a osteolytických kostních metastáz. Všechna uvedená onemocnění se vyznačují nadměrnou aktivitou osteoklastů, jejímž důsledkem je ztráta kostní hmoty. V preklinických studiích byla zjištěna pozitivní korelace mezi úbytkem kostní hmoty a kvocientem RANKL/OPG a to u metabolických, imunitních i nádorových kostních onemocnění. Zvýšená koncentrace proteinu RANKL se pakjevila

jako možný cíl farmakoterapie. Z tohoto důvodu byla vůči proteinu RANKL vyvinuta selektivní humánní protilátka – denosumab. Účinek denosumabu je specifický a nevyvolává tvorbu neutralizujících protilátek. V léčbě postmenopauzální osteoporózy se osvědčil denosumab aplikovaný v dávce 60 mg jedenkrát za šest měsíců. Došlo i k porovnání denosumabu s alendronátem, kdy denosumab vyvolal výrazně větší nárůst kostní tkáně ve všech vyšetřovaných oblastech (páteř, kyčel a radius). Dle studie FREEDOM po podávání denosumabu poklesl výskyt fraktur, a to obratlových těl o 68 %, krčku stehenní kosti o 40 % a ostatních o 20 %. Nezjistilo se zvýšené riziko nádorů, infekcí, kardiovaskulárních onemocnění ani hypokalémie. Z nežádoucích účinků se ve srovnání s placebem častěji vyskytovaly ekzémy (3 % oproti 1,7 %), flatulence (2,2 % oproti 1,4 %) a kožní infekce (0,3 % oproti 0,1 %). Klinický význam: monoklonální protilátka denosumab váže protein RANKL a inhibuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů. Denosumab lze zhodnotit jako bezpečný, účinný a dobře snášený lék postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u **muž po androgenní abalaci** je indikován též k prevenci komplikací způsobených nádorovými metastázami v kostech.

### **Odanacatib, inhibitor katepsinu K**

Vzhledem k významu katepsinu K pro funkci osteoblastů byly vyvinuty specifické inhibitory této proteázy. Na rozdíl od všudypřítomných katepsinů B, L a S je katepsin K produkován pouze v osteoklastech. Z inhibitorů katepsinu K pokročil nejdále vývoj odanacatibu. Bylo prokázáno, že odanacatib významně zvyšuje kostní hustotu obratlových těl a krčku stehenní kosti u žen s postmenopauzální osteoporózou. Pokles markerů kostní resorpce nebyl spojen s významnou supresí novotvorby kostní tkáně. Lze tedy zhodnotit, že inhibitor katepsinu K odanacatib tlumí resorpci kostní tkáně osteoklastů, ale nepotlačuje osteoplastickou novotvorbu.

### **Další antiresorptiva ve fázi vývoje**

Saracatinib inhibuje tyrosinkinázu Src, která je důležitou součástí signálních drah v osteoklastech. Podání saracatinibu snižuje markery kostní resorpce při nezměněné koncentraci markerů novotvorby kostní tkáně.

### **Blokáda sklerostinu jako osteoanabolická léčba**

Inaktivující mutace genu pro sklerostin mají kauzální úlohu u dvou onemocnění s charakteristickým zmnožením hmoty kostní tkáně – sklerostózy a choroby van Buchemovy. Tento poznatek vedl k vývoji protilátek proti sklerostinu. Klinické studie první fáze prokazují, že jednorázová podkožní injekce sklerostinu je dobře tolerována, působí nárůst hustoty kostí v různých oblastech.

### **Další osteoanabolika ve vývoji**

Inhibice DKK 1 (Dickkopf-1) protilátkami je dosud ve fázi preklinického zkoušení, zastavuje úbytek kostní tkáně. Možnosti užití do budoucna by byly u onemocnění s následnou osteoporózou jako jsou revmatoidní artritida, mnohočetný myelom a plasmocytom. Další vyvíjenou skupinou jsou

kalcilytika, které imitují hypokalcemii antagonistickým účinkem na receptor CaSR, a tím vyvolávají krátkodobou intermitentní sekreci parathormonu. Díky optimálním farmakokinetickým vlastnostem po každém vzestupu koncentrace parathormonu následuje rychlá normalizace. Antagonisté endogenních inhibitorů regenerace kostní tkáně se mohou uplatnit v **klinice** jako účinná osteoanabolika.

## 3. SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA

### 3.1 Charakteristika

Část pacientů léčených pro osteoporózu má i osteoporózu sekundární, jejíž incidence je poměrně velká. U mužů je to kolem 30–60 %. U perimenopauzálních žen je to až 50 %. Hlavním problémem se tedy stává kombinace sekundární osteoporózy a nejběžnější osteoporózy postmenopauzální. Ze sekundárních příčin osteoporózy je nejčastější gastrointestinální, jak pro svoji četnost, tak důsledky se spojením s poruchou nutrice. Jsou to zánětlivé onemocnění střev (morbus Crohn a ulcerózní kolitida), léčba glukokortikosteroidy, celiakální sprue, laktózová intolerance, jaterní onemocnění, žaludeční a střevní resekce, pankreatická insuficience a všechny typy malabsorpce. Diagnostika těchto onemocnění spadá do péče gastroenterologů, ale léčba osteoporózy zde má svá specifika, která zase spadají do péče osteologů. Proto je nutný mezioborový přístup.

### 3.2 Dělení sekundární osteoporózy

Dle četnosti největší skupinu sekundární osteoporózy tvoří pacienti léčení glukokortikoidy hlavně při revmatických, plicních a jiných onemocněních. Další částí jsou pacienti s gastroenterologickými onemocněními, kdy je z různých příčin porušena intestinální resorpce vitamínu D a kalcia, nebo je glukokortikoidy indukována osteoporóza.<sup>(77,78)</sup>

Podle etiologie můžeme gastroenterologické pacienty rozdělit do 3 základních skupin. První skupinou jsou pacienti s malabsorpcí v tenkém střevě, jejíž největší část tvoří pacienti s celiakií a pak laktózovou intolerancí. Druhou jsou pacienti s poruchou nutrice, která je velice heterogenní a kombinuje se i s jinými příčinami. Jsou to pacienti s chronickou hepatopatií, chronickou pankreatitidou, ale také pacienti s mentální anorexií a depresí. Třetí skupinou jsou pacienti léčení steroidy u idiopatických střevních zánětů (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida), pacienti s autoimunitní hepatitidou a po transplantaci jater.

Proč je výživě v léčbě osteoporózy (OP) věnována taková pozornost? Protože na dosažení vrcholové kostní hmoty ve věku asi 25 let života se podílejí tři základní faktory. První jsou genetické predispozice, které snad mají vliv na kvalitu kosti až v 80 %. Tyto vlivy bohužel nemůžeme ovlivnit, jsou nám dány. Druhý faktor je fyzická aktivita během dospívání, která má zásadní vliv na nárůst kostní hmoty a její dostatečnou kvalitu. Fyzická zátěž je hlavním stimulem obnovy kosti. Pak pravidelná fyzická aktivita během dospělosti a ve stáří udržuje dobrý stav kostní hmoty. Třetím faktorem je správná výživa, která nás provází od útlého mládí, přes dospívání, až do konce života. Ve stáří nabývá na důležitosti, protože osteoporóza je jedním z častých onemocnění vyššího věku. Největší skupinou je postmenopauzální osteoporóza žen.

### 3.3 Základní dělení sekundární osteoporózy

Dělení sekundární osteoporózy je komplikované, protože má vztah k většině medicínských odborností.<sup>(77,78)</sup> Zahrnují se zde:

**Genetické onemocnění:** homocysteinurie, Ehlers-Danlolsův syndrom, porfyrie, hypofosfatemie, glykogenózy, idiopatická hyperkalciurie, Gauscherova choroba, Marfanův syndrom, hemochromatóza, Mankes Steels Hair syndrom, cystická fibróza, Riley-Day syndrom.

**Hypogonadální onemocnění:** androgenní necitlivost, atletická amenorexie, anorexie, hypoprolaktinemie, hypopituitarismus, předčasná ovariální dysfunkce, Turner-Klinefelterův syndrom.

**Gastrointestinální onemocnění:** gastrektomie, onemocnění GIT, idiopatické střevní záněty, primární biliární cirhóza, Ci hepatis, malabsorpce, celiakie, laktózová intolerance, chronická pankreatitida.

**Endokrinní onemocnění:** thyreotoxikóza, hyperpathyreoidismus, diabetes mellitus, Cushingův syndrom, akromegalie, adrenální insuficience.

**Hematologické onemocnění:** leukemie a lymfomy, myelom, hemofilie, srpkovitá anémie, thalasemie, mastocytóza.

**Revmatické a autoimunní onemocnění:** revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, lupus erythematodes.

**Různé onemocnění:** alkoholismus, amyloidóza, chronické renální selhání, chronická metabolická acidóza, chronická obstrukční choroba, deprese, epilepsie, imobilizace, muskulární dystrofie, sklerosis multiplex, stav po transplantaci, sarkoidóza.

#### Dělení podle příčin

Pokud se budeme zabývat pouze gastroenterogickými příčinami sekundární osteoporózy je vhodné pochopit multifaktoriální příčiny, které se mohou u některých chorob vzájemně kombinovat.<sup>(78,93,96)</sup> Jsou to:

**Postmedikamentózní příčiny.** Nejčastěji steroidy, pak medikamenty jako metotrexát, cyclosporin, heparin, chemoterapie, parenterální nutrice, thyroxin, nově i takrolimus.

**Malabsorpce**, kdy dochází k poruše vstřebávání živin, hlavně při poruše vstřebávání Ca a vitamínu D. Pak i základních živin jako bílkovin a aminokyselin, minerálních látek a stopových prvků.

**Malnutrice**, kdy je nedostatečný příjem živin, opět hlavně deficit Ca a vitamínu D.

**Metabolické příčiny** jako porucha tvorby kostní matrix při hemochromatóze, Wilsonově chorobě a porfyrii.

### 3.4 Vliv na kost, diagnostika a výživa

Z praktického hlediska je vhodné dělení, podle jednotlivých onemocnění a četnosti se kterými se setkáváme. Jsou to: léčba glukokortikoidy, zánětlivé onemocnění střev – IBD (Morbus Crohn, ulcerózní kolitida), celiakální sprue, laktózová intolerance, jaterní onemocnění, žaludeční a střevní resekce, pankreatická insuficience a malabsorpce (tab. č. 5).

#### a) Glukokortikosteroidy a osteoporóza

Toto je největší skupina sekundární osteoporózy.<sup>(78,79,96)</sup> Léčba glukokortikoidy dříve byla jedinou dostupnou léčbou jak revmatologických, tak plicních onemocnění. V gastroenterologii je nedílnou součástí léčby IBD, autoimunitní hepatitidy a stavů po transplantaci. Glukokortikosteroidy zvyšují 2x riziko fraktur krčku femuru a 4,5x vertebrální fraktury.

**Dávka steroidů:** je pravděpodobně velká individuální vnímavost. Hraniční dávka je snad 2,5–7,5 mg/kg. Udává se, že po půl roce medikace steroidů je riziko osteoporózy až 50% a všichni dlouhodobě užívající steroidy mají OP. Snad neexistuje hraniční dávka, ale platí že riziko se zvyšuje s velikostí dávky a délkou podávání – kumulativní dávka. Proto se doporučují co nejmenší dávky, co nejkratší délka podávání a převod na jinou medikaci, pokud je to možné.

**Vliv na kost:** je třeba si uvědomit, že kromě přímého vlivu na kost způsobují steroidy i atrofii sliznice GIT s nižší dostupností Ca, tak i jiných nutrientů.

**Diagnostika:** u pacientů, pokud víme že budou brát steroidy dlouhodobě, je vhodné provést DXA (denzitometrie) na počátku léčby a po půl roce.

**Výživa:** z doporučení vyplývá, že všichni pacienti s dávkou steroidů nad 7,5 mg/d po dobu delší jak 3 měsíce by měli být léčeni vitamínem D (800 IU/d) a Ca (500–1000 mg/d), při známkách již prokázané osteoporózy pokračuje léčba farmakologická, dříve hlavně bisfosfonáty. Nově dle provedených studií samostatné podávání 45 µg vitamínu K2 snižuje výrazně pokles BMD a v kombinaci s vitamínem D3 a Ca dokonce dochází k nárůstu BMD v lumbální oblasti. Strava by měla být pestrá a bohatá dle všeobecných doporučení.

#### b) Zánětlivé onemocnění střev (IBD – Crohnova choroba a ulcerózní kolitida) a osteoporóza

Prevalence osteoporózy u IBD je v průměru kolem 14 %. Muži a ženy mají stejné riziko osteoporózy, také není výraznější rozdíl mezi Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Celkové relativní riziko fraktur je až 40 %.<sup>(78,79)</sup>

**Vliv na kostní hmotu:** pacienti s IBD trpí těžkou malnutricí a malabsorpcí v závislosti na aktivitě choroby, formě choroby a podílu zavedené léčby, kdy hlavní negativní vliv mají glukokortikosteroidy. Nelze pominout i zásadní vliv chronického zánětu s dysbalancí cytokinů a jejich přímý vliv na osteogenesi a osteoblastickou aktivitu.

**Diagnostika** osteoporózy je v rukou osteologa. Gastroenterolog by měl zvažovat provedení denzitometrie u pacientů s 2 a více rizikovými faktory, přetrvávající aktivitou choroby, léčbou steroidy déle než 3 měsíce, poklesem hmotnosti pod 20 BMI a věkem nad 70 let.

**Výživa:** u pacientů s medikací steroidů je vhodné od počátku substituovat vitamínem D (400–800 IU/den) a kalcíem (1000 mg/den). Ve výsledné kostní bilanci se nepříznivě může uplatnit také chronický deficit zinku (alkalická fosfatáza je Zn-dependentní enzym). Proto suplementace Zn, ale také selenu je vhodná u všech těchto nemocných. Vitamín K2 v dávce 45 µg je vhodným doplňkem, jak již bylo dříve uvedeno pro aktivaci vitamín K dependentních proteinů a výrazný antioxidační efekt. Všeobecná výživová doporučení jsou stejná. Jen při stenozujících a fistulujících formách je nutná bezzbytková strava či nutriční podpora ve formě sippingu. U pacientů s medikací steroidů, by mělo být zvaženo jejich nejkratší podávání, nejmenší dávka, nebo převedení na budezonid a azathioprin. Také se doporučuje před nasazením steroidů vyzkoušet efekt elementární nebo polymerické diety.

### c) Celiakie a osteoporóza

Osteopenie je nalézána u 18–24 % pacientů s celiakií v době diagnózy. U dospělých dle velkých studií je prevalence nízké kostní hmoty ve 38 % v oblasti páteře, ve 44 % v oblasti krčku femoru a ve 32 % v oblasti radia. Ve srovnání ženy byly postiženy výrazněji než muži. U postmenopauzálních žen s celiakií je potvrzena OP u 34 % v lumbální oblasti a ve 27 % v oblasti krčku stehenní kosti. Periferní fraktury (předloktí a zápěstí) jsou nejčastější zlomeninou u 25 % ve věku 38–50 let. Historie zlomenin je nalézána u 21,3 % pacientek s nově diagnostikovanou celiakií oproti kontrolám (2,7 %), což je zvýšení relativního rizika na 8:1. Dalšími rizikovými faktory, které napomáhají k rozvoji metabolické osteopatie, je nízká hmotnost při malnutrici, menší přísun kalcia při sekundární laktóзовé intoleranci, a časnější menopauza.<sup>(77,80,81,82)</sup>

**Vliv na kost:** na vzniku OP se podílí hlavně malabsorpce všech živin s následným poklesem BMI. Hlavní příčinou je malabsorpce kalcia, s poruchou pasivního i aktivního transportu. Porucha vstřebávání Ca a vitamínu D vedou k sekundární hyperparathyreóze, která má za úkol udržovat normální hladinu Ca. Zvýšené hladiny PTH naopak zvyšují renální tvorbu 1α-fahydroxylázy, která mění v ledvinách vitamín D na aktivní formy –1,25 dihydroxyvitamín D. Vitamín D receptor je i v atrofické sliznici duodena přítomen, ale jsou sníženy hladiny regulačního proteinu vitamínu D a calbindinu, které zabezpečují aktivní transport kalcia ze střeva. Dále jsou výrazně sníženy hladiny růstového hormonu (GSF) a insulinu podobného růstového faktoru – 1(IGF-I). Nové studie ukazují vliv celiakie na dysregulaci cytokinů s přímým vlivem na osteogenesi a osteoblastickou aktivitu s následnou redukcí kostní denzity. Neléčení pacienti mají zvýšenou hladinu IL-6 a zvýšený poměr RANKL/OPG, zatímco hladina IL-18 je snížena.

**Diagnostika OP:** diagnostika pomocí DXA se doporučuje jen u dospělých na počátku a po roce léčby.



**Výživa:** spočívá hlavně v celoživotní bezlepkové dietě a od počátku dostatečné substituci jak Ca (1000 mg/d), tak vitamínu D (1600 IU/d), což je až 2x vyšší dávka. Nejsou údaje o vhodné velikosti dávky, ale je jasné, že vitamín D hraje hlavní roli. Proto se zvažuje podávat aktivní formy vitamínu D. Tyto zvýšené dávky jak vitamínu vitamínu D, tak kalcia by měly být podávány až po dobu jednoho roku, tedy do úplné reparace sliznice duodena a jejuna. U dětské formy se do 3 let navrácí BMD do původní hodnoty při bezlepkovém dietním režimu. U dospělých většinou již nedochází k úpravě BMD do normálu, hlavně ne u pacientů se sekundární hyperparathyreózou v úvodu. Je třeba si uvědomit, že obnovení funkčnosti sliznice duodena trvá několik měsíců, takže by měla být v úvodu i dostatečná substituce Se, Zn a také vitamínu A, E a nově dostupného vitamínu K2. Vitamín K2 v recentních studiích v kombinaci s vitamínem D a kalcie se jeví jako ideální kombinací v léčbě sekundární osteoporózy u celiakie. Atrofie sliznice je také spojena se sekundární laktózovou intolerancí, proto dávka Ca v úvodu je vyšší a pacienti by měli dávat přednost sýrům, které obsahují jen minimum laktózy.

**Klinická forma** celiakie u dospělých (10–20 % všech celiakií) je většinou klinicky němá (bez gastrointestinálních obtíží). U osteoporózy, hlavně u pacientů neodpovídajících na léčbu, s nálezem těžké osteoporózy neodpovídající věku, pohlaví, době od vzniku menopauzy. U těchto pacientů by měl být proveden sérologický screening tkáňovou transglutaminázou (tTG-IgA).

#### d) Laktózová intolerance a osteoporóza

Jde o selektivní malabsorpci se snížením nebo úplným **deficitem střevní disacharidázy – laktázy** v enterocytech tenkého střeva. Jde většinou o primární deficit, který se odmaskuje během života. U bílé populace je vyskytuje tento deficit od 13 –70 % podle etnického a geografického rozložení. V České republice je incidence kolem 20 %.<sup>(83,84,85)</sup>

**Vliv na kost:** laktóza podporuje absorpci Ca a osifikaci osteoidu. Při požití laktózy dochází ke snížení vstřebávání Ca z tenkého střeva jak redukcí absorpční rychlosti (zředění), tak zrychlenou pasáží (osmotický průjem). Laktózová intolerance se považuje za významný rizikový faktor osteoporózy.

**Diagnostika:** nejpřesnější je imunohistochemické vyšetření sliznice z bioptického materiálu získaného při endoskopii. Někdy stačí jen expoziční test s 3 dcl mléka (12 g laktózy) a následnými klinickými projevy (flatulence, přelévání, průjem). Nově můžeme potvrdit těžký deficit genetickým vyšetřením mutace LCT, kdy verifikujeme heterozygotní či homozygotní formu laktózové intolerance. Tito pacienti netvoří laktázu.

**Výživa:** spočívá ve vyřazení potravin s vysokým obsahem laktózy, jako jsou smetana, mléko, sušené mléko a trvanlivé jogurty. Další mléčné výrobky jsou voleny dle tolerance (kysané výrobky a tvaroh). Libovolně lze přijímat tvrdé a měkké sýry, pak máslo, které již obsahují jen minimum laktózy.

**e) Jaterní onemocnění a osteoporóza**

Je potvrzena zvýšená kostní resorpce a snížená kostní formace u jaterních onemocnění, hlavně u cholestatických forem.<sup>(86)</sup>

**Cholestatická jaterní onemocnění**

**(PBC – primární biliární cirhóza, PSCH – primární sklerotizující cholangitida)** mají sníženou osteoblastickou aktivitu, mineralizaci, hladinu GSP, IGF- 1 a zvýšenou osteoklastickou resorpci.

**Alkoholická cirhóza** – chronický abusus snižuje hladinu vitamínu D, mineralizaci kosti, BMD, hladinu testosteronu, růstový faktor. Podstatný je také podíl malnutrice.

**Hemochromatóza** – častým nálezem je hypogonadismus a osteoblastická dysfunkce.

**AIH** (autoimunní hepatitida) – zde je podstatný účinek glukokortikosteroidů a vysoká zánětlivá cytokinová odpověď.

**Virové hepatitidy** – snížení GSP, hladiny vitamínu D, vyšší PTH (parathormon) a ALP.

**Transplantace jater** – hlavní je podíl účinku jak glukokortikosteroidů, cyklosporinu A, tarcolimu. Celkem až 20 % pacientů prodělá frakturu rok po transplantaci.

**Diagnostika:** je ovlivněna tíží onemocnění, u jaterní cirhózy se stupněm Child A-D, deficitem vitamínu D při malnutrici a malabsorpci při snížené enterohepatální cirkulaci vitamínu D. Densitometrie by měla být provedena u pacientů s těžkou hepatopatií, hlavně u pacientů s medikací glukokortikosteroidů, u postmenopauzálních žen nad 50 let, u žen s již prodělanou frakturou nebo více rizikovými faktory.

**Výživa:** je závislá na základní diagnóze. Vždy je vhodná substituce Ca (1000–1200 mg/d), vitamínu D (400–800 IU/d). Je vhodné sledovat hladinu vitamínu D, při přetrvávání nízké hladiny a při projevech malabsorpce započít substituci aktivními formami vitamínu D a upravit nutriční a životní styl.

**f) Stavby po resekcích žaludku, achlorhydrie**

Pacienti po resekcích žaludku mají zvýšené riziko osteoporózy. Po 10 letech od resekce se vyskytuje u 32–42 % pacientů. Není rozdílu mezi Bilroth I a II, ani parciální a totální gastrektomií. Achlorhydrie snižuje ionizaci, tedy i rozpustnost anorganických kalciových solí. Následkem je snížené vstřebávání vápníku v tenkém střevě. Stav lze částečně korigovat příjmem kalciové suplementace spolu s normální potravou (neužívat kalciové preparáty nalačno).<sup>(87,88)</sup>

**Vliv na kost:** souvisí hlavně se sníženou resorpcí Ca při achlorhydrii a sekundární hyperparathyreoidismem, pak zrychlenou pasáží žaludkem. U resekce Billroth II nebo Roux-en-Y je příčinou malabsorpce kalcia anatomický bypass (obejití duodena, které je hlavním místem vstřebávání vápníku). Malabsorpce vitamínu D je podmíněna urychlenou pasáží tenkým střevem.

**Diagnostika:** DXA provádíme u všech pacientů po 10 letech od resekce, dále u postmenopauzálních žen a pacientů s již prodělanou frakturou.

**Výživa:** suplementace Ca by měla být prováděna vždy s jídlem. Mladí lidé by měli mít dávku Ca kolem 1000 mg/d, vitamín D v dávce 400–800 IU/d. Postmenopauzální ženy pak dávku Ca 1500 mg/d a vitamín D v dávce 800 IU/d. Doporučují se malé porce několikrát denně. Dále u onemocnění žaludku s medikací inhibitorů protonové pumpy a postresekční achlorhydrií, by se nemělo zapomínat na výrazně zhoršené vstřebávání Ca snížením ionizace a rozpustnosti anorganických kalciových solí.

### g) Bariatrická chirurgie

Chirurgická léčba morbidní obezity (bariatrická chirurgie) je spojena s riziky závažných komplikací. Tyto chirurgické zákroky je možno rozdělit na restriktivní (gastrické bandáže), navozující malabsorpci (jejuno-ileální bypass), a smíšené (Roux-en-Y žaludeční bypass).

**Vliv na kost:** metabolická kostní nemoc může vzniknout v důsledku malabsorpce, malnutrice a/nebo dietní restrikce (nižší dietní příjem kalcia). Rozvoj kostního onemocnění může být velmi rychlý (již po několika měsících).<sup>(89)</sup>

**Výživa:** je nutné důsledně dbát na dostatečný příjem Ca a vitamínu D a při redukčních dietách na pestrost stravy.

### h) Transplantace jater a tenkého střeva

Transplantace jater je spojena s rizikem rozvoje metabolické kostní nemoci v časném posttransplantačním období (v prvních 3–6 měsících). Až 35 % pacientů utrpí v prvním roce po transplantaci jater frakturu.<sup>(86,90)</sup>

**Vliv na kost:** patogeneze není beze zbytku objasněna. Glukokortikosteroidy a další imunosupresní léčbou je možno kostní změny vysvětlit jen zčásti. Po prvním roce se kostní denzita začne zlepšovat a riziko fraktur klesá. Transplantace tenkého střeva se častěji provádí současně s transplantací jater (výsledky a prognóza jsou lepší ve srovnání s transplantací pouze tenkého střeva). Příčiny kostních poruch jsou dány transplantací jater, imunosupresní léčbou a dlouhodobou totální parenterální výživou.

**Výživa:** stejná opatření jako při medikaci glukokortikosteroidů, které asi hrají hlavní roli v patogenezi osteoporózy.


**ch) Malabsorpce, malnutrice**

Při malabsorpci a malnutrici dochází k deficitu veškerých živin<sup>(91,92,93)</sup> – jak bílkovin, esenciálních mastných kyselin, tak Ca, vitamínu D a ostatních mikronutrientů. Jak již bylo uvedeno, podílí se na většině gastroenterologických onemocnění. Hlavními příčinami malnutrice jsou celiakie, Crohnova choroba, chronická pankreatitida, stavy po resekci tenkého střeva, mukoviscidóza, cystická fibróza a disacharidázový deficit. Mezi raritní formy malnutrice můžeme zařadit choroby jako tropická sprue, kolagenní kolitida, Whippleova choroba, parazitární onemocnění, eosinofilní enteritis.

**Vliv na kost:** je komplexní.

**Léčba:** spočívá hlavně v úpravě stravy s dostatečnou dávkou suplementace Ca a vitamínu D a léčba základního onemocnění (dietní režim, pankreatická substituce...).

Tabulka č. 5: Substitute u jednotlivých typů sekundární osteoporózy

	<b>kalcium (mg/d)</b>	<b>vitamín D (IU/d)</b>	<b>ostatní</b>	<b>DXA</b>
<b>GK – glukokortikoidy</b>	1 200–1 500	800	vitamín K2	na počátku léčby a po půl roce
<b>IBD</b>	1 000–1 500	400–800	Zn, Se, vitamín A	vysoká aktivita
<b>(idiopatické střevní záněty)</b>		kyselina listová, Se, Zn, vitamín B12, omega 3 MK	GK déle než 3 měsíce BMI < 29 věk > 70 let	
<b>Celiakie</b>	1 000 prvního 1/2 roku	1 600 prvního 1/2 roku	Se, Zn, vitamín A, kyselina listová, omega 3 MK	dospělí na počátku a po roce léčby
<b>Laktózová intolerance</b>	500–1 000	ne	ne	není doporučení
<b>Hepatopatie chronické</b> 	1 000 – 1 200	800	omega 3 MK, vitamín K2	cirhóza, věk > 50 let, fraktura, 2 rizikové faktory
<b>Resekce žaludku</b>	1 000 – 1 500	400 – 800	Fe	po 10 letech, po fraktuře, postmenopauzální ženy, achlorhydrie
<b>Bariatrické operace</b>	1 200 – 1 500	400 – 800	Fe, vitamín B 12, kyselina listová	resekční výkony po 1/2 roce
<b>Transplantace</b>	1 200 – 1 500	800	ne	před a půl roku po transplantaci
<b>Malnutrice</b>	1 000 – 1 500	800 – 1 600	dle typu onemocnění	dle typu onemocnění

### 3.5 Vliv výživy – základní principy

Výživa nám slouží nejen k základnímu hrazení energie, ale rozhodující je její kvalita pro další metabolické procesy a následně vliv na kost. Základními položkami výživy, které ovlivňují kvalitu kosti jsou dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Dále pak vyvážený příjem bílkovin, vitamínů a stopových prvků. Tyto opatření platí všeobecně u všech typů osteoporózy. Zvláště u sekundární osteoporózy, kdy je nutno přihlídnout k typu onemocnění.

**Vápník (Ca):** je základní stavební jednotkou kosti a jeho denní příjem by měl být kolem 1000–1500 mg/dle věku.<sup>(94,95)</sup> Účinnost absorpce Ca je u dětí 75 %, v dospělosti 30–50 %, dále klesá s věkem. V běžné potravě bez konzumace mléka a mléčných výrobků je asi 500 mg Ca/d. Příjem mléčných produktů v dospělosti je výrazně individuální a hlavně opomíjený. S věkem narůstá laktózová intolerance, která se podílí na nízkém příjmu Ca. Vstřebávání Ca je závislé na třech faktorech. 1. Potřebě organismu, která je kontrolována parathormonem přes hladinu Ca v plazmě. Pak dostatečným příjmem vitamínu D, který aktivuje vstřebávání Ca tenkou kličkou. 2. Velikostí dávky, jak v živočišné, rostlinné potravě, tak ve formě suplementace. 3. Kofaktory, které snižují nebo zvyšují vstřebávání kalcia.

Dostupnost z potravin je velice různá. Z mléčných produktů je dostupnost vápníku asi 32%. Z jednoho hrnku mléka, jednoho jogurtu nebo 40g sýru se nám do organismu vstřebá asi 96 mg Ca. Dostupnost Ca z některých rostlin je výrazně vyšší – z kapusty a čínské zeli je to až 56%. Naopak z květáku a špenátu jen 6–7%. Proto pro vstřebání dostatečné dávky Ca je třeba několikanásobný objem zeleniny oproti běžné porci mléka. Zelenina je ale důležitou součástí stravy pro bohatý příjem vitamínu K a bioflavonoidů. Vstřebávání Ca tenkou kličkou snižují: inhibitory protonové pumpy, které dělají achlorhydrii žaludku a tím brání přeměně na vstřebatelné formy Ca. Dále jsou to bisfosfonáty a fluoridy, které se nemají dávat současně s Ca pro tvorbu nevstřebatelných komplexů ve střevě. Vstřebávání Ca tenkou kličkou naopak zvyšuje laktóza v mléce. Stavby po resekcích žaludku a tenkého střeva, zánětlivé onemocnění střeva jako Crohnova choroba a ulcerózní kolitida snižují dostupnost Ca. Stejně jako velký příjem alkoholu a více jak 3 šálky kávy denně, potraviny s kyselinou šťavelovou, fosfáty a kyselinou fytinovou (špenát, rebarbora, produkty z otrub), které také snižují vstřebávání Ca. Vstřebávání Ca zlepšuje dostatek HCl v žaludku, dostatečná hladina vitamínu D, laktóza v potravě a správný poměr Ca/P ve stravě.

**Vitamín D:** má zásadní význam pro vstřebávání Ca v tenké kličce střeva aktivním transportem. Adekvátní absorpce vápníku zabraňuje rozvoji sekundárního hyperparathyreoidismu a snižuje kostní resorpci. Pro dosažení optimální hladiny vitamínu D je podstatná expozice slunečním osvitem, protože vitamín D se vytváří hlavně kůží (80–90 %). Proto se doporučuje v našem zeměpisném pásmu pobyt na slunci po dobu dvou osvitových jednotek (30 minut) týdně. V období podzimu, zimy a jara je v našem zeměpisném pásmu prokázána nízká hladina vitamínu D u většiny lidí. U populace staršího věku je pobyt na slunci z různých důvodů omezen (domovy důchodců, zhoršená mobilita

až imobilita, léčebny dlouhodobě nemocných...), proto i přirozená tvorba vitamínu D je výrazně omezena. Z těchto důvodů se doporučuje suplementace v době v zimních měsících (400–800 IU/d), což je rovno 2 kapkám Vigantolu denně, nebo 15 kapkám jednou týdně. Suplementace vitamínu D snižuje riziko pádů i zlomenin a zlepšuje funkci dolních končetin u starší populace. V popředí výzkumu jsou nyní i extraskeletální účinky vitamínu D jako jsou prokázána redukce incidence nádorů, snížení prevalence i závažnosti autoimunitních onemocnění (roztroušená sklerosa, artritidy, juvenilní diabetes mellitus), neuroprotektivní efekt – snižuje riziko neurodegenerativních onemocnění, snižuje krevní tlak. Základním zdrojem vitamínu D z potravy, které tvoří asi 10–20 % dostupného vitamínu D, jsou hlavně tučné ryby a mořské produkty. V současné době je to i fortifikace stravy (mléko, máslo...).(96,97,98)

**Bílkoviny:** je třeba si uvědomit, že kostní matrix je tvořena bílkovinami jako osteokalcin a kolagen. V poslední době se zkoumá vliv diety na vnitřní prostředí v přímé souvislosti na příjmu bílkovin a vyšším podílu živočišných bílkovin na úkor rostlinných. Vychází se z teorie acidifikace stravy,<sup>(99)</sup> kdy se podle PRAL (Potencial Renal Acid Load) potraviny dělí na kyselé – maso, cukr, tvrdé sýry a ryby, neutrální – obiloviny, zrní, rýže, mléko a zásadité – ovoce a zelenina. Je prokázáno že bílkoviny zvyšují endogenní produkci kyselin. Naopak rostlinná strava obsahuje soli kalia s anionty organických kyselin (po požití se metabolizuje na bikarbonát, a tedy alkalizuje vnitřní prostředí). Zvýšená endogenní produkce kyselin (nadbytek masa a bílkovin) pak vede k chronické mírné metabolické acidóze. K úpravě pH je pak nutno pufrů, které se uvolňují z kostí jako alkalické soli kalcia. Takže dlouhodobý nadbytek bílkovin ve stravě postupně odvápnuje kosti výše uvedeným mechanismem. Proto množství bílkoviny ve stravě je vhodné omezovat ve prospěch zeleniny. Platí staré pravidlo ani moc, ani málo, ale střídavě. Nedostatek bílkovin má vliv až ve formě malnutrice, jak na vrcholovou kostní hmotu, tak na udržování kostní hmoty v dospělosti. Takový nedostatek se v naší populaci týká jen závažných onemocnění.

**Tuky:** v této oblasti je kladen důraz na omega 3 a 6 mastné kyseliny.<sup>(100)</sup> Je prokázán pozitivní vliv omega 3 mastných kyselin na kost pro protizánětlivý vliv, snížení kostní resorpce, usnadnění resorpce kalcia ve střevě, zvýšení ukládání Ca do kostí, a zvýšení kostního kolagenu. Omega 3 mastné kyseliny jsou obsaženy hlavně v rybím tuku a některých rostlinných olejích (olivový, řepkový, lněný).

**Ovoce a zelenina:** dlouhodobě je znám alkalizující vliv na homeostázu vnitřního prostředí v organismu. Rostlinná strava obsahuje soli kalia s anionty organických kyselin (které se po požití metabolizují na bikarbonáty), a tak alkalizují vnitřní prostředí. Po tisíciletí jedlo lidstvo dietu chudší na Na a bohatší na soli kalia, zatímco dnes přijímáme hojně acidifikující NaCl, zatímco soli K v živočišných produktech a obilovinách téměř nejsou. Nelze opomenout, že ovoce a zelenina obsahuje celé spektrum vitamínů a minerálů, antioxidantů a mnoho dalších bioaktivních substancí.<sup>(101)</sup>

**Vitamíny a stopové prvky:** podle významu vlivu na kostní metabolismus jsou to hlavně vitamín K a některé další prvky.<sup>(101,102)</sup> Vitamín K 1 má pozitivní vliv na tvorbu osteokalcinu, má úlohu při indukci osteoblastů, inhibici tvorby osteoklastů. Jeho deficit vede k poklesu BMD a zvýšení rizika fraktur. Vitamín K1 (fylochinon) obsahuje hlavně listová zelenina, olivový olej, sýry, játra, sójové boby, obilné klíčky, brokolice, květák, zelený čaj...

**Vitamín K2** řadíme do větší skupiny vitamínu K. Již léta jsou známy účinky vitamínu K1 (fylochinon) jako zásadního vitamínu nutného pro správnou funkci krevní koagulace. Vitamín K1 se vyskytuje hlavně v potravinách rostlinného původu. Naopak vitamín K2 (menachinon, MK-n) je tvořen různými druhy bakterií a aktinomycetami v lidském těle tenkém a tlustém střevě. Nejdostupnějším zdrojem vitamínu K2 (MK-7) jsou ale sojové boby Natto, tradiční potravina v Japonsku. Jsou fermentované bakterií *Bacillus subtilis*. V játrech je vitamín K2 uložen v 90 % ve formě menachinonů a to ve formě MK 7-12. Základním efektem vitamínu K je karboxylace vázané glutamové skupiny na karboxyglutamovou, díky níž mohou příslušné proteiny být aktivní a vázat vápenaté ionty a fosfolipidy. Proteiny, které jsou aktivovány vitamínem K jsou osteokalcin, matrix-Gla-protein, koagulační faktory a mnoho dalších.<sup>(102)</sup>

Rozdíl mezi vitamínem K1 a K2 je hlavně v délce postranního řetězce, který určuje jeho biodostupnost a poločas aktivity, dále dostupnost do extrahepatálních tkání a tam aktivaci dalších proteinů. Biodostupnost K2 (MK-7) je 6–8x vyšší než u K1 a poločas účinku je až 3 dny, oproti 4 hodinám u vitamínu K1. Zjištěná a vyzkoušená terapeutická dávka vitamínu K2 (MK-7) je 45 µg/d, která se jeví jako plně bezpečná a dostatečná k zajištění plného efektu. Cílovými tkáněmi vitamínu K2 jsou kosti, cévy a játra. Vitamín K2 má stejný účinek na koagulaci krevní jako vitamín K1. Aktivuje faktory II, VII, IX a X, dále protein S a C.

Vliv na kost je přes osteokalcin, který se nachází v kostech a dentinu, je **secernován** osteoblasty a hraje zásadní roli v mineralizaci kosti. Aktivovaný osteokalcin (karboxylovaný) aktivně vychytává Ca z cirkulace a ukládá jej do kostní matrix. Dle již provedených velkých studií u pacientů s osteoporózou, po suplementaci vitamínu K2 s Ca a vitamínem D, dochází jednoznačně k nárůstu kostní hmoty, snížení rizika fraktur a u dětí a dospívajících k dosažení vyššího kostního maxima v dospělosti.<sup>(102)</sup>

Dále je prokázán mírný pozitivní vliv vitamínu B6, 12, vitamínu A, pozitivní vliv dostatku magnesia, stopových prvků zinku a selenu, mědi, manganu a boru. Nejnověji se zkoumá stopový prvek stroncium, který se přirozeně vyskytuje ve vodě, v půdě (0,01–0,45 mmol/l) a některých potravinách (0,023–0,046 mmol/l). Prokazuje se jeho osteoblastický a antiresorpční efekt. Má komplexní efekt na krystaly apatitu a také afinitu k dentální tkáni. Všeobecné zdroje stroncia jsou koření, mořské potraviny, celozrnné pečivo, kořenová a listová zelenina, luštěniny.<sup>(94)</sup>



**Racionální strava:** pokud shrneme výše uvedené informace, dostaneme se ke složení racionální stravy doporučené WHO.<sup>(94)</sup> Tato strava by měla obsahovat asi 15 % proteinů s převahou rybího a bílého masa. Obsah celkového poměru tuků je 30–40 %, s upřednostněním tuků z nenasycených mastných kyselin. Jsou to rostlinné oleje jako olivový, řepkový, lněný a také ořechy. Z živočišných tuků pak tučné ryby pro vysoký obsah omega 3 mastných kyselin. Polysacharidy by měly tvořit převahu stravy, a to 45–55 %. Zejména ve formě zeleniny, ovoce, luštěnin, vlákniny s nízkým glykemickým indexem (rýže, tuhé těstoviny, brambory).

## 4. VLASTNÍ PRÁCE

### 4.1 Úvod

Podle kritérií Světové zdravotnické organizace pro screening jakékoliv choroby by měly být splněny tyto předpoklady: 1) choroba je léčitelná a neléčení má závažné důsledky; 2) úvodní metoda má být jednoduchá, levná a přijatelná pro probanda i poskytovatele; 3) pokud jde o metodu nepřímou, má vykazovat málo falešně, pozitivních výsledků.<sup>(66)</sup> Celkový počet celiaků v Evropě se odhaduje asi na 3 miliony.<sup>(10)</sup> Kvalifikovaný odhad prevalence celiakiální sprue (CS) v ČR je na podkladě publikovaných studií 1:200–250 (0,4–0,5 %), což odpovídá celkovému počtu 40 000–50 000 celiaků. V současnosti je však diagnostikováno pouze 10–15 % z celkového počtu nemocných. Celiakie se tedy diagnostikuje v ČR nedostatečně a pozdě z mnoha důvodů. Příčinou je malá povědomost o atypických formách celiakie v medicínské veřejnosti, ale také změna fenotypu celiakie s častějšími atypickými (mimostřevními) projevy.<sup>(12,13)</sup> Jeden z atypických projevů je osteoporóza, na kterou jsme se v našem souboru zaměřili.<sup>(15)</sup> Screening celiakie by se měl provádět u rizikových osob, rizikových chorob (tabulka 4) a podezřelých symptomů u autoimunitních chorob asociovaných s celiakií (tabulka 3). Rizikové osoby jsou především rodinní příslušníci 1. stupně (děti, sourozenci, rodiče), zejména v přítomnosti podezřelých symptomů či autoimunitních onemocnění. Pokud je první výsledek sérologického vyšetření negativní, pak je doporučeno opakovat sérologické vyšetření v průběhu 2–3 let. Rizikové choroby jsou anémie, většinou sideropenická, dermatitis herpetiformis (Duhring), již zmíněná osteoporóza, pak infertilita a poruchy menstruace a neuropsychické abnormality s polyneuropatií či ataxií a také deprese a poruchy chování. Autoimunitní choroby se vyskytují u celiaků 10–30krát častěji než u ostatní populace, pak příznaky mohou být překryty přidruženou chorobou. Rozpoznání celiakie a zahájení dietního opatření může zlepšit i stav autoimunitní choroby. Podezřelé symptomy jsou anémie, úbytek tělesné hmotnosti a průjem (3 a více řídkých stolic denně). Jsou považovány za vysoce rizikové s doporučením vyšetření biopsií.

Tabulka č. 3:

<b>Přidružené autoimunitní choroby</b>
1. diabetes mellitus 1. typu (CS má současně 3–8 % diabetiků)
2. autoimunitní thyreoiditida (CS u více jak 10 % nemocných)
3. autoimunitní hepatitida
4. systémový lupus erythematodes
5. primární sklerozující cholangitida
6. primární biliární cirhóza
7. Sjögrenův syndrom
8. choroby pojiva
9. IgA nefropatie

Tabulka č. 4:

<b>Rizikové osoby a choroby (% udávají výskyt celiakie)</b>
1. příbuzní 1. stupně (event. 2. stupně) celiaků: (8–20 %)
2. dermatitis herpetiformis (Duhring): (80 %)
3. anémie většinou sideropenická: (symptomatická 10–15 %, asymptomatická 3–6 %)
4. osteoporóza: (3,5 %)
5. neuropsychické abnormality: neurologické abnormality se vyskytují u 12% celiaků CS se může manifestovat jako polyneuropatie a ataxie a může být jediným příznakem Deprese a poruchy chování jsou při CS mnohem častější než v ostatní populaci (31 vs. 7 % a 28 vs. 3 %)
6. Infertilita a poruchy reprodukce: pozdní menarche a amenorhea jsou časté. Infertilita může být jediným příznakem CS. Spontánní a opakované potraty jsou častější u neléčených žen, ligospermie a impotence u neléčených mužů.
7. syndrom dráždivého střeva s průjmem jako vedoucím příznakem je manifestací CS v 1%

## 4.2 Cíl studie

Cílem naší studie bylo ověřit předpoklad, že prevalence celiakie ve skupině pacientů léčených pro osteoporózu a osteopenii je vyšší než prevalence v běžné populaci 1:200–250 (0,4–0,5 %).

## 4.3 Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti ze dvou osteologických pracovišť (Zlín a Ostrava – Osteologická centra Mediekos Labor, s.r.o.). Zařazení pacienti již byli léčeni pro osteoporózu nebo osteopenii, nebo byli nově vyšetřeni denzitometricky s nově zavedenou léčbou. Screening byl prováděn od 6/2006 do 9/2010. Vyřazení byli pacienti s již známou celiakií. Do studie byli zařazeni jen pacienti s verifikovanou osteoporózou a osteopenií denzitometricky dle kritérií WHO na denzitometru Lunar (GE). Pacienti podepsali informovaný souhlas o screeningu. Pacienti sérologicky pozitivní byli vyšetřeni v gastroenterologické ambulanci Mediekos Labor Zlín a Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice Ostrava. Zde bylo provedeno klinické vyšetření dle protokolu se změřením hmotnosti, výšky, zhodnocením typických příznaků celiakie, atypických příznaků, asociovaných autoimunních chorob, byla odebrána anamnéza na medikaci steroidů a na toleranci mléka.

**Sérologické vyšetření celiakie:** všem bylo provedeno sérologické vyšetření na tkáňovou transglutaminázu (AtTGA) ve třídě IgA metodou ELISA v laboratoři P&R Lab Nový Jičín. Laboratorní hodnoty tkáňové transglutaminázy v IgA i IgG mělo rozmezí negativní od 0,0 do 0,8 U/ml, pozitivní v rozmezí  $> 5$  U/ml. Stanovení bylo prováděno metodou ELISA. Pro EMA stanované pomocí nepřímé imunofluorescence bylo rozmezí negativní, hraniční, slabě pozitivní, pozitivní, silně pozitivní. Antigliadinové protilátky se hodnotily jako negativní v rozmezí 0–0,89, hraniční 0,9–1,0 a pozitivní  $> 1,0$  IP (index positivity).

**Endoskopické vyšetření:** pacientům s pozitivitou protilátek AtTGA bylo navrženo dovyšetření endoskopické s provedením odběru biopsie z duodena pod Vaterskou papilou (4–6 vzorků). Endoskopické dovyšetření bylo prováděno jedním endoskopistou a to na pracovišti gastroenterologické ambulance Mediekos Labor, s.r.o. Zlín a endoskopickém pracovišti Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice a.s. Ostrava. Bioptické vzorky byl hodnoceny na patologii Onkologického centra Nový Jičín a patologii Mediekos Labor Zlín, dle doporučené Marschovy klasifikace. Metodika diagnostiky celiakie byla převzata ze směrnice Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hematologii a výživu (ESPGHAN), revidované v roce 1990 s následujícími kritérii: **1.** anamnéza a klinické příznaky kompatibilní s CS. **2.** pozitivní sérologické testování markerů na celiakii. **3.** biopsie – histologie s kompatibilním nálezem s CS. **4.** zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu. **5.** vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy. **6.** jde o probanda staršího 2 let. Gastrofibroskopie byla prováděna na video přístrojích GFS N180 a 160 od firmy Olympus.

**Diagnostika osteoporózy a osteopenie denzitometricky:** je založena na hodnocení kostní minerální denzity (BMD) pomocí dvouenergiové absorpciometrie (DXA) s rozdělením do 3 skupin. Normální BMD: je definována jako T-skóre v rozsahu hodnot nižších než +2,5 a vyšších než -1,0 SD. Osteopenie: je definována jako T-skóre v rozmezí -1,0 až -2,5 SD včetně. Osteoporóza: je definována jako T-skóre nižší než -2,5 SD.<sup>(52,53)</sup> Denzitometrické vyšetření (DXA) bylo provedeno na přístroji Lunar Encore od firmy GE. Vyšetření bylo provedeno standardním způsobem v oblasti bederní páteře (DXA-L) a v oblasti krčku femuru (DXA-F) a vyjádřeno pomocí T-skóre. Jedna pozitivní hodnota ze dvou vyšetřených míst udávala pozitivitu osteopenie či osteoporózy.

**Sérologické markery na kostní metabolismus.** Byly provedeny sérologické hladiny parathormonu, osteokalcinu a CTx-beta. Parathormon (PTH) byl stanoven v referenčním rozmezí 15,0–68,3 pg/ml. Referenční meze osteokalcinu u žen ve věku od 15–50 let byly 9,5–47,3 µg/l, u žen ve věku 50–99 let pak 4,9–30,5 µg/l a u mužů ve věku 15–99 let v rozmezí 8,8–37,6 µg/l. Cross Laps (CTx-beta) tedy C-terminálního telopeptidu je degradační produkt kolagenu typu I, je markerem kostní resorpce a slouží k posouzení jejího stupně. Referenční rozmezí u žen ve věku 15–50 let je 0,166–0,476 µg/l, ve věku 50–99 let pak 0,251–0,760 µg/l. U mužů ve věku 15–99 let je to 0,142–0,522 µg/l. Parathormon, osteokalcin s CTx byly stanoveny metodou CLIA (chemiluminiscenční imunoanalýzou) na přístroji Cobas 4000 od firmy Roche.

**Hladina vitamínu D, Ca a P.** Referenční meze pro vitamín D (25OH) jsou pro ženy ve věku 0–99 let v rozmezí 23,5–147,7 nmol/l. U mužů ve věku 0–99 let v rozmezí 23,5–131,0 nmol/l. Referenční rozmezí vápníku (Ca) bylo pro obě pohlaví ve věku 12–99 let v rozmezí 2,10–2,60 mmol/l. Referenční rozmezí fosforu (P) je pro obě pohlaví ve věkové skupině 15–99 let v rozmezí 0,7–1,6 mmol/l. Vyšetření bylo prováděno na analyzátoru Architect 8200 od firmy Abbott.

**Genetické vyšetření.** Dále bylo provedeno genetické dovyšetření HLA DQ2 a DQ8 a genetika na laktózovou intoleranci LCT: C/T-13910 a G/A-22018. Izolace DNA přístrojem Biorobot M48. Výsledek stanoven metodou PCR s detekcí na agarózovém gelu u celiakie, u laktózové intolerance metodou PCR s detekcí na stripech. Výsledkem byla pozitivita – přítomnost, nebo negativita – nepřítomnost genu. Vyšetření bylo provedeno na přístroji Termoscicler.

**Celková hladina IgA.** Hladina byla vyšetřena metodou turbidimetrie a věková referenční hodnota na 18 let byla 0,9–4,00 g/l.

**Celková hladina IgE.** Hodnota celkové hladiny IgE byla stanovena metodou CLIA, s rozmezím referenčních hodnot pro věk více jak 9 let s normou 1–87 kIU/l.

**Specifické IgE – proti mléčné bílkovině – anti milk.** Hladiny byly hodnoceny jako velmi vysoká v rozmezí > 100 kU/l, velmi vysoká v rozmezí 50–100 kU/l, vysoká 17,5–50 kU/l, vysoká 3,5–17,5 kU/l, střední 0,7–3,5, nízká 0,35–0,7, negativní < 0,35. Metoda byla CAP systém – FEIA (vysokoafinitní fluoroenzymoimunoanalýza) a RISA (Ring-Immuno-Sorbent-Assay).

**Vyšetření KO, hladiny feritinu a Fe.** Hb vyjadřuje množství hemoglobinu na 1 litr krve (g/l). Referenční rozmezí pro muže ve věku nad 15 let 135–172 g/l. Pro ženy starší 15 let je to 120–160 g/l. Metoda měření absorpční spektrofotometrie. Hladina Fe je v referenčním rozmezí pro muže od 15 do 110 let věku mezi 7,2–29,9  $\mu\text{mol/l}$ . Pro ženy ve věku 15–110 let od 6,6 do 28,0  $\mu\text{mol/l}$ . Je stanovován metodou CLIA. Jeho referenční meze jsou u žen mezi 7,4–73  $\mu\text{g/l}$  před menopauzou, po menopauze od 14–165  $\mu\text{g/l}$ . U mužů je referenční rozmezí od 38–457  $\mu\text{g/l}$ . Analýza byla prováděna na přístroji Cell-Dyne 3200.

**Vyšetření hladiny B12 a folátů.** Hladina vitamínu B12 metodou CLIA v rozmezí 191–663  $\text{pg/ml}$ . Hladina kyseliny listové byla stanovena také metodou CLIA v rozmezí 3,1–17,5  $\text{ng/ml}$ .

## 4.4 Výsledky

Sérologicky bylo na tkáňovou transglutaminázu (AtTGA) vyšetřeno celkem 2245 pacientů s osteoporózou a osteopenií. Celkově bylo ve skupině sérologicky pozitivních na AtTGA 50 pacientů (2,2 %), z toho 5 pacientů odmítlo endoskopické dovyšetření a další 2 pacienti byli vyšetřeni v této době na celiakii s pozitivou EMA při negativním AtTGA. Verifikováno histologicky bylo 45 **screenovaný** pacientů (2 %). Ve skupině jen s osteoporózou bylo sérologicky vyšetřeno 1584 pacientů a pozitivních na AtTGA bylo 34 pacientů (2,14 %), z toho 4 pacienti odmítli bioptické dovyšetření. Histologicky bylo tedy verifikováno ve skupině s osteoporózou celkem 30 pacientů (1,89 %). Ve skupině s osteopenií bylo sérologicky vyšetřeno 661 pacientů a pozitivní na AtTGA bylo celkem 16 (2,42 %) pacientů. Jedna pacientka odmítla endoskopické dovyšetření a u jedné pacientky byla verifikována celiakie dle EMA a histologie. Histologicky verifikováno bylo 15 pacientů (2,26 %). Dalších celkem 6 pacientů s celiakií, kteří byli histologicky verifikováni, nebylo do skupiny zařazeno, protože byli diagnostikováni mimo období screeningu a byli vyšetřeni pro rezistentní osteoporózu. Dalších 5 pacientů nespĺnilo kritéria aktivní a atypické celiakie dle ESPGHAN – byli zařazeni do skupiny potenciální celiakie. Pokud rozdělíme celou skupinu hranicí dle věku 55 let, od kterého se předpokládá nárůst osteoporózy, pak počet pacientů verifikovaných ve skupině > 55 let byl 25. To znamená, že prevalence celiakie ve skupině nad 55 let je pouze 1,25 %. Ve skupině pod 55 let bylo potvrzeno také 25 pozitivních pacientů. Zde je ale prevalence celiakie mnohonásobně vyšší a činí 9,62 % (tab. č. 5).

Tabulka č. 5.: Rozdělení skupiny na starší a mladší 55 let

	< 55 let	> 55 let
<b>Celiakie pozitivní</b>	25	25
<b>Osteoporóza u pozitivní celiakie</b>	11	24
<b>Osteopenie u pozitivní celiakie</b>	14	1
<b>Celková prevalence celiakie</b>	2,47 %	
<b>Prevalence celiakie</b>	9,62 %	1,25 %

## 4.5 Charakteristika souboru a diskuze

### 4.5.1 Rozdělení podle pohlaví a věku a prevalence ve skupinách

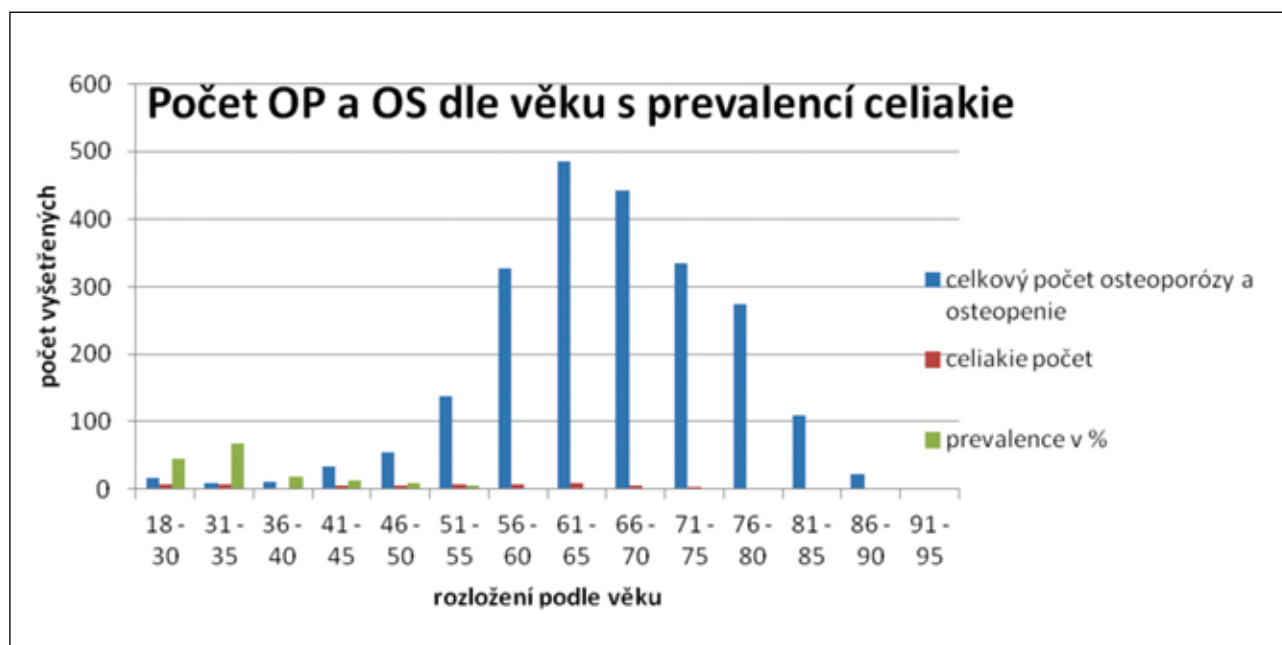
Soubor pacientů s osteoporózou a osteopenií tvořilo 2245 pacientů, z toho 2128 (95 %) žen a 117 (5 %) mužů. Celkový poměr ženy/muži byl 46 Ž/6 M, ve skupině s osteoporózou 29 Ž/6 M a ve skupině s osteopenií 17 Ž/0 M (tabulka). Průměrný věk celkové skupiny pacientů s osteoporózou, osteopenií a celiakií byl 47 let. U skupiny s osteoporózou byl průměrný věk 54 let a s osteopenií byl 40 let. Nejmladší pacientka ve sledované skupině byla s Downovým syndromem s diagnostikovanou osteoporózou ve 12 letech. Nejstarší pacientce bylo 77 let, ale odmítla endoskopické dovyšetření pro špatnou mobilitu. Průměrný věk stanovení diagnózy celiakie v celé skupině byl 51 let, ve skupině s osteoporózou to bylo 57 let a ve skupině s osteopenií 40 let.

Tabulka č. 6.: Charakteristika souboru

	Osteoporóza (n = 1584)	Osteopenie (n = 661)
ženy/muži	28/6	16/0
počet s celiakií	35	17
Průměrný věk dg. OP, OS dle DXA	54 ± 12 SD	40 ± 14 SD
Průměrný věk dg. celiakie	57 ± 12,4 SD	40 ± 12,8 SD
Prevalence dle sérologie na CS	2,14 %	2,42 %
Prevalence histolog. potvrzené CS	1,89 %	2,26 %

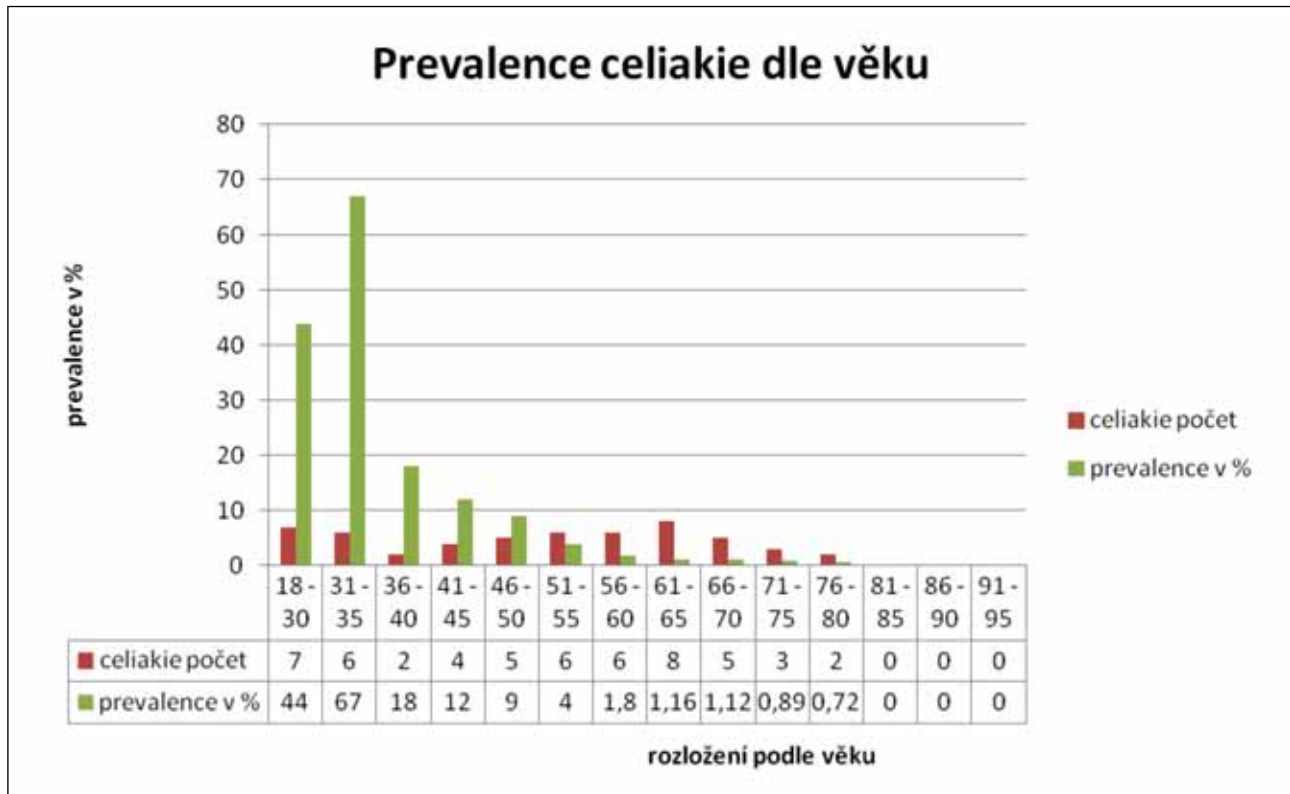
(OP – osteoporóza, OS – osteopenie, CS – celiakální sprue, DXA – denzitometrie)

Graf č. 1: Rozdělení OP a OS podle věku





Graf č. 2: Prevalence celiakie dle věku




Graf č. 3: Věk potvrzení celiakie a osteoporózy



**Diskuze:** Je pochopitelné, že ve sledované skupině pacientů byly většinou ženy. Tento trend kopíruje soubor pacientů sledovaných v osteologických ambulancích. Je tomu z několika důvodů. Kostní konstituce u mužů je robustnější, neprodělávají menopauzu jako hlavní příčinu postmenopauzální osteoporózy, androgenní postižení je u mužů mnohem pozdější, dožívají se nižšího věku a všeobecné povědomí o osteoporóze u mužů je nízké. Dle výsledků průměrného věku rozvoje osteoporózy a osteopenie v souboru vyplývá, že se metabolické kostní postižení projevuje o 10–15 let dříve než v běžné postmenopauzální populaci (graf č. 1). Pokud by jsme zařadili do souboru i 6 pacientů diagnostikovaných mimo screening, zvýšila by se prevalence celiakie z 2,2 na 2,49 %. Pokud by bylo do souboru zařazeno i dalších 6 pacientů s potenciální a latentní formou, pak by prevalence celiakie vzrostla na 2,76 %. Největším překvapením bylo rozdělení pacientů do věkové skupiny nad a pod 55 let věku. Tedy věku, kdy statisticky narůstá frekvence osteoporózy. Ve skupině pod 55 let jsme zjistili osteopenii a osteoporózu s prevalencí 9,62 %, což naznačuje že toto je hlavní cílová skupina screeningu s četností celiakie až 20krát vyšší. Při rozdělení celé skupiny dle věku je prevalence dle očekávání nejvyšší v mladších věkových skupinách (graf č. 2). Je překvapivé, že ve věkové skupině 18–30 let již dochází k rozvoji těžké metabolické osteopatie, což znamená nepoznanou celiakii v dětském věku. Co se týče efektivnosti screeningu dle věkových skupin, tak nejvyšší prevalence jsou u nejmladší skupiny do 35 let a následně klesají prevalence ke 4 % ve věkové skupině 51–55 let. Ve vyšších věkových skupinách se prevalence pohybuje již kolem 1 %, což je na hraně efektivnosti screeningu. Dalším zajímavým údajem je rozdílnost věku, kdy byla diagnostikována osteoporóza a věku diagnostiky celiakie (graf č. 3). Celiakie byla stanovena v průměru o 4 roky později, než osteopatie. Byly to hlavně pacientky, které nereagovaly na léčbu osteoporózy adekvátně věku, stavu menopauzy v úvodu započetí screeningu celiakie. Tyto pacientky již byly delší dobu vedeny v osteologické ambulanci a screening je postihl již během déletrvající léčby. V pozdějším období screeningu, kdy byly **screenovány** pacientky nově příchozí po provedení DXA, se tato latence diagnostiky celiakie vytrácí. V průměru byly pacientky po dobu 4 let léčeny na osteoporózu zbytečně a neefektivně. Základní léčebné opatření celiakie – dieta jim chybělo.

#### 4.5.2 Sérologické vyšetření celiakie

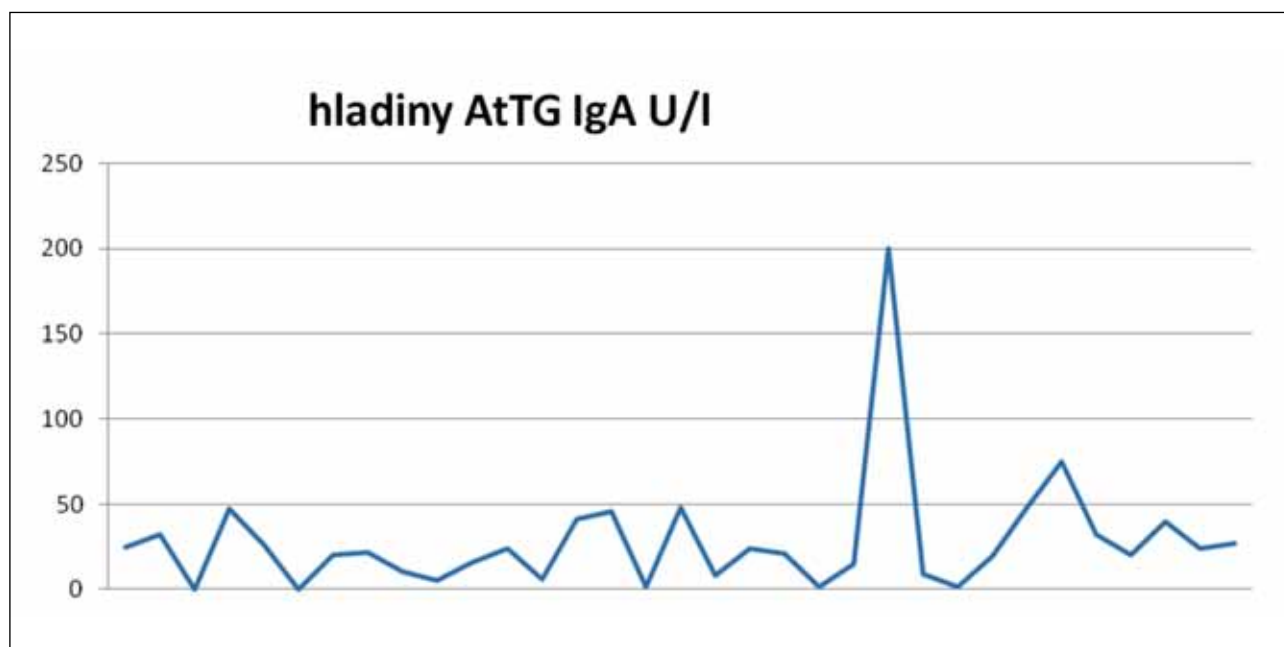
Pozitivita protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA metodou ELISA byla u 50 pacientů. Další 2 pacienti zařazení do souboru měli pozitivitu EMA a potvrzenou atrofii sliznice histologicky. Negativní EMA při jasné pozitivitě AtTGA bylo celkem 4krát. U dvou pacientů jsme prokázali selektivní imunodeficit IgA. Tito pacienti měli hraničně pozitivní AtTG ve skupině IgA ale pozitivní sérologii AtTG ve skupině IgG (tabulka , graf č. 4). Pozitivita všech třech testů (AGA, AtTGA, EMA) byla celkem u 30 pacientů (60 %). Pozitivita AtTGA a EMA bez positivity AGA byla nalezena u 14 pacientů (28 %).

Tabulka 1. Sérologické testy celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií (vlastní soubor)

AGA	AtTGA	EMA	n (%)
+	+	+	30 (60 %)
-	+	+	14 (28 %)
-	-	+	2 (4 %)
+	+	-	1 (2 %)
-	+	-	3 (6 %)

(AGA – antigliadinové protilátky, AtTGA – protilátky proti tkáňové transglutamináze IgA, EMA – endomyziální protilátky)

Graf č. 4: Hladiny tkáňové transglutaminázy (AtTGA) v souboru, pozitivní > 5 IU/l



**Diskuze:** Dosud vládla polemika o tom, zda ve skupině pacientů s osteoporózou má cenu provádět cílený screening na celiakii. Již práce Stensona<sup>(65)</sup> prokazuje prevalenci v této cílové skupině 3,4 %. K testování byla použita tkáňová transglutamináza a verifikace celiakie byla histologická. Doporučuje se kvantitativní stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTGA), které jsou vysoce senzitivní (90–98 %) i specifické (95–97 %). Vyšetření ELISA metodou je relativně levné, vhodné pro screeningové programy. Negativita prakticky vylučuje celiakii, pozitivní predikční hodnota je nižší než u EMA. Pozitivita AtTGA by měla být ověřena biopticky ze sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být AtTGA u chronických jaterních onemocnění a ledvinných onemocnění, monoklonální gamapatie a u dalších autoimunit. Antiendomyziální protilátky (EMA) vykazují senzitivitu 75–98 % a jsou vysoce specifické a **patognomické** 97–100%. Metoda je imunofluorescenční, vyšetření je dražší než AtTGA. Vyšetření je zatíženo individuální chybou, naproti tomu jsou i nízké hladiny

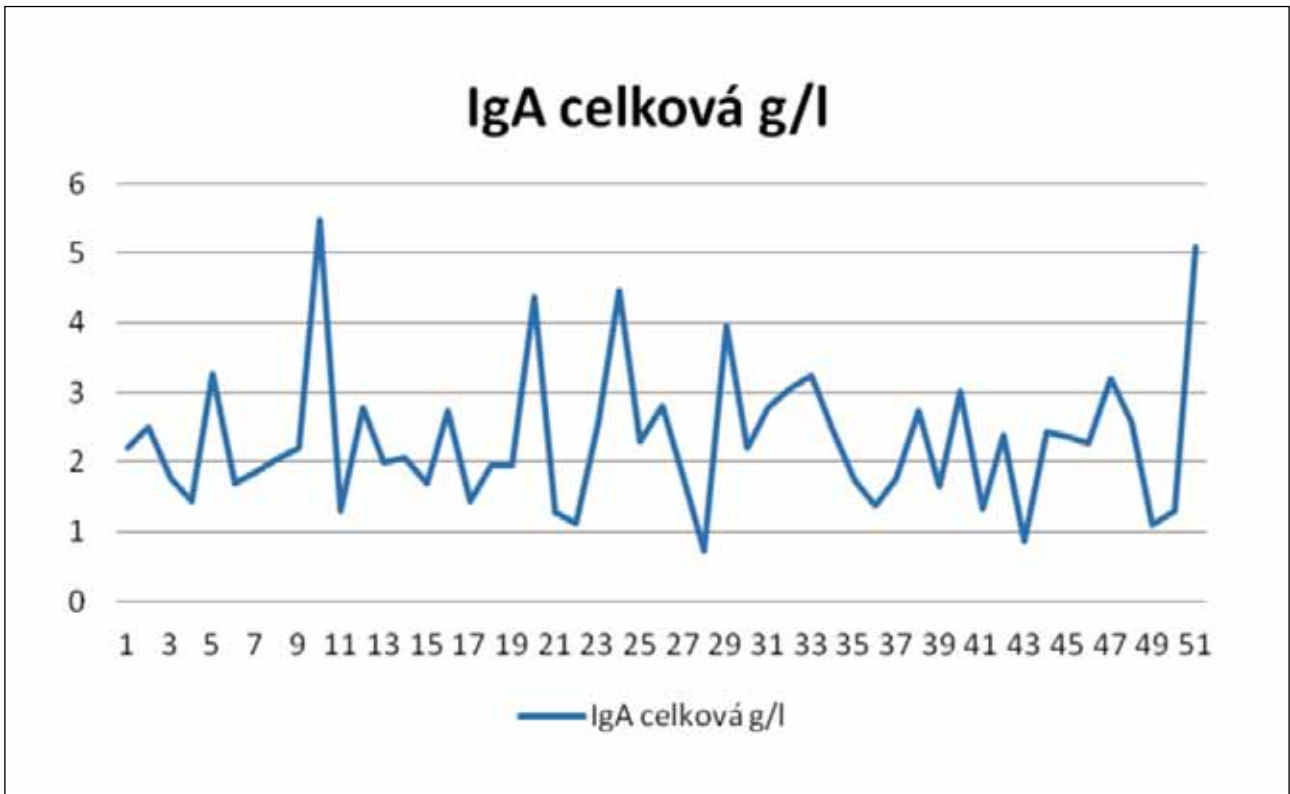
EMA specifické pro celiakii. Antigliadinové protilátky (AGA) v obou třídách IgA i IgG mají široké rozmezí hodnot senzitivity i specificity a mohou být pozitivní u mnohých jiných onemocnění. Mají nízkou pozitivní predikční hodnotu. Proto se při screeningu již nepoužívají. Tyto údaje potvrzují i náš soubor, kdy se ukázalo, že kvantitativní stanovení protilátek AtTGA byly pozitivní u **50 pacientů (98%)** pacientů. Negativní či nižší hodnota byla prokázána u pacientů s verifikovaným selektivním deficitem imunoglobulinu A (IgA). Proto se ukazuje správné, jak upozorňuje Frič,<sup>(66)</sup> provádět při screeningu u stanovení celkové hladiny IgA. Nově zavedené protilátky proti peptidu deaminovaného gliadinu (aDGP) nejsou do souboru zahrnuty, protože se začaly provádět v dostupné laboratoři až v roce 2011. Do budoucna jistě mohou vést v kombinaci s AtTGA ke zvýšení záchyty celiakie u latentních a potenciálních forem.

#### 4.5.3 Selektivní imunodeficit IgA

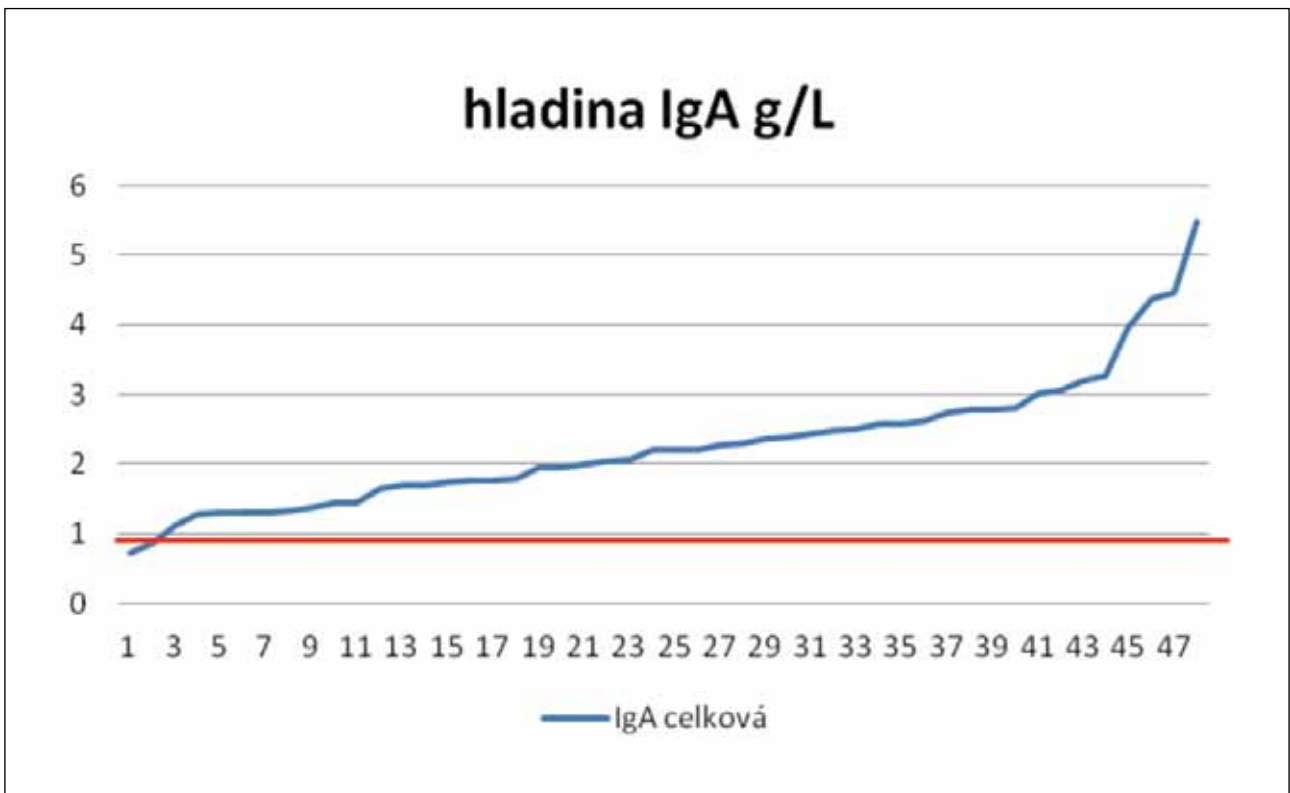
Je vhodné stanovit i celkovou hodnotu IgA, protože v populaci celiaků se vyskytuje současný selektivní deficit IgA ve 2–3 %<sup>(20)</sup>, což jsme potvrdili i v našem souboru, kdy 2 pacienti (4 %) měli nízkou hladinu celkového IgA, která splňovala kriteria selektivního deficitu (graf č. 5, 6).

**Diskuze.** Imunoglobuliny jsou glykoproteiny. Mají protilátkovou aktivitu, rozpoznávají antigeny, usnadňují jejich odstranění a neutralizují toxiny. IgA tvoří asi 15 % celkových Ig. Poločas rozpadu je 6 dní. Jsou známy dvě podtřídy. IgA je dominantní třídou imunoglobulinů slizničního imunitního systému. Deficit IgA patří mezi nejčastější imunodeficity. Časté jsou kombinované deficity IgA a IgG a IgA s T-buněčným deficitem. Lehký deficit bez odpovídající kliniky se vyskytuje v 75–80 %. Těžký deficit v 10–15 %. V našem souboru byly 2 pacientky s nízkou hladinou. Obě měly vyšetřenu hladinu již před screeninem. První byla vyšetřována pro susp. hereditární angioedém, proto byla kompletně dovyšetřena imunologicky. Klinicky měla těžký deficit s **recidivujícími** slizničními infekcemi, hlavně vaginálními. Druhá pacientka byla zároveň vyšetřována pro polyvalentní potravinovou alergii a intoleranci mnohých potravin, proto měla hladinu IgA také již provedenu před screeninem. U dalších pacientek bylo celkové IgA již prováděno v rámci screeningu. Takže je možné, že další pacientky s deficitem nebyly diagnostikovány.

Graf č. 5: Hodnoty celkové hladiny IgA



Graf č. 6: Hodnoty celkové hladiny IgA podle hladiny s cut of 0,9 g/l



#### 4.5.4 Endoskopické dovyšetření

Při screeningu z diagnostikovaných pacientů sérologicky AtTGA odmítlo endoskopické dovyšetření celkem 5 pacientů, 4 ženy, 1 muž a to z různých důvodů. Nejstarší pacientka ve věku 77 let z důvodu, že dietu stejně nebude držet, když už se dožila tak vysokého věku. Tím pádem endoskopie na postupu nic nezmění. Další pacienti odmítli endoskopii ze strachu z výkonu, ale hlavním důvodem bylo odmítnutí dietního režimu i přes poučení o možných následcích na kostní chorobu a pozdní komplikace. Všichni vyšetření pacienti měli z bioptických vzorků potvrzenou jasnou atrofií sliznice typ IIIa–c dle Marsche.

**Diskuze.** Biopsie při endoskopii stále patří ke zlatému standardu potvrzení diagnózy, jak při úvodní diagnóze, tak při pochybnostech o dodržování dietního režimu, tak k posouzení refrakterní sprue či ulcerózní kolitidy, které mají mimořádně závažnou prognózu (kapitola 1.7.3. a 1.10.). Je vhodné, aby endoskopii prováděl zkušený gastroenterolog, který je schopen posoudit v bílém světle atrofií klků sliznice, či použil nových metod k lepší vizualizaci klků (NBI, vodní imerze, barvení).


#### 4.5.5 Klinické formy celiakie

**Klasická (typická) forma:** má obraz plně rozvinuté celiakie s projevy malabsorpce, pozitivní sérologií (AtTG, EMA) i verifikovanou totální nebo subtotální atrofií sliznice v biopsii. **Subklinická (atypická) forma:** typické příznaky gastrointestinální chybí, v klinickém obraze převažují mimostřední (extraintestinální) projevy. Týká se hlavně osob s podezřelými symptomy a rizikovými chorobami. Histologicky se v biopsii nachází totální a subtotální atrofie a pozitivitu sérologických testů (AtTG, EMA). Pacienti v souboru měli atypické (mimostřední) příznaky celiakie a to metabolickou kostní chorobu. **Silentní (němá):** klinicky jsou pacienti asymptomatictí, bývá pozitivní rodinná anamnéza. Histologicky v biopsii nacházíme totální nebo subtotální atrofií, sérologicky s pozitivitou testů (AtTG, EMA). U dalších 5 pacientů jsme potvrdili latentní a potenciální celiakii. Tito pacienti nebyli zařazeni do souboru. **Latentní forma:** klinicky jsou to asymptomatictí pacienti, mají pozitivní sérologii (AtTG, EMA), ale histologicky z biopsie nacházíme jen zvýšený počet IEL (intraepiteliálních lymfocytů). Tento nález můžeme nalézt u pacientů na dietě, nebo u časných stadií ne plně vyjádřené celiakie. **Potenciální forma:** klinicky **pacient** můžeme nalézt normální sliznici, či typ I dle Marsche, nebo také zvýšený počet IEL. Sérologicky bez positivity protilátek, nebo jen pozitivní EMA. Tyto pacienty je vhodné sledovat s kontrolními sérologickými odběry za 1–2 roky, řadí se zde příbuzní pacientů s celiakií I. stupně nebo pacienti s asociovanými chorobami.


**Diskuze.** Všichni pacienti v souboru splňovali kritéria subklinické (atypické formy) celiakie, protože u nich byla přítomna metabolická kostní choroba jako extraintestinální příznak celiakie. Pokud by jsme do souboru zařadili i 5 pacientů s latentní celiakií prevalence positivity celiakie v souboru by se zvýšila na 2,76 %. V dalším sledování těchto pacientů došlo k pozitivitě sérologie AtTGA u dvou

pacientů a byli překlasifikováni do skupiny subklinické formy. Proto je vhodné tyto pacienty sérologicky testovat v odstupu 1–2 let pro možný rozvoj sérologické positivity.

#### 4.5.6 Genetické vyšetření

Genetické vyšetření bylo provedeno u 47 pacientů, zbylí pacienti odmítli podepsat informovaný souhlas. Potvrdili jsme převahu polymorfismu HLA-DQ2 (90 %) v našem souboru, odpovídající literatuře. U jednoho pacienta byla genetika negativní, přesto měl vysokou pozitivitu titru AtTGA a potvrzenou atrofii sliznice histologicky. Genetické vyšetření na laktózovou intoleranci – LCT bylo vyšetřeno jen u 35 pacientů, z toho pozitivních (homozygot a složený heterozygot) bylo 27 (83 %) vyšetřených pacientů (tabulka .


**Diskuze.** Z odběrů na genetiku HLA DQ2/DQ8 jsme potvrdili dominantní roli HLA-DQ2 v našem souboru v 90 %. Menšinový podíl byl typ HLA-DQ8 jen u 3 pacientů (6 %) což je v souladu s literárními údaji. Pouze u jednoho pacienta jsme našli souběh obou alel jak DQ2, tak DQ8 (kapitola 1.3.). Překvapením byl jeden pacient s negativní genetikou obou alel, přesto vysoce pozitivním nálezem v protilátkách AtTGA a atrofií sliznice duodena. S tímto nálezem jsme se setkali poprvé. V literatuře je popisována i jiná predispozice k rozvoji celiakie v non HLA genech, která ale tvoří predispozici k rozvoji celiakie jen ve 3–4 % populace celiaků. Testování HLA-DQ2 a DQ8 se rutinně nedoporučuje, pro jasnou vazbu na toto onemocnění. V současné době se zvažuje testovat genetiku na celiakii jen u potenciálních pacientů s vysoce rizikových skupin jako jsou nejbližší příbuzní, pacienti s Downovým syndromem a/nebo pacienti s autoimunitními onemocněními. Sérologické vyšetření jednou za život u rizikových pacientů by mohlo být nedostatečné, proto je ke zvážení v prvním kroku provést genetické vyšetření HLA-DQ2/DQ8 a následně průběžně testovat tyto pacienty sérologicky. Testy na HLA geny II. třídy DQ2/DQ8 jsou komerčně běžně dostupné a tento genotyp je považován za nezbytný k rozvoji CD. Naopak absence obou typů HLA má negativní prediktivní hodnotu více jak 99 % a prakticky vylučuje diagnózu celiakie<sup>(7)</sup>. Genetické testování pro primární laktózovou intoleranci není běžné a u většiny pacientů stačí klinický test s vypitím 3 del mléka. Pokud požití mléka vyvolá zažívací obtíže do 30 minut, je vysoká pravděpodobnost přítomnosti laktózové intolerance. Navíc pacienti s celiakií mají všichni sekundární laktózovou intoleranci v prvních několika měsících do úplného odhojení klků a jejich enzymatické výbavy v kartáčkovém lemu sliznice duodena a jejunu. Naši pacienti byli testováni z důvodu jiného. Mléko je totiž nejdostupnějším zdrojem kalcia v potravě a proto tolerance mléčných výrobků se správným poučením o dietním opatření při laktózové intoleranci je v osteologické prevenci a léčbě zásadní. Tvrdé a měkké sýry společně s máslem totiž již obsahují jen stopy laktózy a proto nevyvolávají dyspeptické obtíže. V našem souboru testovaných 35 pacientů bylo geneticky pozitivních na LCT 27 pacientů (83 %). To bylo pro nás překvapením. V běžné populaci je totiž prevalence laktózové intolerance v ČR jen 20 %.

Tabulka  Genetické testování pacientů s celiakií v souboru

	osteoporóza	osteopenie	průměr celkem
HLA-DQ2	30	12	42 (90 %)
HLA-DQ8	2	1	3 (6 %)
HLA-DQ2/DQ8	1	-	1 (2 %)
HLA negativní	1	-	1 (2 %)
LCT homozygot	11	3	14 (40 %)
LCT heterozygot	11	4	15 (43 %)
LCT negativní	4	2	6 (17 %)

(LCT – polymorfismus genu pro laktózovou intoleranci)

#### 4.5.7 Asociované choroby

Z asociovaných chorob (tabulka ) byla nejčastější autoimunní thyreoiditida u 13 pacientů (26 %). Další nejčetnější chorobou byla Basedowova hyperthyreóza u 2 pacientů (4 %) a selektivní imunodeficit IgA u 2 pacientů (4 %). Podobně jsme potvrdili vysokou prevalenci herpetiformní dermatitidy ve sledovaném souboru (14 %).

**Diskuze.** Je znám výskyt autoimunitních onemocnění štítné žlázy u pacientů s celiakií. Hypotyreóza je častější, než hypertyreóza. Je zjištěno, že 0,2–0,5 % osob s autoimunitní thyreoiditou se dočká během života rozvoje celiakie. Naopak 10–20 % osob s celiakií má diagnostikováno autoimunitní thyreoiditu a její klinický průběh se nezdá být ovlivněn bezlepkovou dietou. U pacientů s celiakií byly diagnostikovány pozitivní protilátky proti štítné žláze až u 23 %. Následně u 12 % byla diagnostikována subklinická hypotyreóza dle hladiny (TSH) thyreostimulačního hormonu. U těchto pacientů se subklinickou hypothyreózou se ale hypotyreóza vyvinula jen u 25 % pacientů. U zbývajících částí se upravila. To naznačuje, že léčba bezlepkovou dietou mění průběh autoimunitní thyreoidity u pacientů s celiakií. Nově se předpokládá, že herpetiformní dermatitidu můžeme pokládat za zvláštní formu celiakie. Po průkazu příznivého efektu bezlepkové diety nejen na střevní, ale i kožní změny začala být předpokládána určitá souvislost a užíván název preceliakie, kožní celiakie aj. Obě formy, celiakální sprue (CS) i dermatitis herpetiformis (DH), jsou na sobě zcela nezávislé, mohou se vyskytnout i současně a mají kvalitativně shodné laboratorní, histologické i funkční odchylky. Významná a dosud nevysvětlená je skutečnost, že výskyt DH se v posledních letech zřetelně zvyšuje a posunuje se do stále nižších věkových skupin. Z ostatních autoimunitních onemocnění jsme zaznamenali v našem souboru jeden případ autoimunní hepatitidy a jeden případ idiopatické trombocytopenie. Z dalších asociovaných chorob pak byla potvrzena celiakie u pacientky s Downovým syndromem. Tato byla také nejmladší pacientka s osteoporózou v našem souboru. Tyto výsledky potvrzují literární údaje o vyšší prevalenci autoimunitních onemocnění u pacientů s celiakií, která je 10–30krát vyšší.



Tabulka 7 Asociované choroby u pacientů v souboru

Asociované onemocnění	osteoporóza	osteopenie	celkem
DM I typu	0	0	0
autoimunní thyreoiditida	6	7	13
Basedowova struma	2	0	2
autoimunní hepatitida	1	0	1
autoimunní atrofická gastritida	1	0	1
autoimunní krevní onemocnění	1	0	1
PSC, PBC	0	0	0
IBD	0	0	0
Sjogrenův syndrom	1	0	1
Adisonova choroba	0	0	0
Ig A deficit	0	2	2
Downův syndrom	1	0	1
Turnerův syndrom	0	0	0


(DM – diabetes mellitus, PSC – primární sklerotizující cholangitida, PBC – primární biliární cirhóza, IBD – nespecifické střevní záněty)

#### 4.5.8 Typické a atypické příznaky

Z nejčastějších zažívacích příznaků v souboru byla břišní distenze u 13 osob (22 %). Z atypických (mimostřevních) příznaků byla nejčastější hypokalcemie a hypovitaminóza vitamínu D u 19 pacientů (38 %), pak hypovitaminóza kyseliny listové u 14 pacientů (28 %) a anémie u 10 osob (20 %), (tabulka 8).

Tabulka 8 Typické příznaky celiakie u pacientů v souboru

Typické příznaky	osteoporóza	osteopenie	Celkem
břišní distenze	7	4	11 (22 %)
chron. průjem	1	3	4 (8 %)
anorexie	3	1	4 (8 %)
opožděný růst	0	1	1 (2 %)
váhový úbytek	0	1	1 (2 %)

Tabulka  Atypické (mimostřevní) příznaky u pacientů v souboru

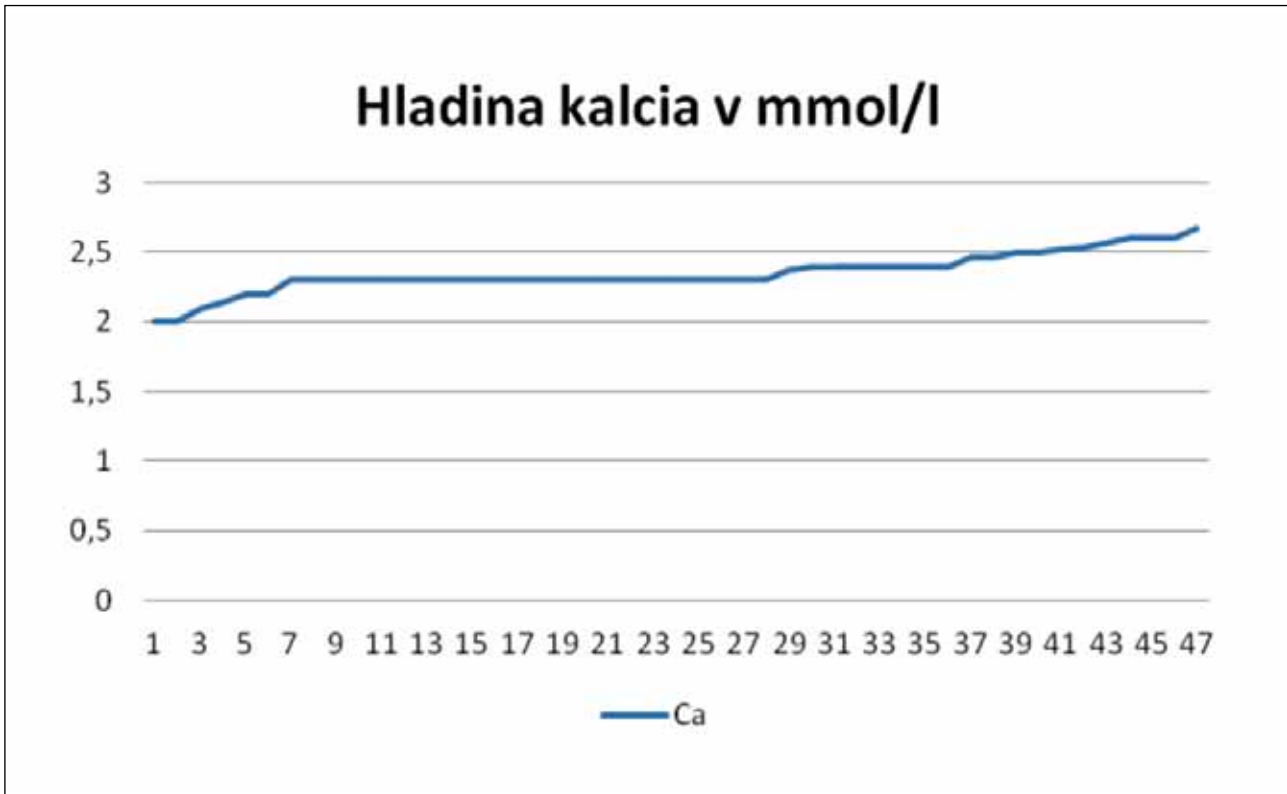
Atypické příznaky	osteoporóza	osteopenie	celkem
hypokalcemie a def. vit. D	14	5	19 (38 %)
deficit folátů	11	3	14 (28 %)
anémie	4	6	10 (20 %)
dermatitis herpetiformis	3	4	7 (14 %)
hypoplazie zubů	5	1	6 (12 %)
recidivující potraty	3	1	4 (8 %)
malý vzrůst	2	0	2 (4 %)
aftózní stomatitida	1	0	1 (2 %)
hypertranaminázemie	0	1	1 (2 %)
alopecie	1	0	1 (2 %)
polyneuropatie	0	1	1 (2 %)
ataxie	0	0	0
epilepsie	0	0	0
neplodnost	0	0	0

**Diskuze.** Jedním z typických příznaků pro celiakii je břišní distenze, která je většinou spojena s průjmem. Pak podezření na celiakie je pravděpodobné. Pokud se ale břišní distenze vyskytuje samostatně, pak je většinou považována za funkční dyspeptický syndrom. **Střevní a o celiakii** není uvažováno. Ve skupině pacientů se syndromem dráždivého střeva při screeningu celiakie bylo potvrzeno až 10 % pacientů s celiakií.

**Kalcium a fosfor.** Z anatomického hlediska je Ca<sup>2+</sup> absorbováno hlavně z oblasti tenkého střeva, kde probíhá 90 % absorpce. Bylo prokázáno že 88 % se vstřebává z ilea, 8 % z jejunu a 4 % z duodena, kde probíhá 90 % absorpce. To potvrzují i nálezy histologické, kdy atrofie je maximální naopak v jejunu a ustupuje distálně do oblasti ilea. Proto můžeme předpokládat, že hypokalcemie bude asi důležitým, ale ne jediným faktorem, který má vliv na rozvoj metabolické kostní choroby u celiakie. Zásadní vliv bude mít vitamín D, jehož deficit je u pacientů s celiakií jednoznačný. Hladina kalcia je velice přísně udržována v homeostáze. V naší skupině byla velice nízká hladina kalcia nalezena jen u 2 pacientů, pacienti ale byli většinou již odesláni z osteologické ambulance a všichni se započatou substitucí kalcium a vitamínem D (graf č. 7). Proto zjištěné hladiny neodrážejí pravdivou situaci o hladinách před substitucí. V současné době je doporučována dávka Ca v substituci minimálně 500 mg/d u většiny pacientů s osteoporózou. U vyšších dávek se doporučuje kontrolovat hyperkalcemii. Hlavně je v popředí strach ze zhoršení aterosklerózy. Proto se doporučuje upřednostnit substituci kalcia v potravinách bohatých na kalcium, které toto riziko nemají.<sup>(103)</sup> Většina fosforu přítomného v těle (80–85 %) se vyskytuje v kostech ve formě hydroxyapatitu. Zbývající fosfor je přítomen ve formě

anorganického fosforu jako fosfátové estery. Hodnoty fosforu a vápníku jsou obvykle v převráceném vztahu.

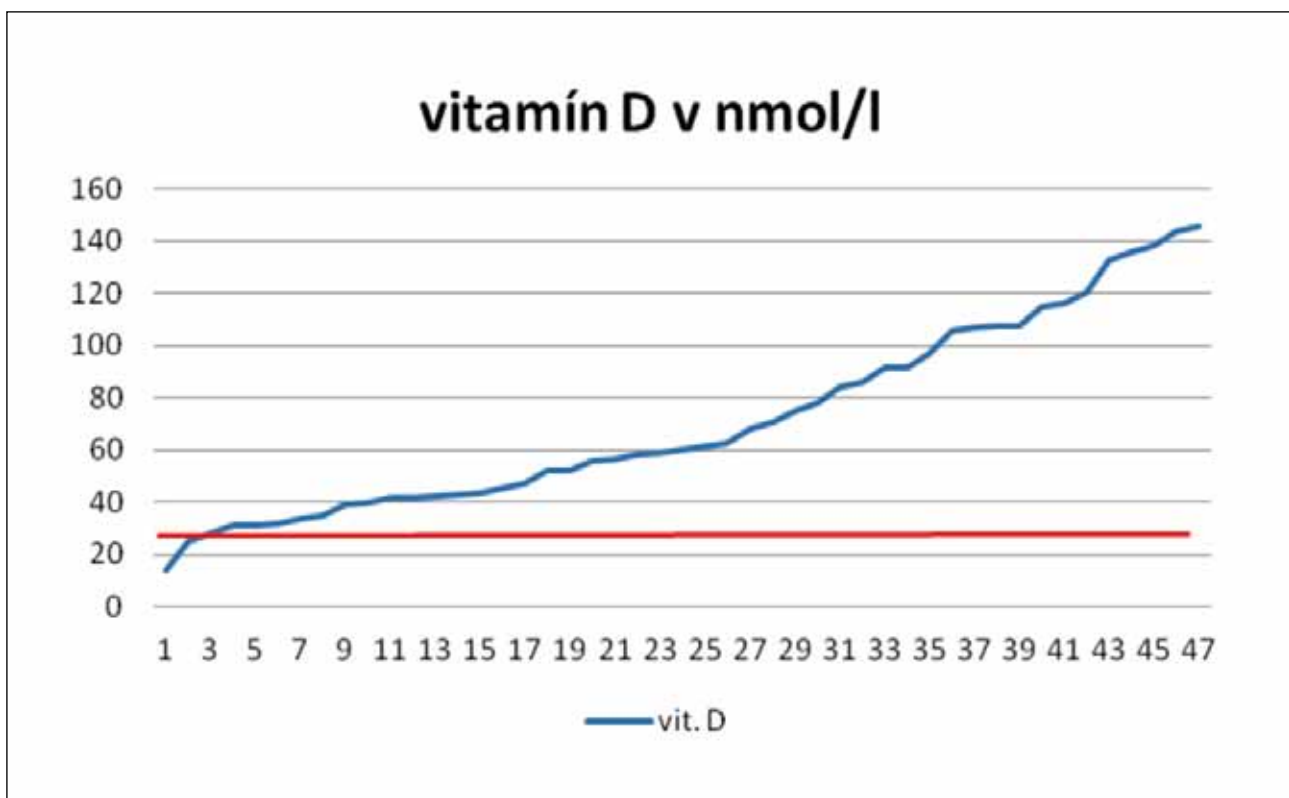
Graf č. 7: Hladina kalcia s referencí 2,1–2,6 mmol/l



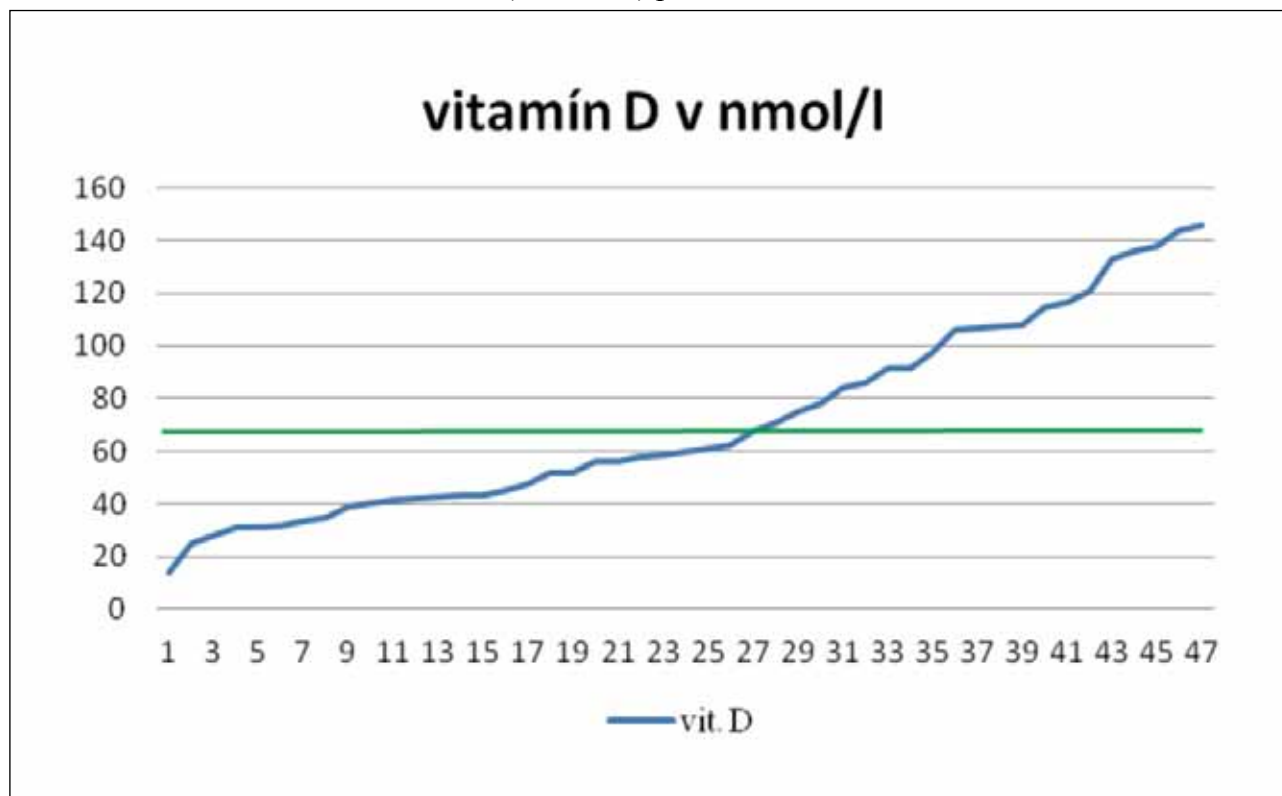
**Vitamín D.** Je běžně stanovován ve formě 25 hydrocholecalciferol (kalcidiol), který se hydrolyzuje v játrech. Ten se dále hydrolyzuje v proximálních tubulech ledvin na účinnější metabolit 1,25dihydrokalciferol (kalcitriol), který se ale běžně nestanovuje. Koncentrace 25OH vitamínu D je dobrým ukazatelem příjmu vitamínu D potravou a jeho syntézy z provitamínu v kůži působením UV záření. Ukázalo se, že stanovení 25(OH)D3 je plně vyhovující jak analytickým možnostem tak klinickým potřebám. V současné době probíhá v osteologii renesance zájmu o vitamín D, která je zaměřena nejen na jeho vliv metabolismu kalcia, ale i na další mimokostní projevy, včetně vlivu na snížení incidence **národov** onemocnění a rozvoj autoimunních chorob. Probíhají diskuze o správné hladině vitamínu D, kdy v ČR je nyní doporučována správná hladina nad 70–75 nmol/l. Donedávna to bylo jen do 45 nmol/l. Ve světě se za normální hladiny vitamínu D pokládají hodnoty 80–200 nmol/l. Hladina od 25 do 70 nmol/l je v pásmu pod hranicí ideální normy – lehký deficit a těžký deficit je s hladinami pod 25 nmol/l. V poslední době přišli holandsí lékaři s praktickým návrhem na postup v dávkování vitamínu D při znalosti hmotnosti pacienta. Dávka vitamínu D (IU) =  $40 \times (75 - \text{hladina D3-25OH v nmol/l}) \times \text{váha v kg}$ .<sup>(104)</sup> V ČR je doporučovaná dávka 400–800 IU/d, u starších 60 let, ale vzhledem k postižení sliznice atrofií a postupné regeneraci v následujících měsících se u pacientů s celiakií úvodní dávka zvyšuje až na 2000 IU/d. Laboratoře v ČR bohužel dosud nemají sjednocenou

metodikou stanovení vitamínu D a fyziologické hodnoty se liší. Rovněž udávání výsledku v různých jednotkách je pro kliniku obtížné. Přepočítavací faktor z ng/nmol je 1 ng/ml = 2,5 nmol/l. V našem souboru v úvodní statistice byla brána normální hodnota hladiny vitamínu D na 45 nmol/l (graf č. 8). V tomto případě by bylo deficitních 30 % pacientů v souboru. Pokud se přikloníme k hodnotě 70 nmol/l, pak se zvýší počet deficitních pacientů v souboru na 60 % (graf č. 9). Těžký deficit s hodnotami pod 25 nmol/l byl nalezen jen u 2 pacientů (4 %). Z toho vyplývá, že deficit vitamínu D je asi hlavním a nejčastějším atypickým příznakem, který má vliv na rozvoj metabolické kostní choroby. Jako cílovou hodnotu vitamínu D v krvi se snažíme dosáhnout fyziologickou hladinu 70–200 nmol/l. V praxi je tohoto stavu dosaženo jen v menším procentu případů. Proto je vhodné saturaci monitorovat a dávku upravovat podle stávajících hodnot. Podle doporučení endokrinologické společnosti USA se nedoporučuje screening vitamínu D v populaci. Ale hladina by měla být známa u všech pacientů postižených závažnou nemocí. V osteologických ambulancích je provádění odběru hladiny vitamínu D běžným standardem, tak i jejich kontrola s úpravou dávky. Jinak tomu je v gastroenterologických ambulancích, kde jsou primárně pacienti s celiakií léčeni.

Graf č. 8: Hladina vitamínu D s cut of (23,5 nmol/l) pro avitaminózu

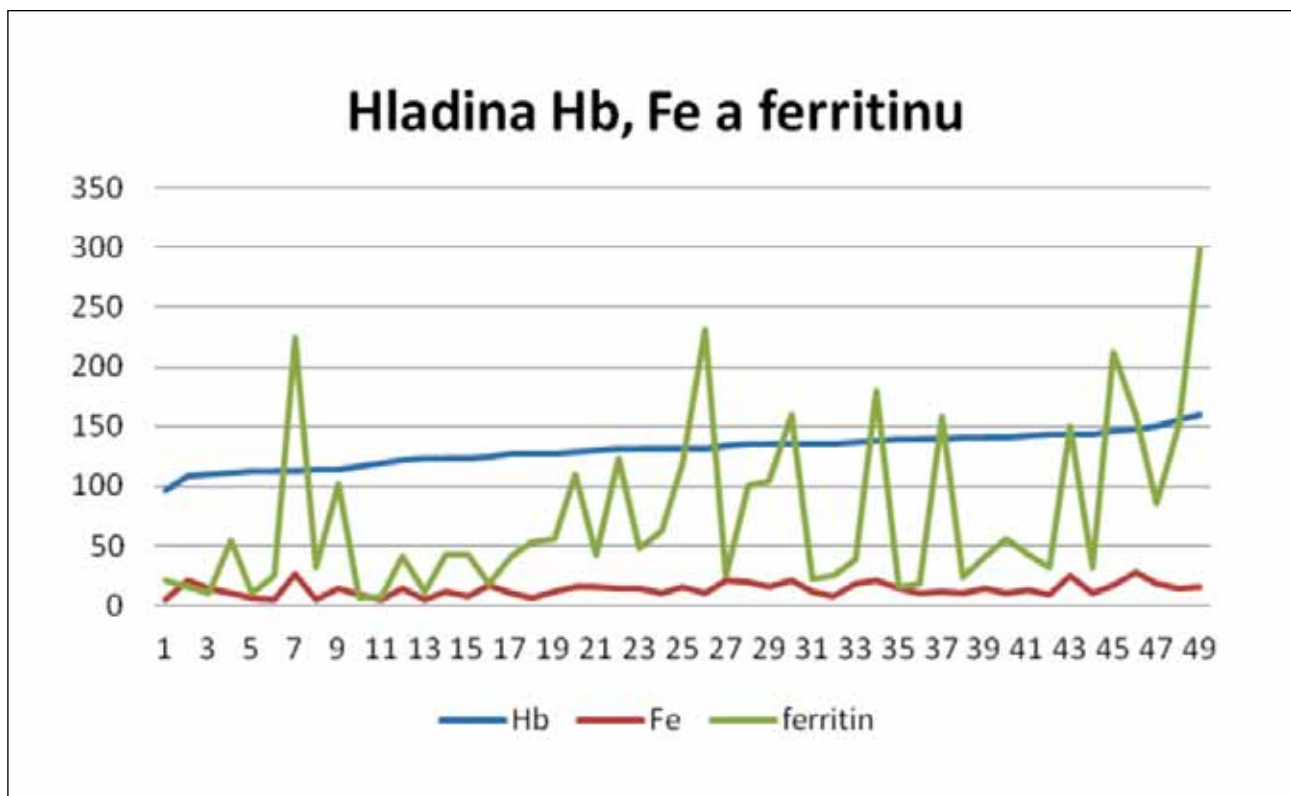


Graf č. 9: Hladina vitamínu D s cut of (70 nmol/l) pro normální hladinu



**Hb, Fe, ferritin.** Koncentrace železa v séru značně kolísá, existují až 30% rozdíly mezi ranní a večerní koncentrací. U žen je průměrná koncentrace o 10–20 % nižší než u mužů a v období menstruace je hodnota snížena asi o 30 %. Ferritin je bílkovina specializovaná na uskladnění železa ve tkáních, má molekulovou hmotnost 450 kDa a tvoří ji 24 bílkovinných jednotek uspořádaných do tvaru duté koule. Uvnitř tohoto útvaru se shromažďuje relativně velké množství železa ve formě hydroxyfosfátu železitého. Každá molekula ferritinu může obsahovat až 4500 atomů železa, které udržuje v rozpustné, pro organismus netoxické a v našem souboru nebyla nalezena jasná korelace mezi hladinou Fe a ferritinu (graf č. 10). Nižší hladiny zásobního železa byly u pacientů s nižším hemoglobinem.

Graf č. 10: Vztah mezi hladinou Hb, Fe a ferritinu



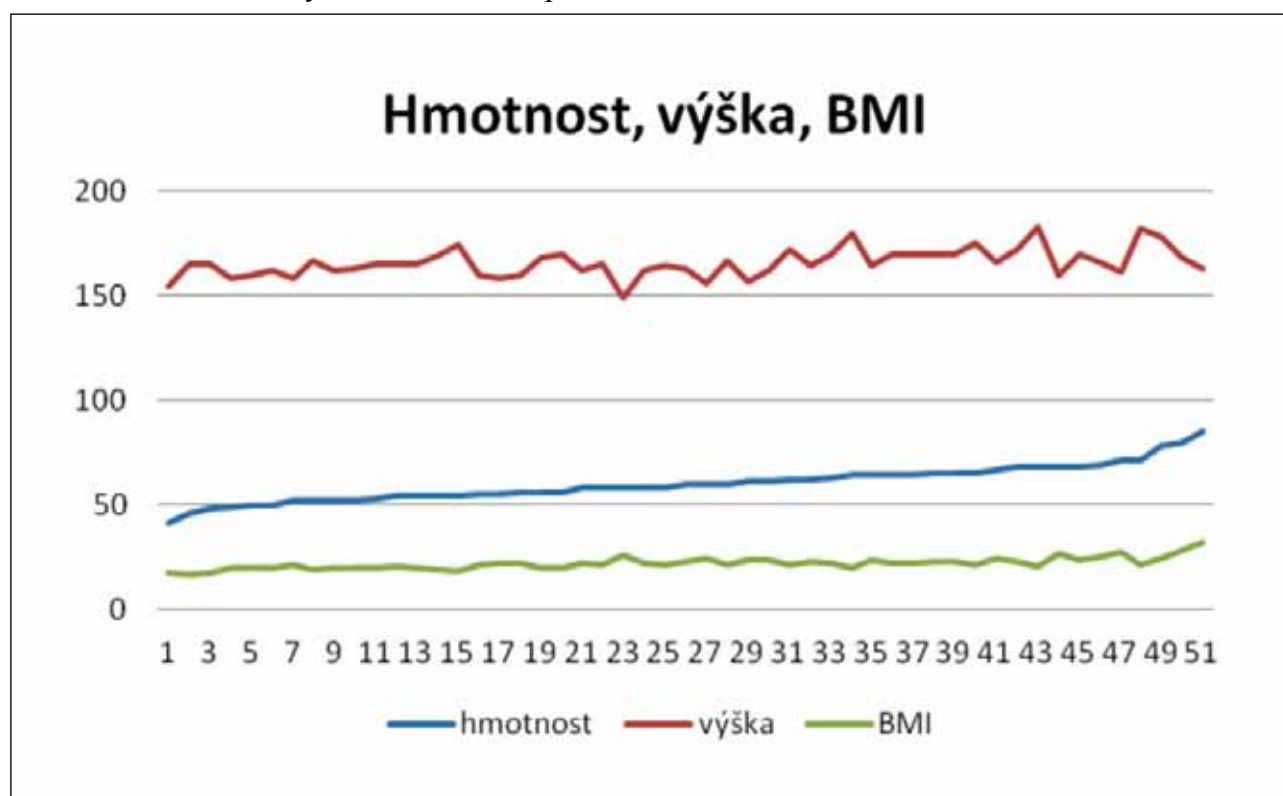
**Vitamín B 12 a foláty.** Vitamín B12 je komplexní sloučenina se 4 pyrolovými jádry, která svírají jeden atom kobaltu. Spolu s kyselinou listovou (foláty) jsou nezbytným faktorem při syntéze DNA a s tím souvisejícím zrání červených krvinek. Pouze v komplexu s tzv. intrinsic faktorem (protein vylučovaný parietálními buňkami žaludeční stěny) je vitamín B12 zachytáván receptory na vnitřní stěně ilea a může se vstřebávat do krve a tkání. Vitamín B12 se hromadí do zásoby v játrech, kostní dřeni a některých dalších tkáních. Foláty patří do skupiny vitamínů odvozených od kyseliny pteroylglutamové a slouží jako kofaktory enzymů činných v přenosu jednovuhlíkatých zbytků během různých metabolických procesů v buňkách (syntéza nukleových kyselin a mitochondriálních proteinů, metabolismus aminokyselin). Z důvodu vstřebávání hlavně v oblasti distálního tenkého střeva pro vitamín B12 a u kyseliny listové v jejunu byl nalezen deficit obou vitamínů ve 28 %. Souvisí to s nižším příjmem mléčných výrobků při sekundární laktózové intoleranci, tak celkové malnutrici s nižším příjmem zeleniny. Je možný podíl deficitu obou vitamínů na vyšším výskytu anémie.

#### 4.5.9 Hmotnost a BMI

V naší skupině byla průměrná hmotnost 60 kg. Průměrná výška byla 165 cm a průměrné BMI 21,8. Jen dvě pacientky (4 %) měly nadváhu a jedna pacientka trpěla obesitou BMI 31,9 (2 %), (graf č. 11).

**Diskuze.** Z těchto údajů vidíme, že oproti průměrné populaci v ČR byla cílová skupina pacientů s celiakií a metabolickou kostní chorobou i hubenější než běžná populace. Dle údajů z roku 2010 v ČR 35 % dospělé populace spadá do skupiny s nadváhou (BMI 25,1–29,9 kg/m<sup>2</sup>) a 23 % do kategorie obezity (BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>).

Graf č. 11: Hmotnost výška a BMI ve skupině celiaků

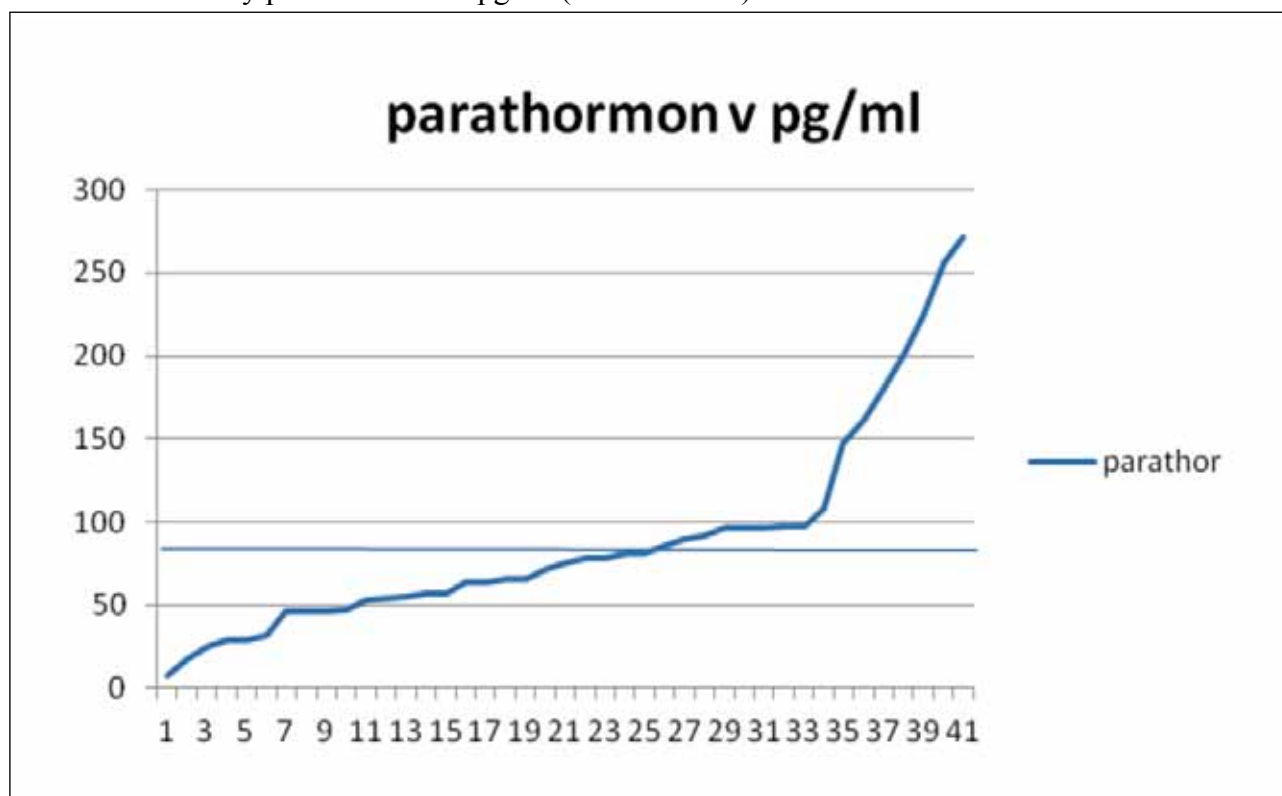


#### 4.5.10 Denzitometrie a sérologické dovyšetření osteoporózy

V naší skupině pacientů s osteoporózou mělo asi 50 % pacientů hyperparathyreoiditismus (graf č. 12), pak zvýšenou resorpci kostní hmoty (CTX) a tím pádem zvýšenou novotvorbu kostní matrix (osteokalcin), (graf č. 13, 14). Absolutní většina těchto pacientů již byla léčena medikamentózně bisfosfonáty. Tito pacienti by měli být bez metabolické aktivity kostní hmoty na zavedené osteologické léčbě v rovnovážném stavu bez výrazné metabolické aktivity kostní hmoty. To svědčí o tom, že pacienti i když jsou léčeni osteologicky, nereagují na léčbu dostatečně, mají stále vysoký kostní obrát s jasnými laboratorními známkami metabolické kostní přestavby. V dlouhodobém sledování pak denzitometricky s nedostatečným efektem na nárůst kostní hmoty při standardní léčbě bisfosfonáty.

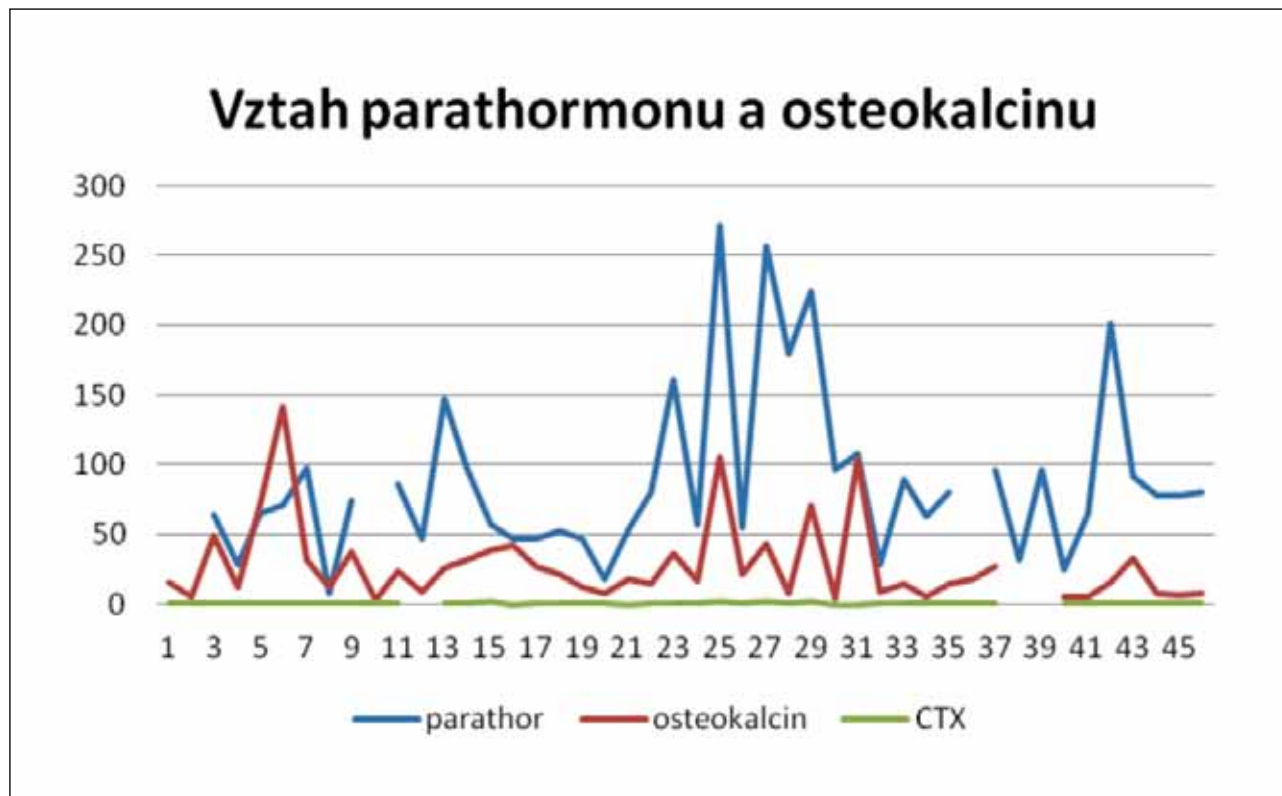
**Diskuze.** Parathormon. Jeho zvýšení se nachází u primárního hyperparatyroidismu, hyperplazie příštítných tělísek, adenomu a karcinomu příštítných tělísek, sekundárního hyperparatyroiditismu, renální insuficience, malabsorpčního syndromu a ledvinových kamenů. Osteokalcin jako hlavní nekolagenní protein kostní hmoty je ukazatelem regenerace kostní hmoty. Cross Laps (CTx-beta) tedy C-terminálního telopeptidu je degradační produkt kolagenu typu I, je markerem kostní resorpce a slouží k posouzení jejího stupně. V souboru se potvrdilo že v kostech pacientů s celiakií a osteoporózou probíhá stále aktivní resorpce a novotvorba kostní hmoty, která by měla být u pacientů léčených na osteoporózu minimálně aktivní a v rovnovážném, klidovém stavu. Což svědčí pro minimální efekt dosud zavedené léčby osteoporózy většinou bisfosfonáty a mělo být zvažováno dovyšetření jiných sekundárních příčin osteoporózy, hlavně celiakie. U pacientů s hyperparathyreózou a celiakií většinou nedochází k úpravě kostní hmoty (BMD) do původních hodnot před rozvojem celiakie.

Graf č. 12: Hladiny parathormonu v pg/ml (norma 15–68)

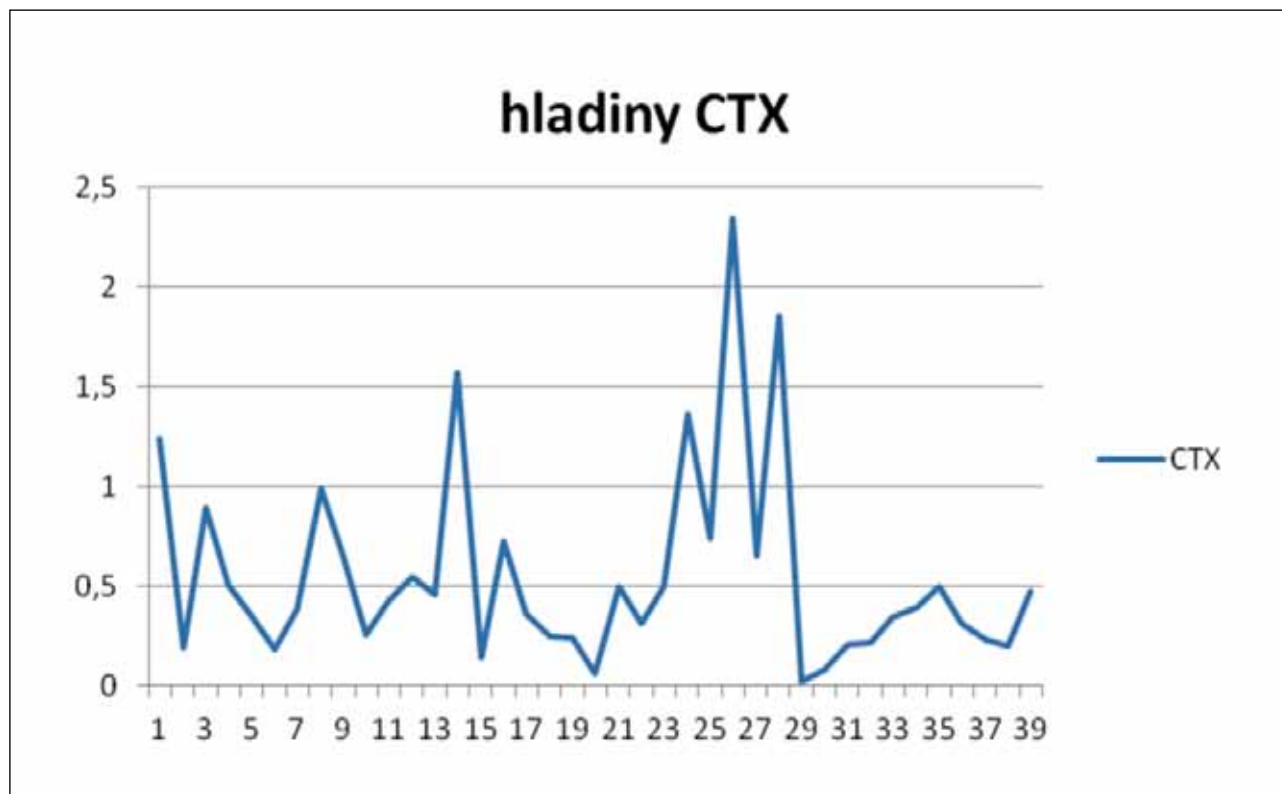




Graf č. 13: Vzťah parathormonu, osteokalcinu a CTX



Graf č. 14: Hladiny CTX (norma 0,25–0,76)

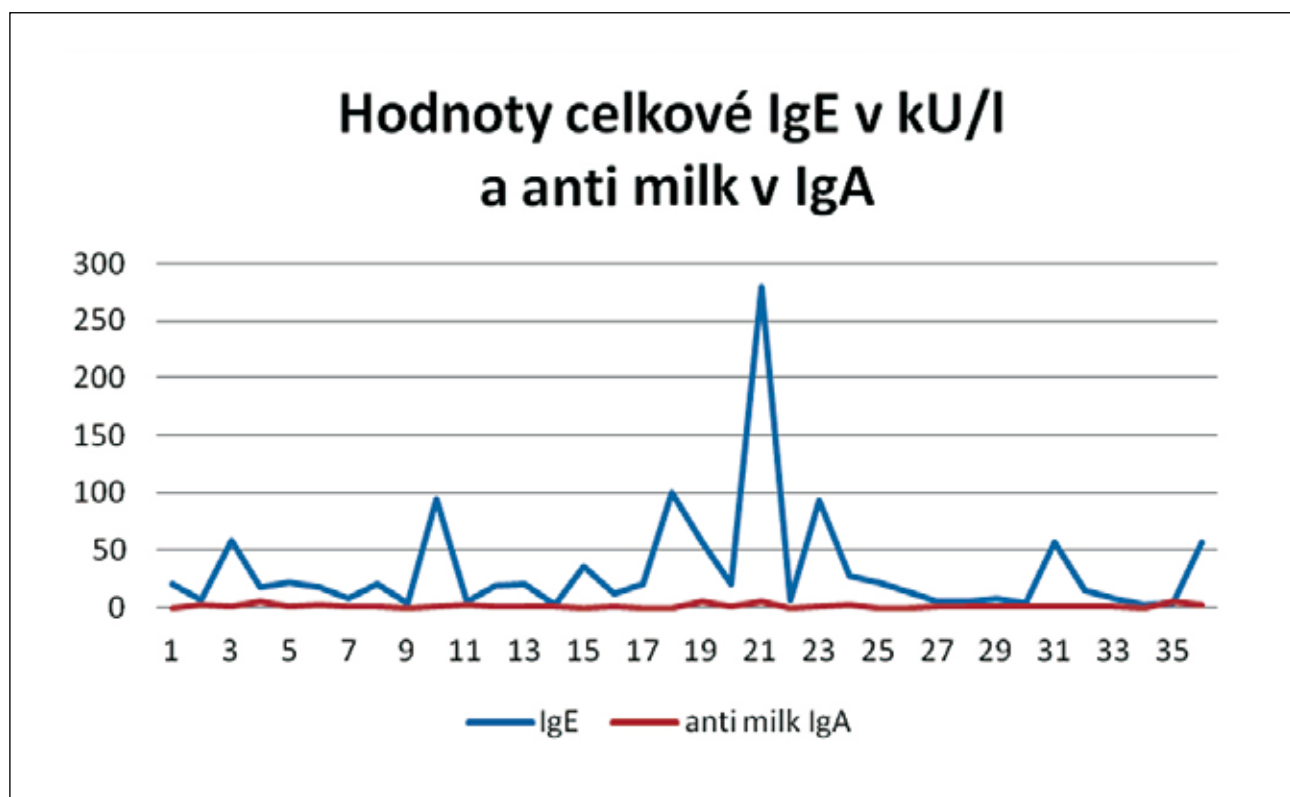


#### 4.5.11 Celková hladina IgE a specifické IgE

V našem souboru jen jeden pacient měl vysokou hodnotu celkového imunoglobulinu IgE, ten měl také potvrzenou polyvalentní alergii na prach, pyly, trávy. Tuto hodnotu tedy přiřazujeme těmto alergickým projevům. Alergii na mléčnou bílkovinu klinicky neměl žádný pacient, asi 30 % pacientů mělo hraniční protilátky, jen 2 pacienti měli laboratorní hodnoty odpovídající lehké alergii, ale bez viditelné kliniky.

**Diskuze.** Imunoglobuliny jsou glykoproteiny. Mají protilátkovou aktivitu, rozpoznávají antigeny, usnadňují jejich odstranění a neutralizují toxiny. IgE tvoří asi 0,004 % z celkových Ig, poločas rozpadu je 2 dny. Hraje roli v patogenezi přecitlivělosti 1. typu. Zvýšené hladiny jsou nalézány u atopických onemocnění (alergická rýma, astma, urtikárie, ekzém). Zvýšené hladiny v pupečnickové krvi se považují za predispozici k alergii. Hladiny IgE se zvyšují také u plicní aspergilózy, parazitárních infekcí a u některých imunodeficiencí. Indikace vyšetření: atopie, alergie, Jobův syndrom. Při nálezů vyšších hodnot zejména u dětí je vhodné vyloučit parazitární infekci. U alergiků a atopiků by mělo následovat vyšetření specifických IgE (k upřesnění stimulujícího antigenu). Hodnoty celkového a specifického IgE nemusí korelovat, normální hodnoty celkového IgE nevylučují alergii.

Graf č. 15: Hodnoty celkové IgE a anti milk IgA



## 4.6 Závěry

Uvádíme výsledky první české studie zabývající se screeningem celiakie v populaci osteoporotických a osteopenických pacientů. V České republice byl Fričem doporučen cílený screeningový program u rizikových skupin, rizikových chorob a podezřelých symptomů.<sup>(11)</sup> Doporučen byl dvoustupňový screening. V první etapě stanovení sérových protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTG) ve třídě IgA a celkové stanovení IgA. Pozitivní sérologie je indikací ke vstupu do druhé etapy screeningu a to histologickému dovyšetření. Slabinou práce je, že nemáme kontrolní skupinu k posouzení celkové prevalence v populaci v ČR. Dále je v souboru převaha žen, což odpovídá poměru osteoporózy v běžné populaci.

Z výsledků vyplývají jednotlivé závěry:

- Potvrdili jsme, že **prevalence celiakie** v této cílové skupině populace střední a severní Moravy je **2,2–2,49 %**, oproti běžné populaci v ČR, kde je předpokládaná prevalence 0,4–0,5 %. Je tedy 4x vyšší než v běžné populaci.
- Navíc ve skupině pacientek **ve věku do 55 let** léčených pro osteopenii či osteoporózu je **prevalence celiakie 9,62 % což je až 20x vyšší** prevalence oproti běžné populaci. Hlavně tato cílová skupina vyžaduje pozornost.
- Věk rozvoje osteoporózy a osteopenie ve skupině s celiakií je v průměru **až o 15 let dříve**, než u běžné populace.
- **Diagnostika celiakie byla opožděna** za diagnostikou osteoporózy v průměru **o 4 roky**.
- **Genetika**. V 90 % jsme potvrdili alelu typickou pro celiakii **DQ2**, v 6 % pak alelu DQ8, v jednom případě obě DQ2/DQ8 a u jednoho pacienta bez známé genetické predispozice.
- **Asociovanou** nejčastější chorobou byla **autoimunitní tyreoiditida ve 26 % a herpetiformní Duhringova dermatitida ve 14 %**.
- Nejčastějším atypickým příznakem byl **deficit vitamínu D ve 30 %, pak folátů ve 28 % a anémie ve 20 %**.
- Pacienti i přes léčbu osteoporózy jevíli laboratorně **známky jasného zvýšeného kostního obratu**, což svědčilo pro nedostatečnou léčbu, proto i možnost sekundární osteoporózy – celiakie...
- Z toho usuzujeme, že **screening v této populaci má smysl** a měl by být zaveden do běžné praxe jak doporučuje Frič.<sup>(11)</sup> Tento screening je ekonomicky přijatelný, pacienti s potvrzenou celiakií mohou být kauzálně léčeni bezlepkovou dietou, která může zlepšit minerální kostní denzitu (BMD), sníží náklady léčby osteoporózy, zlepší kvalitu života a sníží následné komplikace v podobě zlomenin vertebrálních i zlomenin femuru.


## 5. LITERATURA

1. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
2. Green P, Cellier CH, et al. Celiac Disease. *N Engl J Med*, 2007; 357: 1731–43.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1–18.
4. Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62:669.
5. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:834.
6. Fasano A. Genetics of celiac Disease. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Wollters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterology*. 2008; 103(1):190–195.
8. Fruhauf P., Julišová I., Kocna P. Celiakie v dětském věku. Solen Print s.r.o., 2009  
Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac Disease: From pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 2009;137(6):1912–1933.
9. Frič P. Celiakie – celosvětová choroba mnoha tváří. *Čes a Slov. Gastroent a Hepatol* 2008; 62(4): 187–189
10. Rostom A., Murray JA., Kognoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*;131: 1981–2002
11. Kotalová R, Nevorál J, Valtrová V, Loudová M. Prevalence celiakie mezi rodiči a sourozenci dětí s celiakií. *Čes-Slov Pediatr*, 2002; 57:415–418.
13. Kolek A, Vospělová J, Hermanová Z, Janout J. Celiac disease incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003;36:506–507.
14. Goldberg D, Krasnyak D, Fasano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow up testing necessary? *Dig Sci* 2007; 52: 1082–1086.
15. Dubé C., Rostom A., Sy R., The Prevalence of Celiac Disease in Average-Risk and At-Risk Western European Populations: A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57–S67.
16. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40: 1–19.
17. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *ArchDis Child* 1990;65:909–911.

18. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119:355.e9.
19. Holmes GK, Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:68.
20. Schuppan D., Dietrich W. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
21. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43:673.
22. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int.* 2008; 19(12): 1705–16.
23. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol.* 2009;14(1):498–505.
24. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, et al. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997; 50:52.
25. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29:654.
26. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekblom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1317.
27. Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med* 2010; 55:3.
28. Tata LJ, Card TR, Logan RF, et al. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128:849.
29. Robert Hostoffer, Selective IgA deficiency: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis, Literature review current through: Apr 2012. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
30. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:214.
31. 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. *Folia Microbiol* 2002;47: 753–758.
32. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 1):S38–S46 .
33. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent* 2007; 17:163.

34. Frič P. Endoskopická diagnostika celiakální sprue. *Endoskopie* 2002; 11:69–73.
35. Singh R, Nind G, Tucker G et al. Narrow-band imaging in the evaluation of Villon morphology: a feasibility study assessing a simplified classification and observer agreement. *Endoscopy* 2010; 42: 889–894.
36. Wilson P, Donald R, Norman M. How many duodenal biopsy specimen are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointestl endosc* 2010;7:1082–1087
37. Marsh MN, Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenteology* 1992; 102:330–354.
38. Ferguson A, Arranz E, O Mahoney S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – **aktive, silent, latent, ptencial**. *Gut* 1993; 34: 150.
39. Lukáš Z, Histopatologie a diferenciální diagnostika celiakální sprue. *Čes.-slov. Patol.* 2004; 40(1): 3–6.
40. Laurin P, Wolving M, Fälth-Magnusson K. Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:26.
41. Ciclitira P, Management of celiac disease in adult, 2012: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
42. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:177.
43. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:914.
44. Mubarak A, Gmelig-Meyling FH, Wolters VM, et al. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age. *APMIS* 2011; 119:894.
45. Kurppa K, Salminiemi J, Ukkola A, et al. Utility of the new ESPGHAN criteria for the diagnosis of celiac disease in at-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:387.
46. Proková L. Celiakie – co má vědět ambulantní internista. *Interní Med.* 2008; 10(5): 233–239.
47. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:597.
48. Badenhoop K, Dieterich W, Segni M, et al. HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1648.
49. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:515.
50. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, et al. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:e6.

51. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1214.
52. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105:2611.
53. Curione M, Barbato M, De Biase L, et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354:222.
54. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:445.
55. Frič P. Refrakterní celiakie. *Med po prom* 2009; 10(3): 99–102.
56. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114:471.
57. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM, et al. Celiac-associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:123.
58. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:88.
59. Logan RF, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A. Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97:265.
60. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:356.
61. Nielsen OH, Jacobsen O, Pedersen ER, et al. Non-tropical sprue. Malignant diseases and mortality rate. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:13.
62. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428.
63. Grodzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:36.
64. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R. Increase Prevalence of Celiac Disease and Nedd for Routine Screening among Patients With Osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;28 393–399.
65. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R. Increase Prevalence of Celiac Disease and Nedd for Routine Screening among Patients With Osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;28 393–399.
66. Gnauck R. Health Organization criteria for screening. Raven Press, New York, 1980: 175–180.
67. Frič P., Nevoral J., Cílený screening celiakie. *Intemed pro praxi*. 2009; 11(11):484–487.

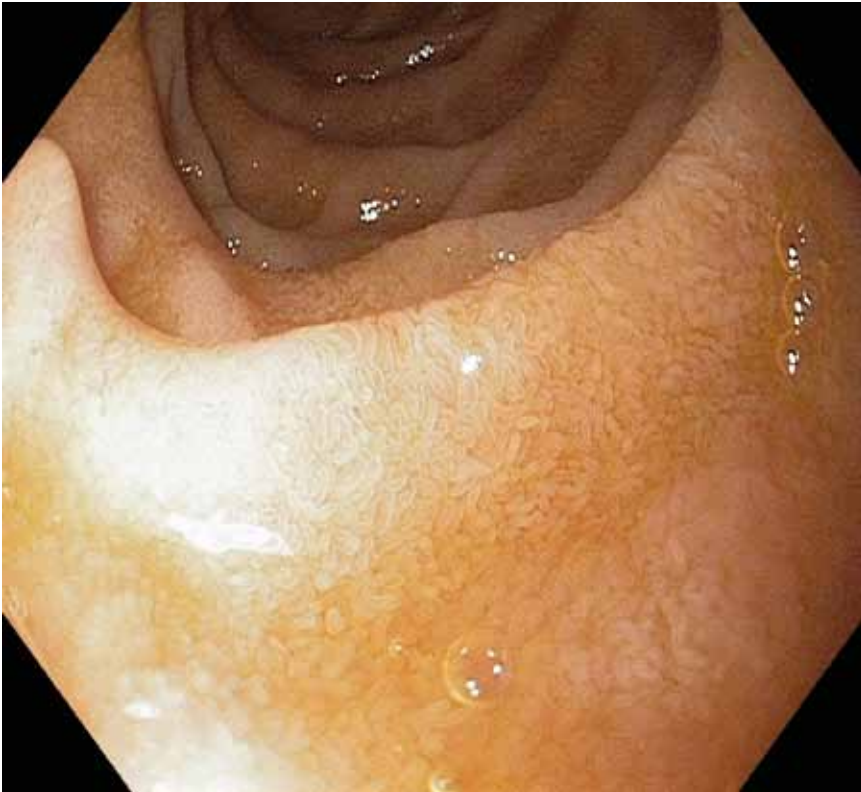
68. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:983.
69. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286.
70. Rashtak S., Murray J. Celiac disease, *New Approaches to Therapy. Alimentary Pharmacology* 2012;35(7):768–781.
71. Greetje. *Nat Rev J.*, Wieke H., The Spectrum of celiac disease: epidemiology clinical aspect and treatment. *Gastroenterolo Hepatol.* 2010;7(4): 204–213.
72. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1977.
73. Autorský kolektiv, koordinátor V. Palička. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003;8:8–13.
74. Palička V.,  J., Býma S., Osteoporóza, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Novelizace 2011, ISBN: 978–80–86998–44–2.
75. Thomson Alan Prof. et al. WGO-OMEG Practice Guideline, Osteoporosis and gastrointestinal diseases; june 2004, [www.omge.org/globalguidelines.htm](http://www.omge.org/globalguidelines.htm)
76. Tsourdi E., Hofbauer L,C. Inovace v léčbě osteoporózy. *Med po prom* 2012;13:13–15. ISSN: 1212–944.
77. Bernstein Ch, Leslie W. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124;791–794.
78. Bernstein Ch., Leslie W. et al. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795–841.
79. Leslie W., Bernstein Ch. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006,130,N.3.
80. Dewar David, Ciclitira Paul; Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 1).
81. Lewis N., Scott B. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. 2007; BSG Guidelines in Gastroenterology; [www.bsg.org.uk](http://www.bsg.org.uk)
82. Bianchi M., Bardella M. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int.* 2008 Dec;19(12):1705–16. Epub 2008 Apr 17.
83. Bischoff S., Crowe S. Gastrointestinal food allergy: New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005;128:1–36.
84. Sampson HA, Sicherer SH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120:10026–1040.



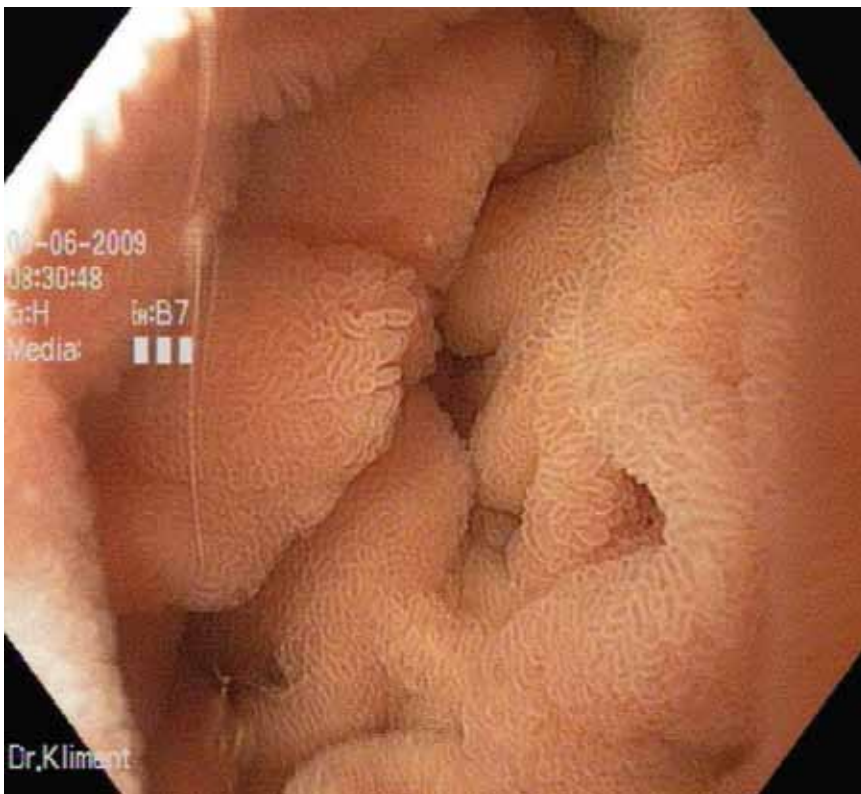
85. Di Stefano M. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002;122:1793–1799.
86. Leslie W., Bernstein Ch. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125.N.3: 1–41.
87. Palička V. Žaludek a metabolismus kostní tkáně. *Vnitř Lék*, 2003, 49, s. 166–167.
88. Payer J., Šteňová E., Killinger Z., et al. Metabolické zmeny u pacientov po parciálnej resekcii žalúdka. *Vnitř Lék*, 2003, 49, s. 194–199.
89. Mun EC., Tavakkolizadeh A. Complications of bariatric surgery. *UpToDate*, vol 16.2. Welleysley, 2008. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
90. Lipkin EW. Metabolic bone disease in gut diseases. *Gastroenterol Clin N Am*, 1998, 27, p. 513–523.
91. Štěpán J., Hána V., Osteoporóza u mužů; *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2006; 9 (Suppl 1):46–55.
92. WGO-OMGE Practise Guideline: Malabsorption. [www.omge.org/globalguidelines.htm](http://www.omge.org/globalguidelines.htm)
93. Bureš., Metabolická kostní nemoc u chorob gastrointestinálního traktu. *Postgrad Med*, 2009, 11, č. 1, s. 76–78.
94. Genuis S., Schwalfenberg G. Picking a bone with contemporary osteoporosis management: Nutrient strategies to enhance skeletal integrity. *Clinical Nutrition* 2007;26:193–207.
95. Nieves J. Osteoporosis. The role of micronutrients. *Clinical Nutrition* 2004;(Supl.1): 142–153.
96. Blahoš J. Vitamín D a choroby kostí. *Postgrad Med*, 2009, 11, č. 1, s. 76–78. 20.
97. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. *Galén*; 2009:1–14
98. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. *Jessenius Maxdorf*. 2009:9–21.
99. TR, Spowage M. Modulation of the resorptive activity of rat osteoclasts by Arnett small c hanges in extracellular pH near the physiological range. *Bone* 1996;18:277–279.
100. Fernandes G, Bhattacharya A, Rahman M, et al. Effects of n-3 fatty acids on autoimmunity and osteoporosis. *Front Biosci* 2008;13:4015–4020.
101. Macdonald HM, New SA, Golden M, et al. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol and fruit and vegetable nutrients. *Am J Clin Nutr* 2004;79:155–165.
102. Adams J., Pepping J., et al. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 1574–1581.
103. Institut of medicine. Dietary reference for calcium and vitamin D. *Waschingt DC*, November 2010.
104. Van Groningen L, Optenord S, van Sorge A et al. Cholecalciferol loading dose guideline vitamin D – deficient adults. *Erur Endokrinol* 2010; 162:805–811.

## 6. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA

Obrázek č. 1: Obraz v bílém světle – normální klky sliznice duodena v D2



Obrázek č. 2: Obraz ve vodní imerzi – normální klky sliznice duodena v D2



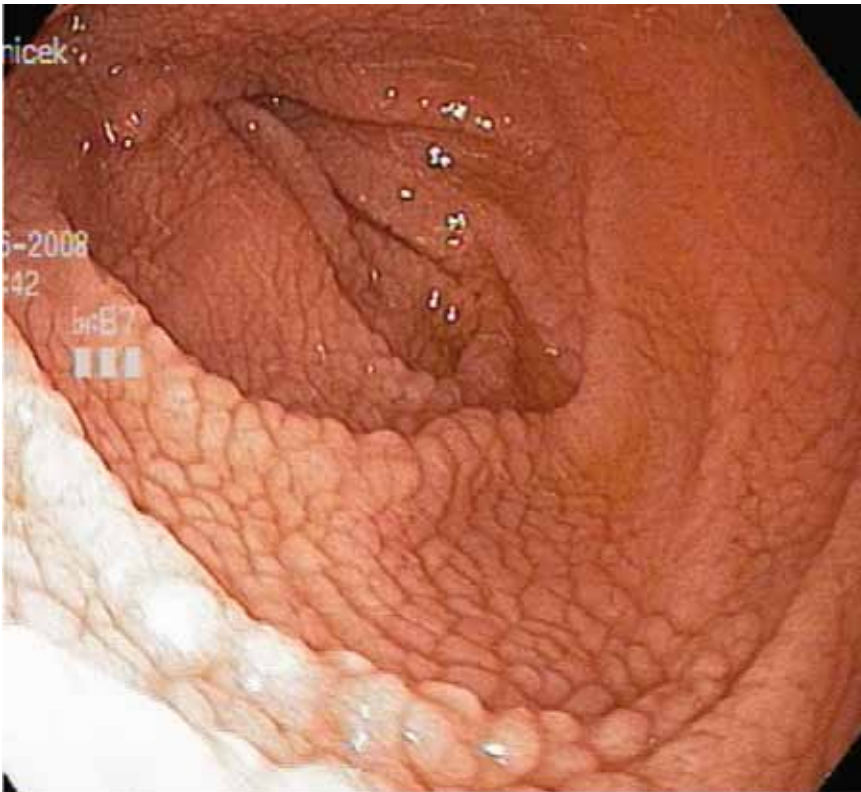
Obrázek č. 3: Normální klky sliznice duodena – bílé světlo, zvětšení ve vodní imerzi



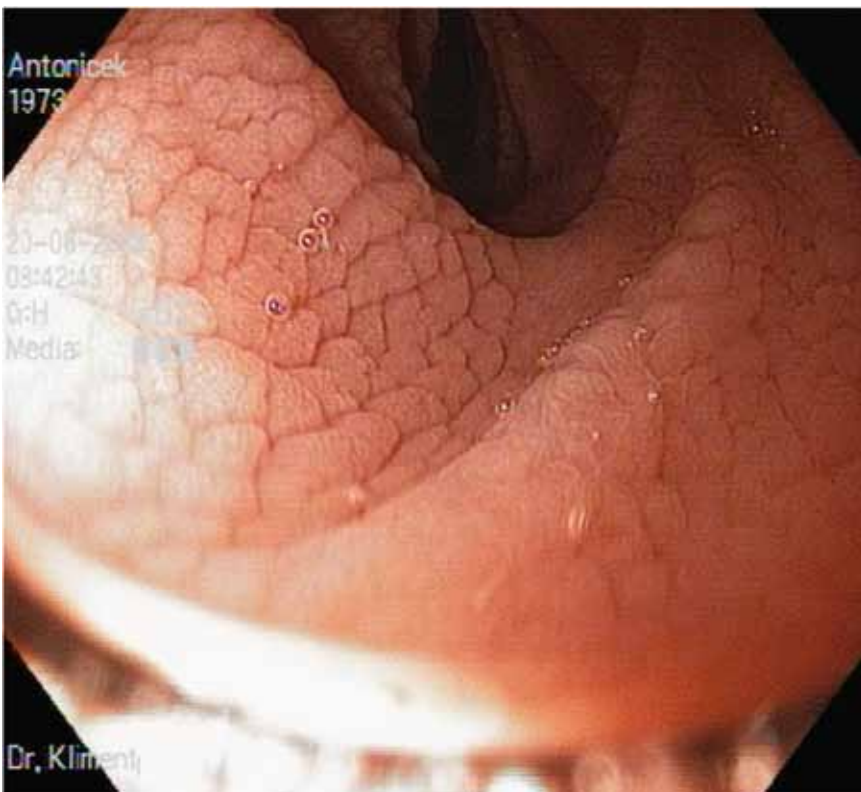
Obrázek č. 4: Normální sliznice duodena v zobrazení NBI



Obrázek č. 5: Atrofická sliznice duodena v bílém světle – políčkování, vroubková



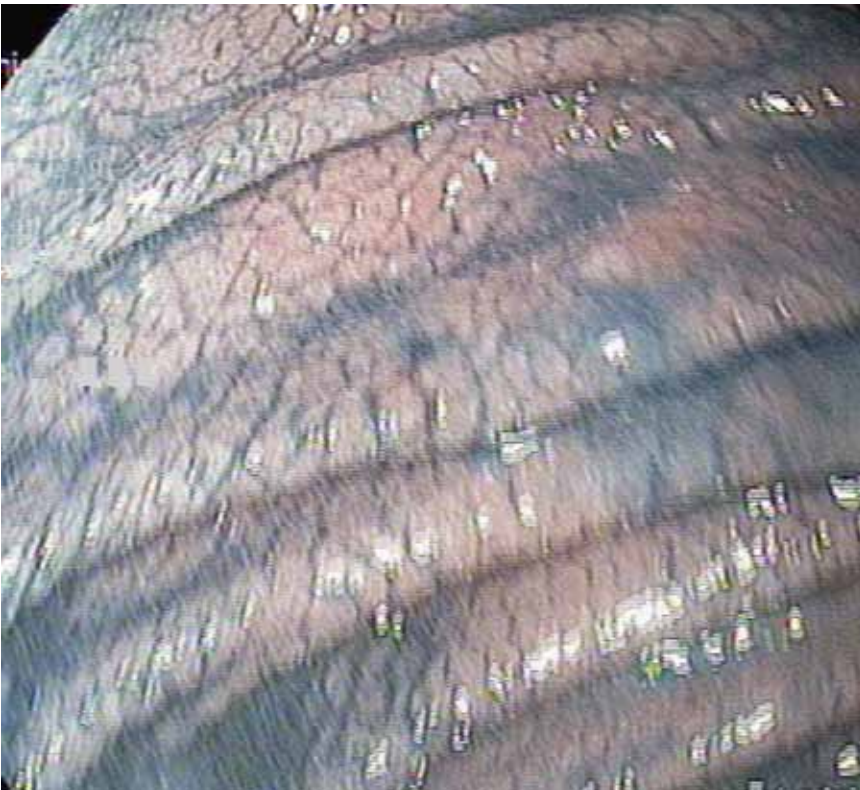
Obrázek č. 6: Atrofická sliznice duodena ve vodní imerzi



Obrázek č. 7: Atrofická sliznice duodena s políčkováním v NBI zobrazení



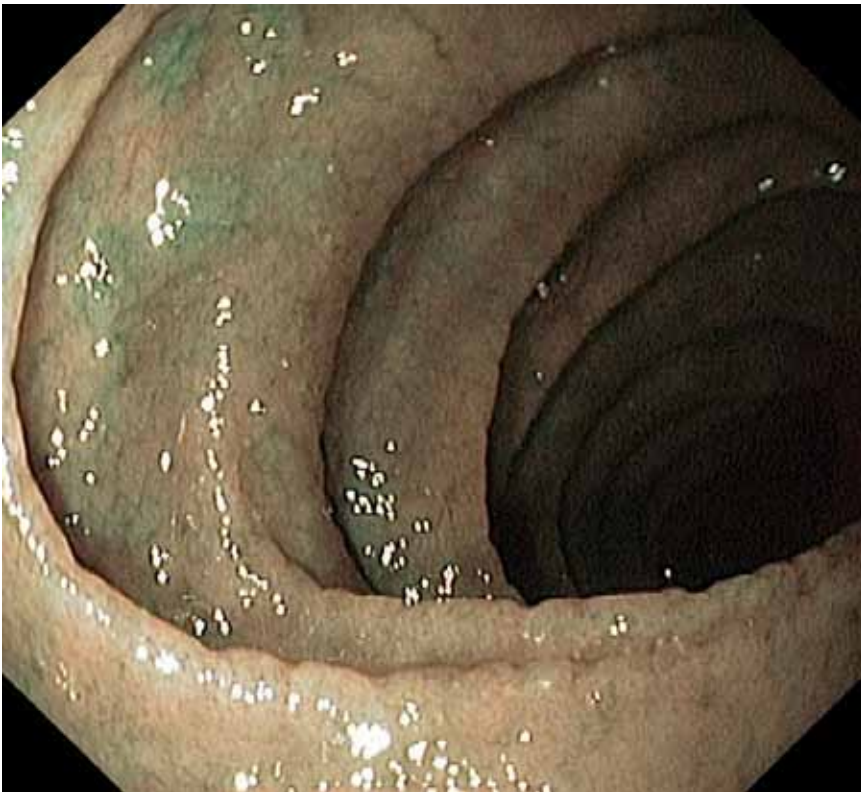
Obrázek č. 8: Atrofická sliznice duodena – chromodiagnostika indigokarmínem



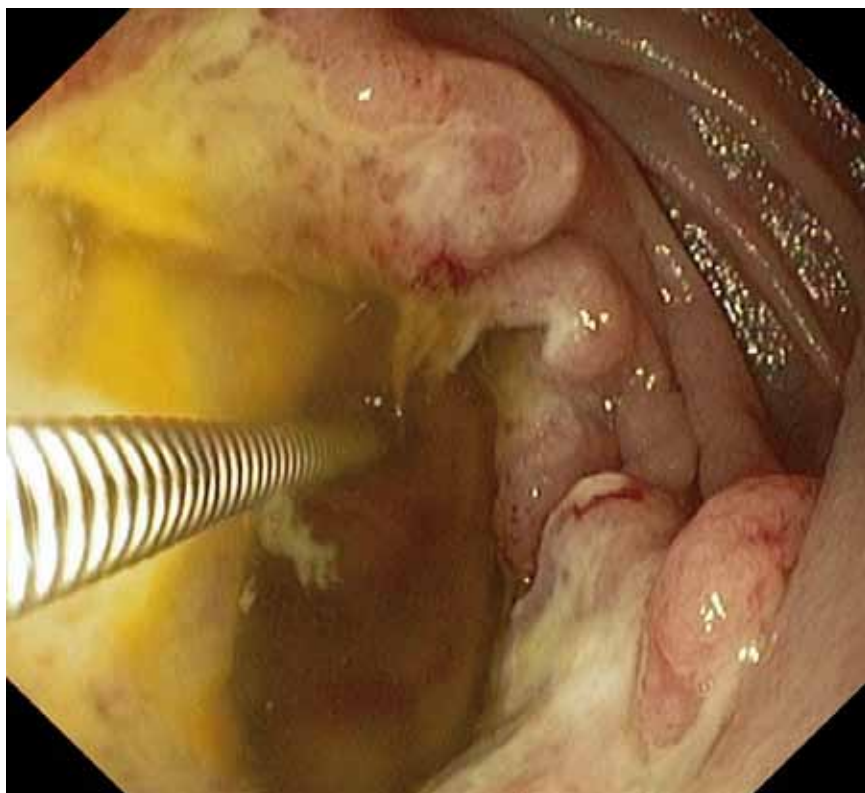
Obrázek č. 9: Atrofická sliznice jejuny při enteroskopii v bílém světle



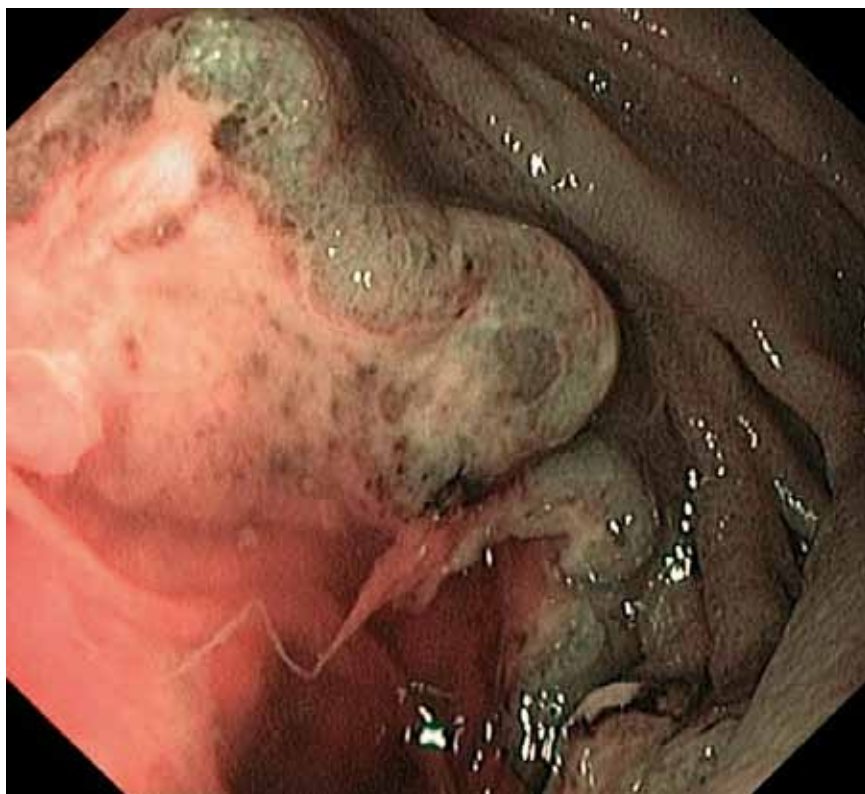
Obrázek č. 10: Atrofická sliznice jejuny při enteroskopii v NBI



Obrázek č. 11: Lymfom přechodu jejunu v ileum v bílém světle při enteroskopii s biopsií



Obrázek č. 12: Lymfom přechodu jejunu v ileum v NBI



# **Celiac disease and osteoporosis**

**Disertation work**

**Key words: celiac disease, osteoporosis, secondary osteoporosis,  
targeted screening, risk groups and disease**

Medical school  
Masaryk University Brno  
2012



## Summary:

The celiac disease is traditionally viewed as the children's disease with a typical form accompanied mainly by intestinal symptoms and malabsorption. This opinion is still generally accepted by the medical community. Findings based on the area-wide screening show that the prevalence has risen from the original 1 : 1 000–1 500 to 1 : 70–550. The average prevalence in the western countries is nearly 1 : 100. The prevalence of the celiac disease in the Czech republic is estimated to be approximately 1 : 200–250. It means that the number of people in the Czech republic who are likely to be affected is about 40,000–50,000 people. Currently only 10–15% of the total number of the ill people are diagnosed and monitored. Adult patients represent the main diagnostic problem because their clinical pictures are individual and the main symptoms are atypical (nonenteral). These are anaemia (mainly sideropnic), early/premature osteoporosis, herpetiformic (Duhring) dermatitis, polyneuritis, ataxia, depression, behavioural disorders, menstrual cycle disorders and infertility. Therefore our attention is currently focused on the screening of these groups of subjects. The purpose of our study was to check the frequency of the celiac disease with patients with diagnosed osteoporosis and osteopenia. In our study we have confirmed the assumption that the prevalence of the celiac disease in the group of subjects was 1 : 50, which means that 2,2% of patients with osteoporosis and osteopenia are affected by celiac sprue and therefore screening examination of these patients with the subsequent causal treatment (gluten-free diet) is recommended.

## Kalcium v léčbě metabolických chorob skeletu

P. FOJTÍK<sup>1</sup>, P. NOVOSAD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., <sup>2</sup>Ostrava-Vítkovice, Mediekos Labor, s. r. o, Zlín

### SOUHRN

Fojtík P., Novosad P.: **Kalcium v léčbě metabolických chorob skeletu**

Vápník má společně s vitamínem D nezastupitelnou úlohu jak v prevenci osteopenie a osteoporózy, tak i při všech způsobech její léčby. Dostatečný přívod vápníku závisí na denním příjmu v potravě, který je individuální. Potraviny se výrazně liší v dostupnosti vápníku. Je dobré znát faktory, které ovlivňují vstřebávání vápníku, složení preparátů, kterými substituujeme dávku, vhodnou pro určitou věkovou skupinu, stavy, které ovlivňují vstřebávání vápníku.

*Klíčová slova: kalcium, osteoporóza, výživa, vstřebávání kalcia*

### SUMMARY

Fojtík P., Novosad P.: **Calcium in the treatment of metabolic bone disease**

Calcium plays, as well as vitamine D, very important role in prevention of osteopenia and osteoporesis and its treatment. Sufficient absorbtion of calcium depends on its daily content in alimentation, which may differ significantly. The various kinds of aliments are very different, as far as the calcium content concerns. It is recommendable to be acquainted with the factors influencing the calcium absorbtion, the content of preparates we usually substitute, a dose suitable for a certain age group and conditions influencing the absorbtion of calcium.

*Keywords: calcium, osteoporosis, nutrition, calcium absorption*

*Osteologický bulletin 2010;15(4):148–153*

**Adresa:** MUDr. Pavel Novosad, Mediekos Labor, s. r. o, Tomáše Bati 3705, 760 01 Zlín, e-mail: novosad@avonet.cz

Došlo do redakce: 19. 4. 2010

Přijato k tisku: 26. 11. 2010

### Úvod

Nedostatečný příjem vápníku v potravě nebo jeho nedostatečná biologická dostupnost patří mezi významné rizikové faktory, které ovlivňují dosažení geneticky determinovaného maxima kostní hmoty a úbytek kostní hmoty v pozdějším životě [1,2]. Výsledky epidemiologických studií naznačují také souvislost mezi nízkým příjmem vápníku a arteriální hypertenzí [3], kolorektálním karcinomem [4] nebo nefrolitiázou [5]. Množství vápníku, které je pro daného jedince optimální, závisí kromě věku a hormonálního stavu také na úrovni střevní absorpce kalcia, stupni fyzické aktivity, je ovlivněno příjmem vitamínu D, jinými složkami potravy, léky a genetickými faktory, jako i některými nemocemi. Vápník má společně s vitamínem D nezastupitelnou úlohu jak v prevenci osteopenie a osteoporózy, tak i při všech způsobech její léčby. Dostatečný přívod vápníku a přiměřená pohybová aktivita patří mezi nejdůležitější zemní faktory ovlivňující zdravý skeletu.

### Homeostáza vápníku

Vápník je základním iontem ve všech organizmech, kde hraje klíčovou roli v mnohých procesech, od vytváření a udržování skeletu, kdy je vápník s fosforem ukládán ve formě hydroxyapatitu v kostní matrix. Asi 99 % vápníku je uloženo ve skeletu a v případě nutnosti slouží jako metabolická rezerva k uvolnění. Vápník je také součástí intracelulárních a extracelulárních prostor a účastní se základních

metabolických pochodů. Je nezbytný pro udržování dráždivosti specializovaných membrán, což umožňuje správnou funkci svalových a nervových buněk a příslušných tkání. Vápník je esenciální složkou v koagulační kaskádě a intracelulárně slouží k přenosu signálu mezi receptorem a adenylát guanylát cyklázami. Kalciová rovnováha je udržována spoluprací tří orgánových systémů (gastrointestinálního traktu, skeletu a ledvin). Příjem vápníku v dospělosti je v průměru asi 1 g/den, z nichž 0,35 g je absorbován v tenkém střevě prostřednictvím mechanismu, který je řízen především kalciotropními hormony.

Pro udržení kalciové rovnováhy musí ledviny vyloučit stejné množství Ca, které přijme střevo. Toto je dosaženo kombinací filtrace vápníku glomeruly a následnou reabsorpcí v renálních tubulech. Kostní obrat je nepřetržitý proces, který zahrnuje jak resorpci stávajících kostí, tak novotvorbu nové kosti. Výše uvedené kalciové přesuny jsou stimulovány synergicky působením aktivního vitamínu D (1,25-dihydroxyvitamin D3) a parathormonu. Až v nedávné době byl objeven mechanismus, kterým je vápník transportován aktivně přes epitel sliznice střeva a ledvin, kde byl identifikován epiteliální Ca kanál s dvěma poddruhy TRPV5 a TRPV6. Funkční analýza ukázala, že tyto Ca kanály představují nejrychlejší a hlavní tok kalcia při dopravě do extraintestinálního prostoru. Tyto kanály jsou i cílem pro hormonální kontrolu aktivního transportu ze střevního lumen nebo moči. Zachování extracelulární koncentrace Ca

má zásadní význam pro mnoho životně důležitých funkcí. Organismus je vybaven sadou regulačních systémů (parathormon, aktivní vitamín D a kalcitonin), jak udržet hladinu plazmatického Ca v normě [6].

### Vstřebávání a ztráty vápníku

Vápník je v potravinách většinou vázán ve formě uhličitanu vápenatého, který je samostatně obtížně vstřebatelný. V žaludku účinkem HCl se Ca mění na chlorid vápenatý, který je daleko lépe vstřebáván duodenem a tenkým střevem. Proto achlorhydrie a antisekreční medikace snižuje jeho dostupnost. Vápník je vstřebáván jak aktivním transportním mechanismem přes enterocyty za účasti aktivního metabolitu vitamínu D (1,25-dihydroxyvitaminu D<sub>3</sub>), tak pasivní paracelulární cestou. Množství vstřebaného vápníku závisí na jeho denním příjmu v potravě. Až do dávky 500 mg probíhá absorpce vápníku převážně aktivním transportním mechanismem, zejména v duodenu. Při dávce vápníku (nad 500 mg) je aktivní transport vápníku saturován a uplatňují se pasivní paracelulární mechanismy, které převažují v jejunu a v ileu. Při nízkém příjmu vápníku se zvyšuje absorbovaná frakce vápníku [8,9]. Při sníženém příjmu vápníku se mírně snižuje hladina ionizovaného vápníku v krvi a zvyšuje se sekrece PTH, který stimuluje renální 1 $\alpha$ -hydroxylázu. Zvýšená koncentrace kalcitriolu pak stimuluje aktivní transportní mechanismy vápníku v duodenu. Adaptace střevního transportu na nízký příjem vápníku trvá u zdravých dospělých několik týdnů. Účinnost střevní absorpce vápníku u lidí je v průměru nízká. Přibližně jen 15 % a je závislá na věku, kdy v dětském věku je až 60 % a postupně do dospělosti klesá. Také se zvyšuje během těhotenství.

Střevní ztráty vápníku jsou pasivní (trávicí šťávy, deskvamace epitelu) a odhadují se na 100–150 mg/den. Vstřebaný vápník se zčásti ukládá do kostí a zčásti se vylučuje ledvinami. Tubulární reabsorpce vápníku je účinná asi z 98–99 %. Denně se močí vyloučí asi 100 mg vápníku. Kůží se ztrácí okolo 10–20 mg vápníku denně, při velkém pocení i více. Denně se resorbuje z kostí asi 6,25 mmol vápníku (250 mg) a stejné množství se do kosti zpět deponuje při mineralizaci osteoidu. S věkem se však bilance stává negativní a více vápníku se ze skeletu uvolňuje. Naopak pozitivní bilance vápníku je při modelaci a růstu skeletu vysoká v dětství.

### Jakou dávku vápníku přijímáme a jaká je správná

V běžné potravě bez konzumace mléka a mléčných výrobků je vápník v dávce asi 500 mg/den. Denní příjem potravy s mléčnými produkty zvýší denní příjem na 850 mg/den [9,14]. Příjem mléčných produktů v dospělosti je výrazně individuální a hlavně opomíjený. S věkem narůstá laktózová

intolerance, která se podílí na nízkém příjmu Ca [10]. Pak je denní příjem vápníku nedostatečný.

Diskuze o výšce příjmu dávky vápníku se odráží i v doporučeních jednotlivých společností. Dávka 700 mg Ca/den se považuje za přiměřenou pro postmenopauzální ženy ve Velké Británii [11], zatímco dávka 1 500 mg Ca/den se považuje za přiměřenou pro postmenopauzální ženy ve Spojených státech [12]. V rozvojových zemích je příjem vápníku, mnohem nižší (344 mg/den), ve vyspělém světě je (850 mg/den). I přesto, že v rozvojových zemích je strava bohatá na šťavelany, fytyáty a vlákninu, které brání vstřebávání vápníku, tato populace nemá vyšší prevalenci osteoporózy. Možným vysvětlením jsou rozdíly v příjmu vitamínu D, genetické faktory, příjem soli, a příjem živočišných bílkovin i všeobecný nedostatek alkalizujících metabolitů v typické západní stravě, což by se dalo napravit zvýšeným příjmem ovoce a zeleniny [13]. Další možností jsou rozdíly v příjmu tuku mezi populacemi. Vysoký obsah mastných kyselin v západní dietě může být rizikovým faktorem pro osteoporózu, v důsledku tvorby nerozpustných vápenatých mýdel.

Dávka vápníku menší než 600–800 mg/den se pokládá za příliš nízkou, aby zajistila dostatečnou mineralizaci kosti. Pak zvyšuje riziko zlomenin v následném věku. Je třeba poznamenat, že je nepravděpodobné, že příjem Ca 1 300 mg/den a více je škodlivý (až do neznámého maxima, pravděpodobně 2 500 mg/den pro většinu dospívajících). Jeden možný přístup ke zvýšení vstřebávání vápníku je dostatečný příjem vitamínu D k podpoře transcelulárního vstřebávání [15]. Ve studiích u dospělých se potvrdil významný nárůst BMD a menší počet fraktur při kombinované substituci vápníku a vitamínu D [16].

V osteologickém centru ve Zlíně jsme provedli u 40 pacientek s osteoporózou propočítání příjmu vápníku ve stravě a zjistili jsme velké interindividuální rozdíly v denním příj-

Tabulka 1  
Dostupnost kalcia z některých potravin

Potravina	1 porce v mg	Obsah Ca (mg)	Odhad absorpce v %	Absorpce Ca v mg	Množství adekvátní 1 hrnek mléka
Mléko (1 hrnek 250 mg)	260	315	32	101	1,0
Kapusta	69	95	59	56	1,8
Čínské zelí	90	84	54	45	2,2
Mandle pražené	73	206	21	43	2,3
Řepa	90	43	61	26	3,9
Brokolice	100	46	53	24	4,1
Sezam. semínka	68	89	21	19	5,3
Fazole	95	85	17	14	7,1
Květák	66	10	69	7	14
Špenát	95	129	5	6	16,8

mu, byly v rozmezí od 200 do 1 200 mg/den. Proto si myslíme, že je vhodné u pacientů s potenciálně nízkým příjmem vápníku přesně otestovat denní příjem pomocí kalkulátoru. Z našeho souboru postmenopauzálních žen vyplývá, že příjem Ca v potravě byl 72 % (870 mg/den) doporučeného denního příjmu. Tedy suplementace preparáty vápníku u žen v našem souboru by měla být 400 mg/den k dosažení správné denní dávky v průměru. Pokud přihlídneme k interindividuálním rozdílům, pak by se doporučená substituce pohybovala od 0 do 1 200 mg/den.

### Biodostupnost z potravin

Dostupnost z potravin je velice různá. Z mléčných produktů je dostupnost vápníku asi 32 %. Z jednoho hrnku mléka, jednoho jogurtu nebo 40 g sýru se nám do organismu vstřebá asi 96 mg Ca. Dostupnost Ca z některých rostlin je výrazně vyšší – z kapusty a čínské zelí je to až 56 % [17,18]. Naopak z květáku a špenátu jen 6–7 % pro obsah šťavelanů a fytiátů, které tvoří s Ca nevstřebatelné komplexy. Proto pro vstřebání dostatečné dávky Ca je třeba několikanásobný objem zeleniny oproti běžné porci mléka pro malý obsah Ca v zelenině a v některých potravinách i přítomnosti šťavelanů. Zelenina je ale důležitou součástí stravy pro bohatý příjem vitamínu K a bioflavonoidů. Nově se na našem trhu objevila i minerální voda Aquaos, která obsahuje 600 mg/l vápníku, 160 mg/l magnesia a také 400 IU vitamín D. Toto složení se zdá být optimální pro substituci vápníku během dne s potravou pro jeho lepší absorpci než vápníku ve formě uhličitanu vápenatého v perorální suplementaci. Rozdělení do mnoha denních dávek také výrazně zlepšuje dostupnost vápníku, pokud si uvědomíme, že transportní kapacita příjmu vápníku je schopna pojmout maximálně 500 mg vápníku v jedné dávce [19].

### Vliv vápníku na rozvoj osteoporózy a riziko fraktur

Osteoporotické zlomeniny jsou zásadní a rostoucí zdravotní problém v mnoha průmyslově vyspělých společnostech (tabulka 1). Epidemiologická data ukazují, že jedna ze dvou žen a jeden z pěti mužů nad 50 let utrpěli frakturu.

Tabulka 2  
Doporučené dávky kalcia (FDA USA)

Děti	6–10 let	800–1 200 mg/d
	11–24 let	1 200–1 500 mg/d
Muži	25–65 let	1 000 mg/d
	nad 65 let	1 500 mg/d
Ženy	25 let – menopauza a po menopauze s hormonální substitucí	1 000 mg/d
	po menopauze a nad 65 let	1 500 mg/d
	kojící a gravidní	1 200–1 500 mg/d
	těhotenství a laktace	1 200 mg/d
	osteoporóza	1 500 mg/d

K většině těchto zlomenin došlo po minimálním traumatu s následně prokázanou osteoporózou. Dostatečný přísun vápníku má kladný vliv u mladých dospívajících žen na dosažení dobré vrcholové kostní hmoty, a tím následně snížení rizika osteoporózy a fraktur v postmenopauzálním období. Dostatečná substituce má vliv i na udržení kostní hmoty v premenopauzálním období, což dokazuje mnoho studií. V metaanalýze studií osteopenických žen středního věku, kdy bylo substituováno kalcium v dávce 1000 mg/den, vitamín D 250 IU/den a prolin (CB6Pro) jako preventivní opatření proti osteoporóze v pozdějším životě. Po jednom roce oproti placebo nedošlo k poklesu BMD oproti placebo skupině, kde došlo k 2% poklesu BMD bederní páteře [20].

Další studie sledující substituci vitamínu D na riziko fraktur naznačují, že vitamín D podávaný samostatně v dávce 10–20 mg není účinný v prevenci zlomenin. Naproti tomu podávání vápníku a vitamínu D společně snížilo počet zlomenin krčku stehenní kosti a celkový počet zlomenin, a pravděpodobně i zlomenin obratlů, bez ohledu na věk, polohu, nebo předchozí zlomeniny [21]. Další metaanalýza studií sledujících pacienty s dlouhodobou ústavní péčí jasně ukázala, že samostatný vitamín D nedokáže zabránit fraktuře krčku femuru. Podobně nedostatečný ochranný vliv byl zaznamenán i pro non-vertebrální fraktury, zlomeniny obratlů a všechny nové fraktury. Naproti tomu kombinovaná substituce vitamínu D s vápníkem významně snižuje celkový počet zlomenin, významně snižuje riziko úmrtí u lidí užívajících vitamín D s vápníkem, což se dává do souvislosti se snížením rizika zlomenin krčku femuru [22]. Tímto se potvrdila nutnost substituce vápníku společně s vitamínem D na riziko zlomenin. Vitamín D s vápníkem lehce snížil relativní riziko fraktur kyčle, ne-vertebrálních fraktur, ale nepotvrdil vliv na zlomeniny obratlů [23]. Z těchto studií se jeví jako zásadní poznatek, že jenom společná substituce vápníku a vitamínu D má pozitivní vliv na snížení počtu všech zlomenin a snížení jejich relativního rizika.

### Vedlejší účinky substituce vápníku

#### Gastrointestinální vedlejší účinky

Z nejčastějších vedlejších účinků substituovaného vápníku ve formě uhličitanu vápenatého jsou pozorovány zácpa a zvýšená plynatost. Tyto příznaky lze ovlivnit snížením dávky vápníku s nepřekročením doporučené denní dávky, pak zajištěním dostatečné hydratace a dostatek vláknin. Možná je i změna na preparáty s citronanem vápenatým. Při nadměrné plynatosti je vhodné vyloučit laktózovou intoleranci a celiakii jako příčinu obtíží [24].

#### Kardiiovaskulární riziko

V poslední době jsou uváděny práce o zvýšení kardiiovaskulárního rizika při substituci vápníkem. Provedená metaanalýza sledovala studie se substitucí samostatného vápníku v dávce  $\geq 805$  mg/d, u pacientů s věkem nad 40 let, po dobu více jak jednoho roku, bez suplementace vitamínu D prokázala zvýšené relativní riziko pro infarkt myokardu (až 30 %), pak mírné zvýšení rizika pro náhlou smrt a pro mozkovou příhodu. Z toho autoři usuzují, že substituce vápníku by měla být vždy doplněná substitucí vitamínu D, kdy toto riziko není zvýšeno. Rovněž dostatečný příjem vápníku běžnou stravou neukázal zvýšení rizika kardiiovaskulárních

příhod. Naproti tomu dostatečný přísun vápníku s vitamínem D a vitamínem K2 prokázal snížení rizika náhlé smrti z kardiovaskulárních příčin až o 30 %, dále nepřímo snížení mortality ze všech příčin a snížení výskytu aortálních kalcifikací [25,26].

#### Riziko ledvinných kamenů

Substituce vápníku v doporučených dávkách dle posledních studií naopak snižuje riziko vzniku a recidivy ledvinných kamenů až o 50 % oproti pacientům s dietou s omezením vápníku. Tento efekt je založen na předpokladu, že vápník váže ve střevě oxaláty a zabraňuje jejich vstřebávání, což se potvrdilo i sníženým vylučováním oxalátů močí. Proto by měly být preparáty vápníku užívány společně s jídlem a neměla by být překročena dávka 500 mg v jednotlivé dávce. Riziko hyperkalcemie a hyperkalcirurie je vzácné, souvisí jen s excesivními dávkami vitamínu D a nepoznanými malignitami [24].

#### Interakce s léky a potravinami

Vstřebávání Ca tenkou kličkou snižují: inhibitory protonové pumpy (IPP – proton pump inhibitor), které způsobují achlorhydrii žaludku, a tím brání přeměně na vstřebatelné formy Ca, poslední studie však neprokázaly vliv na progresi osteoporózy a pokles kostní hmoty oproti placebo u pacientů dlouhodobě užívajících IPP. Ale naopak došlo k lehkému zvýšení rizika fraktury krčku femuru, pravděpodobně vlivem na kvalitu kosti [27,35]. Další preparáty, které snižují vstřebávání vápníku, jsou bisfosfonáty a fluoridy, které se nemají dávat současně s Ca pro tvorbu nevstřebatelných komplexů ve střevě. Také tetracykliny, chinolony, fenytoiny i barbituráty snižují vstřebávání Ca. Pozor si je třeba dát na současnou medikaci digoxinu, blokátorů Ca kanálu, kdy kalcium zvyšuje jejich toxicitu. Thiazidová diuretika zvyšují riziko hyperkalcemie a snižují exkreci Ca [24].

#### Další vedlejší účinky

Málo časté jsou kožní alergické reakce jako pruritus, urtika, exanthem a průjem.

#### Potřeba kalcia během věku

##### Dětství a dospívání (0–25 let)

Nedostatečný příjem vápníku, zejména v obdobích rychlého růstu v dětství a při dospívání, má za následek nedosažení geneticky determinovaného maxima kostní hmoty, a znamená tak vyšší riziko vzniku osteoporózy, zejména v pozdějším věku. Doporučený příjem vápníku v prvním půlroce života (400 mg) je plně hrazen mateřským mlékem. Střevní absorpce vápníku z mateřského mléka je vysoká a udává se kolem 60 %. S věkem se nároky organismu na příjem vápníku zvyšují. Hlavním zdrojem vápníku jsou především mléčné výrobky. Nároky na dostatečný příjem vápníku jsou velké zejména v období dospívání, kdy se tvoří asi 37 % veškeré kostní hmoty [11,28]. Doporučený příjem vápníku v tomto období je 1 200–1 500 mg/den [21].

##### Těhotenství a laktace

Od začátku těhotenství se zapojují adaptační kompenzační mechanismy, které pomáhají udržovat kalciovou bilanci. Zvyšuje se střevní absorpce vápníku, snižuje se vylučování vápníku močí a mobilizuje se vápník ze skeletu. Příjem vápníku v dávce 1 200 mg/d dostačuje k udržení kalciové bilance během těhotenství dospělé ženy [29]. Po porodu sice klesá účinnost střevní absorpce vápníku na úroveň před těhotenstvím, ale snížené vylučování vápníku přetrvává po celou dobu laktace. Kojící ženy ztrácejí denně mlékem 160–300 mg vápníku. Během 9 měsíců laktace ztratí žena 50–75 g kalcia. Většina studií zjistila, že ztráta kostí vzniklá během laktace se ale rychle upraví po ukončení laktace [11,29]. Podle doporučení mají kojící ženy přijímat 200–300 mg vápníku denně navíc.

Tabulka 3  
Nejčastěji užívané preparáty k substituci s obsahem vápníku

Preparát	Ca <sup>2+</sup> /mg	Nositel Ca v mg	Vstřebávání	Vitamín D3	Ostatní	Dávka
Biomín H	450	Ca. carbonas 1 110 mg	25 % a více	–	Mg 15 mg, P 1,8 mg	1
Calcichew D3	500	Ca. carbonas 1 250 mg	25 % a více	200 IU	–	1–2 tbl
Caltrate plus	600	Ca. carbonas 1 512 mg	25 % a více	200 IU	Mg 40 mg, Br 250 µg Zn 7,5 mg, Cu 1 mg, Mg 1,8 mg	1–2 tbl
Kombi-Kalz	500	Ca. carbonas + Ca citron. 1 250 mg	30 % a více	440 IU	–	1–2 tbl
Osteocare	400	Ca. carbonas 1 000 mg	25 % a více	100 IU	Zn 5 mg, Mg 150 mg	2 tbl
Osteo K2 komplex	200	Ca. carbonas 500 mg	25 % a více	100 IU	Vitamín K2- 22,5 µg	2 tbl
Osteogenon	178	Hydroxyapatit 444 mg	?	–	P 82 mg Protein 75 mg Kolagen 216 mg	4–8 tbl
Vitalcalcín	250	Ca. carbonas amylo 693 mg	30 % a více	–	–	1–4 tbl

### Menopauza

Po menopauze se zvyšuje osteoresorpce a dochází k akceleraci kostního úbytku. Estrogeny inhibují uvolňování některých cytokinů (interleukinu 1,6) z osteoblastů, které stimulují osteoklasty. Ztráta celkového tělesného vápníku v důsledku deficitu estrogenů po menopauze se udává okolo 15 %. U žen po menopauze se zjišťuje pokles střevní absorpce vápníku a zvyšuje se renální exkrece vápníku. Tyto změny jsou dané jednak samotným deficitem estrogenů, jednak se uplatňují změny koncentrací PTH a kalcitriolu v séru [9,24]. Při vystupňované osteoresorpci se mírně zvyšuje hladina ionizovaného vápníku v séru a snižuje se tak sekrece parathormonu. Snižuje se exkrece fosfátů indukovaná parathormonem a mírně se zvyšuje hladina fosfátů v séru. Nižší parathormon a vyšší koncentrace fosfátů vedou ke snížené produkci 1,25-dihydroxyvitaminu D<sub>3</sub>, a pak dojde ke snížení absorpce vápníku střevem [30]. Běžný příjem vápníku během prvních 5 let po menopauze nestačí kompenzovat úbytek kostní hmoty. Dostatečný příjem vápníku však vede ke zpomalení kostního úbytku v prvních 6–12 měsících při terapeutických dávkách vápníku. Dostatečný příjem vápníku u žen bez hormonální substituce se proto doporučuje zvýšit na 1 500 mg/den.

### Dospělí (nad 65 let věku)

U starších lidí se na úbytku kostní hmoty podílí několik mechanismů. Kombinují se zejména účinky malé fyzické aktivity, deficitu pohlavních hormonů a deficitu vápníku a vitamínu D. S věkem klesá schopnost adaptace střevní absorpce na nízký příjem kalcia. U starších osob se na snížené střevní absorpci vápníku uplatňuje deficit pohlavních hormonů (estrogeny stimulují 1 $\alpha$ -hydroxylázu v ledvinách) [31,32] a deficit vitamínu D. Deficit 1,25-dihydroxyvitaminu D<sub>3</sub> může být způsoben nedostatečnou tvorbou vitamínu D při porušené funkci ledvin, nebo rezistencí receptorů vitamínu D ve střevě [32,33]. K negativní bilanci vápníku může dále přispívat vyšší vylučování vápníku močí. Tyto důsledky vyžadují zvýšení denního příjmu vápníku. Nedostatečný příjem pod 1 400 mg/den má za následek rozvoj sekundární hyperparatyreózy s postupným rozvojem osteopenie, dlouhodobě osteoporózy a zvýšení rizika fraktur. Po podání účinné dávky vápníku se snižuje produkce PTH a markerů kostní resorpce. Dlouhodobá substituce dostatečné dávky vápníku s vitamínem D 800 IU prokázaly významné snížení rizika fraktury krčku stehenní kosti a snížení rizika vertebrálních fraktur. Proto je doporučován u starších osob vyšší příjem vápníku a to kolem 1 500 mg/den [36,37].

### Jakým preparátem substituovat

Z dostupných preparátů, které jsou na našem trhu, je Ca většinou vázáno ve formě uhličitanu vápenatého v dávkách 200–600 mg (tabulka 2). Musíme si ale uvědomit, že dostupnost Ca z uhličitanu vápenatého je maximálně 25 % (tedy 50–150 mg) [22,24]. Ke vstřebání je nutná acidita v žaludku, jeho změna na chlorid vápenatý, jenž je vstřebáván v tenké kličce. Většina Ca je tedy vyloučena stolicí ve formě nerozpustných solí a mýdel. Vhodné je volit preparát kombinovaný s vitamínem D pro jeho nutnost při vstřebávání vápníku. Nově je na trhu i preparát s vitamínem K<sub>2</sub>

(Osteo K2 komplex tbl.), kde vitamín K<sub>2</sub> zajistí přirozené uložení vápníku do hydroxyapatitových krystalů v kostní matrix aktivací osteokalcinu [33].

### Které stavy ovlivňují vstřebávání vápníku

- Vstřebávání Ca závisí na třech faktorech [34] (tabulka 3).
1. Potřebě organismu, která je kontrolována parathormonem přes hladinu Ca v plazmě, dostatečným příjmem vitamínu D, který aktivuje vstřebávání Ca tenkou kličkou. Proto se doporučuje pravidelné přirozené slunění minimálně 2x týdně 30 min. Dále je vhodná trvalá suplementace populace v zimních měsících a u starších osob celoročně. Doporučovaná dávka vitamínu D je 800 IU. V posledních pracích se doporučuje ale až dvojnásobná dávka 1 600 IU pro dosažení dobré hladiny vitamínu D.
  2. Velikost dávky je určována potravinami s obsahem vápníku jak v živočišné, rostlinné potravě, tak ve formě suplementace. Preparáty s vápníkem se doporučuje podávat ve dvou dávkách do 500 mg s jídlem dle výběru preparátu.
  3. Kofaktory, které snižují, nebo zvyšují vstřebávání kalcia, jsou mnohé v závislosti na věku pacienta a podle přidruženého onemocnění či medikace.

### Snížení vstřebávání

Vstřebávání Ca tenkou kličkou snižují: inhibitory protonové pumpy, které dělají achlorhydrii žaludku, a tím brání přeměně na vstřebatelné formy Ca. Dále jsou to bisfosfonáty a fluoridy, které se nemají dávat současně s Ca pro tvorbu nevstřebatelných komplexů ve střevě. Také tetracykliny, chinolony, fenytoiny a barbituráty snižují vstřebávání Ca. Pozor si je třeba dát na současnou medikaci digoxinu, blokátorů Ca kanálu, kdy kalcium zvyšuje jejich toxicitu. Thiazidová diuretika zvyšují riziko hyperkalcemie a snižují exkreci Ca. Stavy po resekcích žaludku a tenkého střeva, závažné onemocnění střeva jako Crohnova choroba a ulcerózní kolitida snižují dostupnost Ca pro zrychlenou pasáž střevem, zmenšení vstřebávací plochy. Stejně jako velký příjem alkoholu a více jak 3 šálky kávy denně, potraviny s kyselinou šťavelovou, fosfáty a kyselinou fytinovou (špenát, rebarbora, produkty z otrub), snižují vstřebávání Ca [24].

### Zvýšení vstřebávání

Vstřebávání Ca tenkou kličkou naopak zvyšuje laktóza v mléce, příjem potravin bohatých na vápník, rozdělení substituce preparáty do několika menších dávek do výšky 500 mg, dostatečný příjem vitamínu D a zachovaná acidita žaludku.

### Závěr

1. Je vhodné vědět, jaký je skutečný příjem Ca v potravě u našich pacientů, pro velké interindividuální rozdíly, hlavně díky stravovacím návykům. Pak můžeme vhodně volit dávku suplementace či preparát.
2. Vždy substituovat vápník společně s vitamínem D pro prokázaný efekt na nárůst kostní hmoty a snížení rizika fraktur.
3. Přísun vápníku stravou je nejpřirozenější, proto dbejme na opakované poučení o dietě a doporučení příjmu mléčných výrobků či minerálních vod s obsahem vápníku.

#### 4. Je vhodné znát vedlejší účinky a interakce suplementace vápníku a vlivy či onemocnění, které se podílejí na ovlivnění vstřebávání vápníku.

#### Literatura

- Heaney RP, Abrams S, Dawson Hughes B et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11:985–1009.
- Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993;13:287–316.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
- White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:769–774.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833–838.
- Hoenderop Joost GJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium Absorption Across Epithelia. *Physiol Rev* 2005;85:373–422.
- Talmage DW, Talmage RV. Calcium homeostasis: How bone solubility relates to all aspects of bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7(2): 108–112.
- Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML. Influence of calcium load on absorption fraction. *J Bone Miner Res* 1990;5:1135–1138.
- Macdonald HM, New S, Golden M. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79:155–165.
- Specker BL. Should there be a dietary guideline for calcium intake? *No Am J Clin Nutr* 2000;71:661–664.
- Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. London: HMSO, 1991.
- Heaney RP. There should be a dietary guideline for calcium intake. *Am J Clin Nutr* 2000;71:658–660.
- Hegsted DM. Calcium and osteoporosis. *J Nutr* 1986;116:2316–2319.
- Heaney RP, Berner B, Louie Helm J. Dosing regimen for calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 2000;15:2291.
- Abrams S, Strewler G. Adolescence: How Do We Increase Intestinal Calcium Absorption to Allow for Bone Mineral Mass Accumulation? *BoneKey-Osteovision* 2007;4(5):147–157.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Magnesium, Phosphorus, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press; 1997.
- Sheikh MS, Fordtran JS. Calcium bioavailability from two calcium carbonate preparations. *N Engl J Med* 1990;323:921.
- Calcium Absorption – Bio-availability and Solubility *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 19, No. 90002, 119S–136S (2000) Published by the American College of Nutrition.
- www.aquaos.eu
- Masse P, Jouleux J, Tranchant C. Enhancement of Calcium/Vitamin D Supplement Efficacy by Administering Concomitantly Three Key Nutrients Essential to Bone Collagen Matrix for the Treatment of Osteopenia in Middle-Aged Women: A One-Year Follow-Up. *J Clin Biochem Nutr* 2010;46(1):20–29.
- Abrahamsen B, Andersen N. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.
- Handoll H. Update of a systematic review of vitamin D for preventing osteoporotic fractures. *Inj Prev* 2009;15(3):213–221.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:165–173.
- Deborah A, Straub MS. RD:Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286–295.
- Bolland M, Avenell A, Baron J. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:6–9.
- Geleijnse J, Vermeer C, Grobbee D. Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterdam Study12. *J Nutr* 2004;134:3100–3105.
- Targownik L, Lix L, Lejny S. Proton – Pump Inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896–904.
- Zikán V. Význam vápníku pro zdravý skeletu a léčbu osteoporózy. *Praktická gynekologie* 2003;2:8–10.
- Sowers MFR. Changes in maternal bone with pregnancy and lactation. In: NIH Consensus Development Conference on Optimal Calcium Intake: Program and Abstracts. Bethesda, Md: National Institutes of Health 1994; pp 43–48.
- Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL et al. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4023–4027.
- Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, De Luca HF. Intestinal calcium absorption and vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J Clin Invest* 1979; 64:729–736.
- Bouillon R, Van Cromphaut S, and Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem* 2003;88:332–339.
- Hoenderop Joost GJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium Absorption Across Epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85:373–422.
- Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturita* 2002;41:211–221.
- Riggs L, Melton J. Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 1996.
- Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70–73.
- Abrams SA, Gordon J, Strewler Adolescence: How Do We Increase Intestinal Calcium Absorption to Allow for Bone Mineral Mass Accumulation? *BoneKey-Osteovision*. 2007;4(5):147–157.
- Heaney RP. Calcium supplements: practical considerations. *Osteoporosis International* 1991;1(2):65–71.

# Screening celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií

P. Fojtík<sup>1</sup>, P. Novosad<sup>2</sup>, M. Kliment<sup>1</sup>, P. Hrdý<sup>2</sup>, A. Bóday<sup>3</sup>, R. Richterová<sup>3</sup>, O. Urban<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava-Vítkovice, přednosta MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

<sup>2</sup> Osteologické centrum Mediekos Labor, a. s., Zlín, přednosta MUDr. Pavel Novosad

<sup>3</sup> Laboratoř molekulární biologie, vedoucí RNDr. Radmila Richterová, P&R Lab, a. s., Nový Jičín, ředitelka RNDr. Magdalena Uvírová

<sup>4</sup> Lékařská fakulta Ostravské univerzity Ostrava, děkan doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

**Souhrn:** Celiakie je tradičně vnímána jako onemocnění dětského věku s typickou formou provázenou hlavně střevními symptomy a porušením malabsorpce. Tento názor je dosud všeobecně přijímán i lékařskou veřejností. Z výsledků celoplošného screeningu v evropských zemích a USA plyne zjištění, že prevalence vzrostla z původních 1 : 1 000–1 500 na 1 : 70–550. V průměru se prevalence v západních zemích blíží 1 : 100. V České republice je odhad prevalence celiakie kolem 1 : 200–250. V ČR je tedy pravděpodobně postiženo kolem 40 000–50 000 osob. V současnosti je však diagnostikováno a sledováno jen 10–15 % z celkového počtu nemocných. Dospělí představují hlavní diagnostický problém, neboť obraz nemoci je u nich individuální a hlavními příznaky jsou příznaky atypické (mimostřevní). Jsou to anémie (převážně sideropenická), předčasná osteoporóza, herpetiformní (Duhringova) dermatitida, polyneuritidy, ataxie, deprese, poruchy chování, poruchy menstruačního cyklu a infertilita. Proto je v současnosti zaměřena pozornost na screening v těchto skupinách. Cílem naší studie bylo ověřit četnost celiakie u nemocných s již potvrzenou osteoporózou a osteopenií. Ve studii jsme potvrdili, že prevalence celiakie u studovaného souboru byla 1 : 50, tedy 2,2 %, a proto se domníváme, že je vhodné provádět screeningové vyšetření u těchto pacientů s následnou kauzální léčbou (bezlepkovou dietou).

**Klíčová slova:** celiakie – cílený screening – rizikové skupiny a choroby – osteoporóza – osteopenie – sekundární osteoporóza

## Screening of celiac disease in patients with osteoporosis and osteopenia

**Summary:** The celiac disease is traditionally viewed as the children's disease with a typical form accompanied mainly by intestinal symptoms and malabsorption. This opinion is still generally accepted by the medical community. Findings based on the area-wide screening show that the prevalence has risen from the original 1 : 1 000–1 500 to 1 : 70–550. The average prevalence in the western countries is nearly 1 : 100. The prevalence of the celiac disease in the Czech republic is estimated to be approximately 1 : 200–250. It means that the number of people in the Czech republic who are likely to be affected is about 40,000–50,000 people. Currently only 10–15% of the total number of the ill people are diagnosed and monitored. Adult patients represent the main diagnostic problem because their clinical pictures are individual and the main symptoms are atypical (nonenteral). These are anaemia (mainly sideropenic), early/premature osteoporosis, herpetiform (Duhring) dermatitis, polyneuritis, ataxia, depression, behavioural disorders, menstrual cycle disorders and infertility. Therefore our attention is currently focused on the screening of these groups of subjects. The purpose of our study was to check the frequency of the celiac disease with patients with diagnosed osteoporosis and osteopenia. In our study we have confirmed the assumption that the prevalence of the celiac disease in the group of subjects was 1 : 50, which means that 2.2% of patients with osteoporosis and osteopenia are affected by celiac sprue and therefore screening examination of these patients with the subsequent causal treatment (gluten-free diet) is recommended.

**Key words:** celiac disease – targeted screening – risk groups and disease – osteoporosis – osteopenia – secondary osteoporosis

## Úvod

**Celiakie** (CS, celiakální sprue, gluten senzitivní enteropatie, netropická sprue) je celoživotní geneticky podmíněné autoimunitní onemocnění. Manifestuje se u geneticky vnímavého jedince (asociace HLA-DQ2, HLA-DQ8) po různě dlouhé době konzumace obilovin s obsahem lepku (glutenu). Gliadinové peptidy (štěpné produkty lepku) po prezentaci HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivním

buňkám spouští ve sliznici tenkého střeva nepřiměřenou imunitní odpověď zprostředkovanou T-buňkami. Současně dochází k produkci vysoce specifických autoprotilátek (protilátky proti tkáňové transglutamináze – AtTGA). Konečným důsledkem reakce na lepek je poškození sliznice tenkého střeva (převážně duodena a jejunu) s různými stupněm atrofie a zánětlivých změn [1,2]. V současné době jsou překonána 2 dogmata, a to, že celiakie

je onemocnění dětského věku a že to onemocnění jen mírného klimatu.

**Osteoporóza** (OP) je progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fragility kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Zlomeniny obratlových těl vedou k poklesu výšky nemocných, zhoršení fyzických funkcí, poruchám hybnosti, zhoršení schopnosti starat se o sebe.



Odhaduje se, že v ČR trpí osteoporózou okolo 600 000 osob. Zlomeniny obratlových těl jsou nečastější klinickou manifestací OP. Předpokládá se, že více než 30 % žen mladších 75 let a 50 % žen starších 75 let má netraumatické zlomeniny obratlových těl. Zlomeniny krčku stehenní kosti jsou zase nejzávažnější komplikací OP. Vyžadují hospitalizaci, způsobují závažnou imobilitu a mohou vést k 10–20% zvýšení mortality během 1. roku po zlomenině [3]. **Osteopenie** se vyskytuje u 18–24 % pacientů s celiakií. U postmenopauzálních žen s celiakií je potvrzena OP u 34 % v lumbální oblasti a ve 27 % v oblasti krčku stehenní kosti. Periferní fraktury (předloktí a zápěstí) jsou nejčastější zlomeninou u 25 % ve věku 38–50 let. Hlavní skupinou běžně diagnostikované OP je postmenopauzální a senilní [4]. Část pacientů léčených pro osteoporózu má i osteoporózu sekundární, jejíž incidence je poměrně velká. U mužů je to kolem 30–60 %. U perimenopauzálních žen je to až 50 %. Hlavním problémem se tedy stává kombinace sekundární osteoporózy a nejběžnější osteoporózy postmenopauzální. Osteoporózu a osteopenii v rámci celiakie také nazýváme **metabolickým onemocněním skeletu**. Ze **sekundárních příčin osteoporózy** je nejčastější gastrointestinální, jak pro svoji četnost, tak důsledky ve spojení s poruchou nutriční. Jsou to závažné onemocnění střev (morbus Crohn a ulcerózní kolitida), léčba glukokortikosteroidy, celiakální sprue, laktózová intolerance, jaterní onemocnění, žaludeční a střevní resekce, pankreatická insuficience a všechny typy malabsorpce. Diagnostika těchto onemocnění spadá do péče gastroenterologů, ale léčba osteoporózy zde má svá specifika, která zase spadají do péče osteologů. Proto je nutný mezioborový přístup. U celiakie je vliv na kost a vznik OP založen na malabsorpci živin s následnou poruchou pasivního i aktivního transportu Ca, snížení hladiny regulačního proteinu vitamínu D, sníženou hladinou vitamínu D, růstového hormonu

(GSF), inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-I) [5].

Podle kritérií Světové zdravotnické organizace pro screening jakékoliv choroby by měly být splněny tyto předpoklady:

1. choroba je léčitelná a neléčení má závažné důsledky;
2. úvodní metoda má být jednoduchá, levná a přijatelná pro probanda i poskytovatele;
3. pokud jde o metodu nepřímou, má vykazovat málo falešně pozitivních výsledků [6].

Celkový počet celiaků v Evropě se odhaduje asi na 3 miliony. Kvalifikovaný odhad prevalence celiakiální sprue (CS) v ČR je na podkladě publikovaných studií 1 : 200–250 (0,4–0,5 %), což odpovídá celkovému počtu 40 000–50 000 celiaků. V současnosti je však diagnostikováno pouze 10–15 % z celkového počtu nemocných. Celiakie se tedy diagnostikuje v ČR nedostatečně a pozdě z mnoha důvodů. Příčinou je všeobecně malé povědomí o atypických formách celiakie u medicínské veřejnosti, ale také změna fenotypu celiakie s častějšími atypickými (mimostrévními) projevy [7]. Jedním z atypických projevů je osteoporóza, na kterou jsme se v našem souboru zaměřili. Screening celiakie by se měl provádět u rizikových osob, rizikových chorob a podezřelých symptomů u autoimunitních chorob asociovaných s celiakií. Rizikové osoby jsou především rodinní příslušníci 1. stupně (děti, sourozenci, rodiče), zejména v přítomnosti podezřelých symptomů či autoimunitních onemocnění. Pokud je první výsledek sérologického vyšetření negativní, pak je doporučeno opakovat sérologické vyšetření v průběhu 2–3 let [8–10]. Rizikové choroby jsou anémie, většinou sideropenická, dermatitis herpetiformis (Duhring), již zmíněná osteoporóza, pak infertilita a poruchy menstruace a neuropsychické abnormality s polyneuropatií či ataxií a také deprese a poruchy chování. Autoimunitní choroby se vyskytují u celiaků

10–30krát častěji než u ostatní populace, pak mohou být příznaky překryty přidruženou chorobou. Rozpoznání celiakie a zahájení dietního opatření může zlepšit stav autoimunitní choroby. Podezřelé symptomy jsou anémie, úbytek tělesné hmotnosti a průjem (3 a více řídkých stolic denně). Jsou považovány za vysoce rizikové s doporučením vyšetřit biopsií [11].

### Cíl studie

Cílem naší studie bylo ověřit předpoklad, že prevalence celiakie ve skupině pacientů léčených pro osteoporózu a osteopenii je vyšší než prevalence v běžné populaci 1 : 200–250 (0,4–0,5 %).

### Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti ze 2 osteologických pracovišť (Zlín a Ostrava – Osteologické centrum Medicos Labor, a. s.). Zařazení pacienti již byli léčeni pro osteoporózu nebo osteopenii, nebo byli nově vyšetřeni denzitometricky s nově zavedenou léčbou. Screening byl prováděn od června roku 2006 do září roku 2009. Vyřazení byli pacienti s již známou celiakií. Do studie byli zařazeni jen pacienti s verifikovanou osteoporózou a osteopenií denzitometricky dle kritérií WHO na denzitometru Lunar (GE). Pacienti podepsali informovaný souhlas o screeningu. Všem bylo provedeno sérologické vyšetření na tkáňovou transglutaminázu (AtTGA) ve třídě IgA metodou ELISA v laboratoři P&R Lab Nový Jičín. Laboratorní hodnoty tkáňové transglutaminázy v IgA i IgG mělo rozmezí negativní od 0,0 do 0,8 U/ml, pozitivní v rozmezí > 5 U/ml. Pro EMA stanovené pomocí imunofluorescence bylo rozmezí negativní, hraniční, slabě pozitivní, pozitivní, silně pozitivní. Anti-gliadinové protilátky se hodnotily jako negativní v rozmezí 0–0,89, hraniční 0,9–1,0 a pozitivní > 1,0 IP (index pozitivity) [12]. Pacientům s pozitivitou protilátek AtTGA bylo navrženo endoskopické dovyšetření s odběrem biopsie z duodena pod va-

terskou papilou (4–6 vzorků) [13]. Endoskopické vyšetření bylo prováděno jedním endoskopistou, a to na pracovišti gastroenterologické ambulance Mediekos Labor, a. s., Zlín a endoskopickým pracovišti Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice, a. s., Ostrava. Bioptické vzorky byly hodnoceny na patologii Onkologického centra Nový Jičín a patologii Mediekos Labor, a. s., Zlín dle doporučené Marschovy klasifikace [14]. Metodika diagnostiky celiakie byla převzata ze směrnice Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hematologii a výživu (ESPGHAN), revidované v roce 1990 s následujícími kritérii:

1. anamnéza a klinické příznaky kompatibilní s CS,
2. pozitivní sérologické testování markerů na celiakii,
3. biopsie – histologie s kompatibilním nálezem s CS,
4. zřetelná klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu,
5. vyloučení onemocnění s podobnými klinickými projevy,
6. jde o probanda staršího 2 let [15].

Diagnostika OP je založena na hodnocení kostní minerální denzity (BMD) pomocí dvouenergie absorpciometrie (DXA) s rozdělením do 3 skupin. Normální BMD: je definována jako T-skóre v rozsahu hodnot nižších než +2,5 a vyšších než -1,0 SD. Osteopenie: je definována jako T-skóre v rozmezí -1,0 až -2,5 SD včetně. Osteoporóza: je definována jako T-skóre nižší než -2,5 SD [3,4]. Pacienti sérologicky pozitivní byli vyšetřeni v gastroenterologické ambulanci Mediekos Labor, a. s., Zlín a Centra péče o zažívací trakt Vítkovické nemocnice Ostrava. Zde bylo provedeno klinické vyšetření dle protokolu se změřením hmotnosti, výšky, zhodnocením typických příznaků celiakie, atypických příznaků a asociovaných autoimunních chorob, byla odebrána anamnéza na medikaci steroidů a na toleranci mléka. Dále bylo provedeno genetické dovyšetření HLA DQ2

**Tab. 1. Charakteristika souboru.**

	Osteoporóza (OP) (n = 1 584)	Osteopenie (n = 661)
ženy/muži	4 2/3	16/0
počet s celiakií	35	17
průměrný věk diagnózy OP dle DXA	54 ± 12 SD	40 ± 14 SD
průměrný věk diagnózy celiakie	57 ± 12,4 SD	40 ± 12,8 SD
prevalence dle sérologie na CS	2,14 %	2,42 %
prevalence histologicky potvrzené CS	1,89 %	2,26 %
CS – celiakální spruce, DXA – denzitometrie		

a DQ8 a genetika na laktózovou intoleranci LCT: C/T-13910 a G/A-22018. Pak bylo doplněno roztetování na endomysální protilátky (EMA), protilátky proti gliadinu (AGA) a sérologie na potravinové alergie – mléko.

### Výsledky

Sérologicky bylo na tkáňovou transglutaminázu (AtTGA) vyšetřeno celkem 2 245 pacientů s osteoporózou a osteopenií. Celkově bylo ve skupině sérologicky pozitivních na AtTGA 50 pacientů (2,2 %), z toho 5 pacientů odmítlo endoskopické dovyšetření a další 2 pacienti byli vyšetřeni v této době na celiakii s pozitivitou EMA při negativním AtTGA. Verifikováno histologicky bylo 45 screenovaných pacientů (2 %). Ve skupině jen s osteoporózou bylo sérologicky vyšetřeno 1 584 pacientů a pozitivních na AtTG bylo 34 pacientů (2,14 %), z toho 4 pacienti odmítli biptické dovyšetření. Histologicky bylo tedy verifikováno ve skupině s osteoporózou celkem 30 pacientů (1,89 %). Ve skupině s osteopenií bylo sérologicky vyšetřeno 661 pacientů a pozitivních na AtTGA bylo celkem 16 (2,42 %) pacientů. Jedna pacientka odmítla endoskopické dovyšetření a u jedné pacientky byla verifikována celiakie dle EMA a histologie. Histologicky verifikováno bylo 15 pacientů (2,26 %). Dalších celkem 6 pacientů s celiakií, kteří byli histologicky verifikováni, nebylo do skupiny zařazeno, protože byli diagnostikováni mimo období screeningu a byli vyšetřeni pro rezistentní osteoporózu. Dalších 5 pacientů nesplnilo kritéria aktivní a atypické celiakie dle

ESPGHAN – byli zařazeni do skupiny potenciální celiakie.

### Charakteristika skupiny

Soubor pacientů s osteoporózou a osteopenií tvořilo 2 245 pacientů, z toho 2 128 (95 %) žen a 117 (5 %) mužů. Průměrný věk celkové skupiny pacientů s osteoporózou, osteopenií a celiakií byl 47 let. U skupiny s osteoporózou byl průměrný věk 54 let a s osteopenií 40 let. Nejmladší pacientka ve sledované skupině byla s Downovým syndromem a diagnostikovanou osteoporózou ve 12 letech. Nejstarší pacientce bylo 77 let, ale odmítla endoskopické dovyšetření pro špatnou mobilitu. Průměrný věk stanovení diagnózy celiakie v celé skupině byl 51 let, ve skupině s osteoporózou to bylo 57 let a ve skupině s osteopenií 40 let. Celkový poměr ženy/muži byl 46/6, ve skupině s osteoporózou 29/6 a ve skupině s osteopenií 17/0 (tab. 1).

Pozitivita protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA metodou ELISA byla u 50 pacientů. Další 2 pacienti zařazení do souboru měli pozitivitu EMA a potvrzenou atrofii sliznice histologicky. Negativní EMA při jasné pozitivitě AtTGA bylo celkem 4krát. U 2 pacientů jsme prokázali selektivní imunodeficit IgA. Tito pacienti měli hraničně pozitivní AtTG ve skupině IgA, ale pozitivní sérologii AtTG ve skupině IgG (tab. 2).

Genetické vyšetření bylo provedeno u 47 pacientů. Potvrdili jsme převahu polymorfizmu HLA DQ2 v našem souboru, odpovídající literatuře. U jednoho pacienta byla genetika negativní,

**Tab. 2. Sérologické testy celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií (vlastní soubor)**

AGA	AgTGA	EMA	n (%)
+	+	+	30 (60 %)
-	+	+	14 (28 %)
-	-	+	2 (4 %)
+	+	-	1 (2 %)
-	+	-	3 (6 %)

AGA – antigliadinové protilátky, AgTGA – protilátky proti tkáňové transglutamináze IgA, EMA – endomyziální protilátky

**Tab. 3. Genetické testování pacientů s celiakií v souboru.**

	Osteoporóza	Osteopenie	Průměr celkem
HLA DQ2	30	12	42 (90 %)
HLA DQ8	2	1	3 (6 %)
HLA DQ2/DQ8	1	-	1 (2 %)
HLA negativní	1	-	1 (2 %)
LCT homozygot	11	3	14 (40 %)
LCT heterozygot	11	4	15 (43 %)
LCT negativní	4	2	6 (17 %)

LCT – polymorfismus genu pro laktózovou intoleranci

přesto měl vysokou pozitivitu titru AtTGA a potvrzenou atrofií sliznice histologicky. Genetické vyšetření na laktózovou intoleranci – LCT bylo vyšetřeno jen u 35 pacientů, z toho bylo pozitivních (homozygot a složený heterozygot) 27 (83 %) pacientů (tab. 3).

Z asociovaných chorob (tab. 4) byla nejčastější autoimunitní tyreoiditida u 13 pacientů (26 %). Další nejčastější chorobou byla Basedowova hyper-

tyreóza u 2 pacientů (4 %) a selektivní imunodeficit IgA u 2 pacientů (4 %).

Z nejčastějších zažívacích příznaků v souboru byla břišní distenze u 13 osob (22 %). Z atypických (mimostrěvních) příznaků byla nejčastější hypokalcemie a hypovitaminóza vitamínu D u 19 pacientů (38 %), pak hypovitaminóza kyseliny listové u 14 pacientů (28 %) a anémie u 10 osob (20 %) (tab. 5 a 6).

**Tab. 4. Asociované choroby u pacientů v souboru.**

Asociované onemocnění	Osteoporóza	Osteopenie	Celkem
DMIT	0	0	0
autoimunitní tyreoiditida	6	7	13
Basedowova struma	2	0	2
autoimunitní hepatitida	1	0	1
autoimunitní atrofická gastritida	1	0	1
autoimunitní krev. onemocnění	1	0	1
PSC, PBC	0	0	0
IBD	0	0	0
Sjögrenův syndrom	1	0	1
Addisonova choroba	0	0	0
IgA deficit	0	2	2
Downův syndrom	1	0	1
Turnerův syndrom	0	0	0

DM – diabetes mellitus, PSC – primární sklerotizující cholangitida, PBC – primární biliární cirhóza, IBD – nespecifické střevní záněty

## Diskuze

Panuje shoda v názoru, že bezlepková dieta u pacientů s celiakií a osteoporózou má jasný vliv na zvýšení BMD již po roce dodržování diety. Dosud vládla polemika o tom, zda ve skupině pacientů s osteoporózou má cenu provádět cílený screening na celiakii. Již práce Stenisona [16] prokazuje prevalenci v této cílové skupině 3,4 %. K testování byla použita tkáňová transglutamináza a verifikace celiakie byla histologická. Doporučuje se kvantitativní stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTGA), které jsou vysoce senzitivní (90–98 %) i specifické (95–97 %). Vyšetření ELISA metodou je relativně levné a vhodné pro screeningové programy. Negativita prakticky vylučuje celiakii, pozitivní predikční hodnota je nižší než u EMA. Pozitivita AtTGA by měla být ověřena biopsicky ze sliznice tenkého střeva. Falešně pozitivní mohou být AtTGA u chronických jaterních onemocnění a ledvinových onemocnění, monoklonální gamapatie a u dalších autoimunit. Anti-endomyziální protilátky (EMA) vykazují senzitivitu 75–98 % a jsou vysoce specifické a patognomické v 97–100 %. Metoda je imunofluorescenční, vyšetření je dražší než AtTGA. Vyšetření je zatíženo individuální chybou, naproti tomu jsou i nízké hladiny EMA specifické pro celiakii. Antigliadinové protilátky (AGA) v obou třídách IgA i IgG mají široké rozmezí hodnot senzitivity i specifity a mohou být pozitivní u mnoha jiných onemocnění. Mají nízkou pozitivní predikční hodnotu. Proto se při screeningu již nepoužívají [12]. Je vhodné stanovit i celkovou hodnotu IgA, protože se v populaci celiaků vyskytuje současný selektivní deficit IgA ve 2–3 % [17], což jsme potvrdili i v našem souboru. Biopsie sliznice tenkého střeva je dalším krokem k potvrzení diagnózy celiakie. Provedená biopsie z oblasti aborálního duodena (pod Vaterovou papilou) z Kerkringových řas biopsickými kleštěmi s 4–5 vzorky. Provádí ji gastroenterolog při gastrokopii či enteroskopii u pacientů se sé-

(83 %) primární laktóзовé intolerance ve skupině, což neodpovídá prevalenci v celkové populaci v ČR, která je udávána kolem 20 %. V České republice byl Fričem doporučen cílený screeningový program u rizikových skupin, rizikových chorob a podezřelých symptomů [2]. Doporučen byl dvouetapový screening. V 1. etapě stanovení sérových protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTG) ve třídě IgA a celkové stanovení IgA. Pozitivní sérologie je indikací ke vstupu do 2. etapy screeningu, a to histologickému dovysvětlení. Slabinou práce je, že nemáme kontrolní skupinu k posouzení celkové prevalence. Dále je v souboru převažena žen, což odpovídá poměru osteoporózy v populaci.

### Závěry

Uvádíme výsledky první české studie zabývající se screeningem celiakie v populaci osteoporotických a osteopenických pacientů. Potvrdili jsme, že prevalence celiakie v této cílové skupině populace střední a severní Moravy je 2,2–2,49 %, oproti běžné populaci v ČR, kde je předpokládána prevalence 0,4–0,5 %. Je tedy 4krát vyšší než v běžné populaci. Z toho usuzujeme, že screening v této populaci má smysl a měl by být zavedeno do běžné praxe, jak doporučuje Frič [2]. Tento screening je ekonomicky přijatelný, pacienti s potvrzenou celiakií mohou být kauzálně léčeni bezlepkovou dietou, která může zlepšit minerální kostní denzitu

(BMD), sníží náklady léčby osteoporózy, zlepší kvalitu života a sníží následné komplikace v podobě zlomenin vertebrálních i zlomenin femuru.

### Literatura

- Green P, Cellier CH et al. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–1743.
- Frič P, Nevorál J. Cílený screening celiakie. *Interní Med* 2009; 11: 484–487.
- Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Praha: Galén 2009: 1–14.
- Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Jessenius Maxdorf 2009: 9–21.
- Bureš J. Metabolická kostní nemoc u chorob gastrointestinálního traktu. *Postgrad Med* 2009; 11: 76–78.
- Gnauck R. World Health Organization criteria for screening. New York: Raven Press 1980: 175–180.
- 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* 2002; 47: 753–758.
- Kotalová R, Nevorál J, Valtrová V et al. Prevalence celiakie mezi rodiči a sourozenci dětí s celiakií. *Čes Slov Pediatr* 2002; 57: 415–418.
- Kolek A, Vospělová J, Hermanová Z et al. Celiac disease – incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 506–507.
- Goldberg D, Krasnyak D, Fasano A et al. Screening for celiac disease in family members: is follow up testing necessary? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1082–1086.
- Prokopová L. Celiakie – co má vědět ambulantní internista. *Interní Med* 2008; 10: 233–239.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A et al. The diagnostic accuracy of serologic tests

for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S38–S46.

- Frič P. Endoskopická diagnostika celiakální sprue. *Endoskopie* 2002; 11: 69–73.
- Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1–12.
- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R. Increase Prevalence of Celiac Disease and Need for Routine Screening among Patients With Osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393–399.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahoney S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–151.
- Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. *BSG* 2007. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/ibd/guidelines-for-osteoporosis-in-inflammatory-bowel-disease-and-coeliac-disease.html>.
- Nieves J. Osteoporosis: The role of micronutrients. *Clinical Nutrition* 2005; 81: 1232S–1239S.

MUDr. Petr Fojtík

[www.nemvitkovice.cz](http://www.nemvitkovice.cz)

e-mail: [petr.fojtik@nemvitkovice.cz](mailto:petr.fojtik@nemvitkovice.cz)

Doručeno do redakce: 3. 10. 2011

## Výživa u sekundární osteoporózy z gastrointestinálních příčin

P. FOJTÍK<sup>1</sup>, O. URBAN<sup>1</sup>, P. NOVOSAD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a. s., Ostrava-Vítkovice

<sup>2</sup>Osteologické centrum, Zlín

### SOUHRN

Fojtík P., Urban O., Novosad P.: **Výživa u sekundární osteoporózy z gastrointestinálních příčin**

Incidence sekundární osteoporózy je poměrně vysoká. U mužů je to kolem 30–60 %. U perimenopauzálních žen je to až 50 %. Hlavním problémem se tedy stává kombinace sekundární osteoporózy a nejběžnější osteoporózy postmenopauzální. Ze sekundárních příčin osteoporózy je nejčastější gastrointestinální, jak pro svoji četnost, tak důsledky ve spojení s poruchou nutriční. Jsou to zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida), léčba glukokortikosteroidy, celiakální sprue, laktózová intolerance, jaterní onemocnění, žaludeční a střevní resekce, pankreatická insuficience a všechny typy malabsorpce. Diagnostika těchto onemocnění spadá do péče gastroenterologů, ale léčba osteoporózy má svá specifika, která zase patří do péče osteologů. Proto je nutný mezioborový přístup. Výživa má významný vliv na kostní hmotu po celý život. V mládí a dospívání je zásadní při jejich růstu a dosažení maximální kostní hmoty. Během života má vliv na její udržení. Při léčbě osteoporózy má výživa základním význam pro dostatečný příjem Ca, vitamínu D a vitamínu K. Nově je znám pozitivní vliv vitamínu K<sub>2</sub> na osteocalcín kostní matrix. Je potvrzen vliv bílkovin na acidifikaci vnitřního prostředí a tím druhotně na metabolismus kostí, nakonec i vliv omega 3 mastných kyselin, ostatních vitamínů a stopových prvků. Výživa má nedílný podíl na léčbě sekundární osteoporózy z gastroenterologických příčin, která tvoří její největší část.

*Klíčová slova: osteoporóza, sekundární osteoporóza, celiakie, laktózová intolerance, výživa, vitamin K<sub>2</sub>*

### SUMMARY

Fojtík P., Urban O., Novosad P.: **Nutrition in secondary osteoporosis due to gastrointestinal disease**

Secondary osteoporosis is more frequent than expected, with the prevalence of 30–60 % in men and 50 % in perimenopausal women. The most frequent postmenopausal osteoporosis might be combined with secondary osteoporosis and diagnosing and treating these patients might be challenging. The main cause of secondary osteoporosis are gastrointestinal diseases such as inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis), coeliac disease, chronic cholestatic liver disease, gastric and intestinal surgery, pancreatic exocrine insufficiency, lactose intolerance and glucocorticosteroid treatment. Patients with osteoporosis are usually treated by osteologists and patients with gastrointestinal diseases by gastroenterologists. Since these patients have both osteoporosis and digestive disease, the collaboration between gastroenterologists and osteologists is necessary to diagnose and treat these patients properly. Nutrition has a significant impact on bone health throughout life. Proper nutritional status is essential for bone mass growth in childhood and adolescence. Moreover, it is necessary for maintaining bone mass during life. An adequate intake of calcium, vitamin D and vitamin K is essential in the treatment of osteoporosis. Recently, the positive effect of vitamin K<sub>2</sub> on osteocalcin has been discovered. Additionally, the impact of proteins, omega-3 fatty acids, vitamins and other trace elements on bone metabolism has been confirmed.

*Key Words: osteoporosis, secondary osteoporosis, coeliac disease, lactose intolerance, nutrition, vitamin K<sub>2</sub>*

*Osteologický bulletin 2010;15(2):61–66*

**Adresa:** MUDr. Petr Fojtík, Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Zálužanského 1192/14, 703 84 Ostrava-Vítkovice, e-mail: petr.fojtik@nemvitkovice.cz

Došlo do redakce: 11. 5. 2010

Přijato k tisku: 31. 5. 2010

### Úvod

Osteoporóza (OP) se může objevit v generalizované formě, kdy postihuje celý skelet, nebo v lokalizované formě, kdy jsou postiženy určité ohraničené oblasti kosti. Sekundární osteoporóza je způsobena různými onemocněními, na rozdíl od tzv. idiopatické osteoporózy, kde je etiologie neznámá. Pokud se budeme zabývat pouze gastrointestinálními příčinami sekundární osteoporózy, je vhodné pochopit multifaktoriální důvody, které se vzájemně kombinují [1,2,3]. Jsou to: **Postmedikamentózní příčiny**, kdy jsou nejčastěji podávány glukokortikosteroidy, pak medikamenty jako metotrexát, cyklosporin, heparin, chemoterapie, parentální nutriční, nově i takrolimus. **Malabsorpce**, kdy dochází k poruše vstřebávání živin, hlavně k poruše vstřebávání Ca a vitamínu D. Pak i základních živin jako bílkovin a ami-

nokyselin, minerálních látek a stopových prvků. **Malnutrice**, kdy je nedostatečný příjem živin, opět hlavně deficit Ca a vitamínu D. **Metabolické příčiny** jako porucha tvorby kostní matrix při hemochromatóze, Wilsonově chorobě a porfyrii.

Proč je výživě v léčbě osteoporózy věnována taková pozornost? Protože má významný vliv na dosažení maximální kostní hmoty, pak udržení během dospělosti a je základním opatřením při léčbě všech druhů osteoporózy se svými specifiky u sekundární z gastrointestinálních příčin. *Tabulka 1.*

### Dělení sekundární osteoporózy podle onemocnění a četnosti

Je to nepraktičtější dělení, podle jednotlivých onemocnění a četnosti, se kterými se setkáváme v praxi. Jsou to: léč-

ba glukokortikoidy, zánětlivé onemocnění střev – (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, celiakální spruce, laktózová intolerance, jaterní onemocnění, žaludeční a střevní resekce, pankreatická insuficience a malabsorpce.

#### a) Glukokortikoidy a osteoporóza (GIOP – glukokortid indukovaná osteoporóza)

Je to nejčastější typ sekundární osteoporózy u žen i mužů bez ohledu na věk, pohlaví a rasu [7,8]. V gastroenterologii je léčba glukokortikoidy (GK) nedílnou součástí léčby idiopatických střevních zánětů (IBD – inflammatory bowel disease), autoimunitní hepatitidy a stavů po transplantaci jater. Glukokortikoidy zvyšují 2x riziko fraktur krčku femoru a 4,5x riziko vertebrálních fraktur.

**Dávka steroidů:** je pravděpodobně velká individuální vnímavost v závislosti na kumulativní dávce. Hraniční dávka je snad 2,5–7,5 mg/kg. Udává se, že po půl roce medikace steroidů je riziko osteoporózy až 50 % a všichni dlouhodobě užívající steroidy mají OP. Platí, že riziko se zvyšuje s velikostí kumulativní dávky a délkou podávání. Proto se doporučuje podávat co nejmenší dávky, pokud je to možné převod na jinou medikaci. Podávání budesonidu nebylo spojeno s významným pokles minerální kostní denzity v porovnání s medikací prednisolonu, proto se zdá být budesonid relativně bezpečný pro vybrané skupiny pacientů.

**Vliv na kostní hmotu:** GK zvyšují expresi RANKL (ligand pro aktivátor receptoru RANK) a snižují expresi osteoprotegerinu (OPG). Primárním mechanismem vzniku GIOP je snížení kostní formace způsobené poklesem diference prekursorů osteoblastů nebo přímo redukcí počtu osteoblastů, se sníženou sekrecí osteokalcinu, kolagenu a IGF-1. Na tkáňové úrovni zasahují GK do kostního metabolismu sekundární hyperparathyreózy způsobenou sníženou GIT absorpcí a zvýšenou exkrecí vápníku a alterací gonadálních funkcí se sníženou produkcí androgenů a zvýšením kostní resorpce.

**Diagnostika u pacientů:** pokud víme, že budou brát GK dlouhodobě, je vhodné provést DXA (dvouenergievá absorpciometrie) na počátku léčby a po půl roce.

**Výživa:** z doporučení vyplývá, že všichni pacienti s dávkou steroidů nad 7,5 mg/d po dobu delší jak 3 měsíce by měli být léčeni vitamínem D (800 IU/d) a Ca (1 200–1 500 mg/d), při známkách již prokázané osteoporózy pokračuje léčba farmakologická, hlavně bisfosfonáty. Nově dle provedných studií samostatné podávání 45 µg vitamínu K2 snižuje výrazně pokles BMD (kostní minerální denzita) a v kombinaci s vitamínem D3 a Ca dokonce dochází k nárůstu BMD v lumbální oblasti [28]. Strava by měla být pestrá dle všeobecných doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO).

#### b) Zánětlivé onemocnění střev (IBD – Crohnova choroba a ulcerózní kolitida) a osteoporóza

Prevalence osteoporózy u IBD je v průměru kolem 14 %. Muži a ženy mají stejné riziko osteoporózy, také není výraznější rozdíl mezi Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Celkové relativní riziko fraktur je až 40 % [7,8,18].

**Vliv na kostní hmotu:** pacienti s IBD trpí těžkou malnutrií a malabsorpcí v závislosti na aktivitě choroby, formě choroby a podílu zavedené léčby, kdy hlavní negativní vliv mají glukokortikoidy a vliv chronického zánětu s dysbalancí cytokinů a jejich přímý vliv na osteogenesi a osteoblastickou aktivitu. Jako aktivátory osteoklastů se považují IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, IL-17, tumor nekrotizující faktor (TNF)- $\alpha$  a  $\beta$ -, transformující růstový faktor- $\alpha$ , epidermální růstový faktor, a prostaglandinu E2 (PGE2) a hrají v progresi OP zásadní roli [8].

**Diagnostika** osteoporózy je v rukou osteologa. Gastroenterolog by měl zvažovat provedení DXA u pacientů s 2 a více rizikovými faktory, přetrvávající aktivitou choroby, léčbou steroidy déle než 3 měsíce, poklesem hmotnosti pod 20 BMI (body mass index) a věkem nad 70 let.

**Výživa:** U všech pacientů je vhodné od počátku substituovat vitamínem D (400–800 IU/d) a kalcium (1 000 mg/den). Při medikaci kortikosteroidy je vhodné zvýšit substituci kalcia na 1 200–1 500 mg/den. Ve výsledné kostní bilanci se nepříznivě může uplatnit také chronický deficit zinku (alkalická fosfatáza je Zn-dependentní enzym). Proto suplementace Zn, ale také Se je vhodná u všech těchto nemocných. Vitamín K2 v dávce 45 µg je vhodným doplňkem, jak již bylo dříve uvedeno pro aktivaci vitamín K-dependentních proteinů a výrazný antioxidantní efekt. V klidové fázi choroby je vhodné jíst zbytkovou vlákninu, zeleninu vařenou nebo spařenou. Při vzplanutí choroby naopak níže zbytkové potraviny, někdy je nutný přechod na tekutou stravu. Vhodné je se vyhnout laktóze pro sekundární laktózový deficit. Pro častou proteino-kalorickou malnutrii jsou nutná jídla s vy-

Tabulka 1  
Dělení podle příčin

I. Generalizovaná osteoporóza	II. Lokalizovaná osteoporóza
a) primární	a) primární
1. juvenilní idiopatická	b) sekundární
2. postmenopauzální	1. imobilizační
3. senilní (involuční)	2. Sudekův syndrom
b) sekundární	3. zánětlivé revmatologické onemocnění
1. endokrinní	4. hematologické onemocnění
2. gastrointestinální	5. při osteolytických metastázách
3. nutriční	
4. renální	
5. genetická	
6. iatrogenní a farmakogenní	
7. imobilizační	

sokým obsahem bílkovin – libové maso, ryby, vejce. Omezit kávu, alkohol a sorbitol, potraviny způsobující plynatost (zelí, květák, růžičková kapusta, hrách, čočka, pažitka, papriky a syčené tekutiny). Pokud došlo k resekci střeva snížit příjem tuků pro riziko průjmů a plynatosti. Po resekci termin. ilea je častý deficit B12 s vhodnou substitucí. Vhodná je substituce omega 3 mastných kyselin pro pozitivní vliv na zánět ve formě rybího tuku nebo lněného oleje.

Jen při stenózujících a fistulujících formách s těžkou malnutricí je nutná bezsezbytková strava či nutriční podpora ve formě sippingu definovanými enterálními přípravky [29]. U pacientů s medikací steroidů by mělo být zvaženo jejich nejkratší podávání, nejmenší dávka, nebo převedení na budezonid a azathioprin. Také se doporučuje před nasazením steroidů vyzkoušet efekt elementární nebo polymerické diety.

### c) Celiakie a osteoporóza

Osteopenie je nalézána u 18–24 % pacientů s celiakií. U postmenopauzálních žen je potvrzena OP u 34 % v lumbální oblasti a ve 27 % v oblasti krčku stehenní kosti. Periferní fraktury (předloktí a zápěstí) jsou nejčastější zloženinou u 25 % ve věku 38–50 let [8,9,10].

**Vliv na kostní hmotu:** na vzniku OP se podílí hlavně malabsorpce živin s následnou poruchou pasivního i aktivního transportu Ca, snížení hladiny regulačního proteinu vitamínu D, růstového hormonu (GSF) a insulínu podobného růstového faktoru -1 (IGF-1) [15,16] a zánětlivá autoimunitní odpověď cytokinů a TNF.

**Diagnostika OP:** DXA se doporučuje jen u dospělých na počátku a po roce léčby.

**Výživa:** spočívá hlavně v celoživotní bezlepkové dietě a od počátku dostatečné substituci jak Ca (1 000 mg/d), tak vitamínu D (1 600 IU/d), což je až 2x vyšší dávka v prvních 6 měsících bezlepkové diety, pak 800 IU/d. Nejsou údaje o vhodné velikosti dávky, ale je jasné, že deficit vitamínu D hraje hlavní roli. Proto se zvažuje podávat aktivní formy vitamínu D. U dětské formy se do 3 let navrácí BMD do původní hodnoty při bezlepkovém dietním režimu. U dospělých většinou již nedochází k úpravě BMD do normálu, hlavně ne u pacientů se sekundárním hyperparathyreózou v úvodu. Je třeba si uvědomit, že obnovení funkčnosti sliznice tenkého střeva trvá několik měsíců, takže by měla být v úvodu i dostatečná substituce Se, Zn, vitamínu A, E a nově dostupného vitamínu K2. Atrofie sliznice je také spojena se sekundární laktózovou intolerancí, proto dávka Ca v úvodu je vyšší a pacienti by měli dávat přednost sýrům, které obsahují jen minimum laktózy.

### d) Laktózová intolerance a osteoporóza

Laktózovou intolerancí můžeme rozdělit do tří skupin. Primární – dědičně podmíněnou, sekundární – získanou, jak přechodně po infekčním onemocnění nebo v rámci jiného onemocnění postihující tenké střevo a vrozenou alaktásemií s úplným vymizením laktázy, která je raritní. Nejčastější je primární laktózová intolerance, která je podmíněna genetikou přítomností genu LPH na chromozomu 2q21-22, genotyp LCT (13910T-C a 22018A-G), které zapříčiňují nedostatečnou tvorbu laktázy, enzymu obsaženém v kartáčkovém epitelu sliznice jejunu. Ten štěpí laktózu na glukózu a ga-

laktózu, které jsou vstřebávány enterocyty jejunu. Primární deficit je přítomen u 2–15 % osob původu ze severní Evropy, u 60–80 % černochů a Židů a u latinoameričanů v 50–80 %, u indiánů a asiátů v 95–100 %. Všichni savci ztratí až 90 % své původní laktázové aktivity během prvních 5 let, pak dále v průběhu let a navíc je to podmíněno výrazně etnický [11,21].

**Vliv na kostní hmotu:** laktóza podporuje absorpci Ca a osifikaci osteoidu. Při požití laktózy dochází ke snížení vstřebávání Ca z tenkého střeva jak redukcí absorpční rychlosti (zředění), tak zrychlenou pasáží (osmotický průjem). Laktózová intolerance se považuje za významný rizikový faktor osteoporózy.

**Diagnostika:** nejpřesnější je imunohistochemické vyšetření sliznice z bioptického materiálu získaného při endoskopii. Někdy stačí jen expoziční test s 3 dcl mléka (12 g laktózy) a následnými klinickými projevy (flatulence, přelévání, průjem). Nově můžeme potvrdit těžký deficit genetickým vyšetřením mutace LCT (13910T-C a 22018A-G).

**Výživa:** stupeň intolerance se výrazně liší mezi pacienty a je závislý na dávce, četnosti podávání, typu mléčného výrobku, kdy je dobrá tolerance sýrů, které skoro neobsahují laktózu, přes máslo, tvaroh, kysané mléčné výrobky, jogurty, až po mléko a smetanu s největším obsahem laktózy.

Je třeba si uvědomit, že mléčné výrobky poskytují klíčové živiny jako je vápník, vitamín A, D, riboflavin a fosfor. Mléčné výrobky v běžné stravě poskytují 50–70 % příjmu vápníku. U pacientů s bezmléčnou stravou je příjem vápníku jen kolem 500 mg/d, což dlouhodobě způsobuje deficit Ca se známým nepříznivým efektem na kostní hmotu. Proto je vhodné u pacientů s osteoporózou cíleně pátrat po laktózové intoleranci s následným důsledným poučením o dietním režimu, výpočtem celkového příjmu vápníku stravou a dle potřeby substitucí preparáty – Ca 500–100 mg/d.

### e) Chronické hepatopatie a osteoporóza

Kostní onemocnění je hlavní komplikací chronických hepatopatií a může způsobit spontánní frakturu, která má výrazný dopad na nemocnost, kvalitu života, a dokonce i přežití. Etiologie těchto poruch je složitá a multifaktoriální. Denzitometrické studie u chronických hepatopatií prokázaly v oblasti bederní páteře průměrné Z skóre -0,66, osteopenii u 21 % a osteoporózu také u 21 % pacientů. V oblasti krčku femuru bylo průměrné Z skóre -0,44, osteopenie u 12 % a osteoporóza ve 23 %. Prevalence osteoporózy se zvyšuje u žen po menopauze a s nižším indexem tělesné hmotnosti.

U chronických hepatopatií je potvrzena zvýšená kostní resorpce a snížená kostní formace, hlavně u cholestatických forem [6]. Je potvrzen deficit vitamínu D při malnutrici a malabsorpci a snížené enterohepatální cirkulaci vitamínu D. U cirhotiků je také snížena hladina kostního GLA proteinu (BGP), osteokalcinu, insulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1). Nutriční deficit je velmi častý u pacientů s pokročilou cirhózou v důsledku celé řady metabolických poruch spojených s touto nemocí, jak renální tubulární acidózou, která může také hrát roli v rozvoji metabolické kostní nemoci. Role malabsorpce vitamínu K u cholestatických forem se zdá pravděpodobná. Léky používané při léčbě jaterních chorob mohou mít také negativní vliv na kosti

i metabolismus vápníku. Některé studie naznačují, že cyklosporin zvyšuje biochemické parametry remodelace kostí a paradoxně zabraňuje úbytku kostní hmoty u pacientů s PBC. Alfa interferonem snižuje markery kostního obratu a může inhibovat tvorbu osteoblastů, ribavirin může vyvolat úbytek kostní hmoty při podávání po dobu 12 měsíců u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale mechanismus tohoto účinku je nejasný. Cholestyramin může dále snížit vstřebávání vitamínu D a 25-hydroxyvitamín D (25-OHD), pak běžně užívaná diuretika verospiron zvyšují ztráty Ca močí. U cirhotiků se prokázal významný pokles hladiny 25-OHD a 1,25 (OH) 2-vitamínu D, ale toto bylo do značné míry vysvětleno rozdíly v hladinách celkové bílkoviny, albuminu, a hladiny vazebného proteinu pro vitamín D.

**Cholestatické hepatopatie (PBC-primární biliární cirhóza, PSCH-primární sklerotizující cholangitida)** – mají sníženou osteoblastickou aktivitu, mineralizaci kostí, hladinu GSP, IGF-1 a zvýšenou osteoklastickou resorpci. Úbytek kostní hmoty u cholestatických forem oproti necholestatickým je mnohem rychlejší už vzhledem k výskytu převážně u žen a kombinací s postmenopauzální osteoporózou.

**Alkoholická cirhóza** – chronický abusus může mít přímé účinky na kost, což vede k nerovnováze v tvorbě a resorpci a podporuje rozvoj osteopenie. Snížená hladina vitamínu D se potvrdila až u 32 % pacientů s cirhózou. Snížená je také hladina testosteronu při sekundárním hypogonadizmu, která se také podílí na rozvoji kostní choroby. Podstatný je také podíl malnutrice s nedostatečným příjmem kalcia.

**Hemochromatóza** – je převážně dlouho asymptomatická, až do rozvoje cirhózy. Onemocnění je často spojené s hypogonadizmem. Riziko osteoporózy se výrazně zvyšuje s tíží cirhózy a velikostí přetížení železem. Železo může mít inhibiční účinek na osteoblastickou aktivitu.

**AIH (autoimunitní hepatitida)** – zde je podstatný účinek glukokortikosteroidů a vysoká zánětlivá odpověď s vysokými hladinami cytokinů a TNF alfa. Glukokortikosteroidy jsou bohužel základním lékem u autoimunitní hepatitidy v dávkách 20–40 mg/d. Dokonce budesonid, kortikosteroid s minimální systémovou dostupností, může vést ke zrychlenému úbytku kostní hmoty u pacientů s cirhózou a žen po menopauze.

**Virové hepatitidy** – cirhóza na podkladě chronické hepatitidy B,C je spojena s významným snížením BGP, PTH, testosteronu (u mužů), 25-OHD, a 1,25 (OH) 2-vitamínu D v séru, zvýšením kostní specifické alkalické fosfatázy a karboxy-terminálního telopeptid kolagenu typu I. BMD ukázaly významné pozitivní korelace s hladinou 25-OHD, IGF-1 a zbytkové funkce jater. Nižší hodnoty výše uvedené přímo korelují s tíží cirhózy dle Child-Pugh skóre. Dohromady tyto údaje naznačují možnou roli nedostatku vitamínu D a hypogonadizmu (u mužů).

**Diagnostika:** je ovlivněna tíží onemocnění a délkou trvání choroby. DXA by měla být provedena u pacientů s cirhózou, hlavně u pacientů s medikací glukokortikosteroidů, u postmenopauzálních žen nad 50 let, žen s již prodělanou frakturou nebo více rizikovými faktory.

**Výživa:** základní dietní opatření je abstinence a šetřící dieta s pokusem o úpravu malnutrice s přihlédnutím k základní diagnóze. Doporučuje se šetřící dieta se zákazem alkoholu a tučných jídel. U pacientů s cirhózou je vhodná substituce Ca (1 000–1 200 mg/d), vitamínu D (400–800

IU/d). Dobré je sledovat hladinu vitamínu D, při přetrvávání nízké hladiny započít substituci aktivními formami vitamínu D.

#### f) Stavy po resekcích žaludku, achlorhydrie

Pacienti po resekcích žaludku mají zvýšené riziko osteoporózy. Po 10 letech od resekce se vyskytuje u 32–42 % pacientů. Není rozdílu mezi Bilroth I a II, ani parciální a totální gastrektomií [12]. Achlorhydrie snižuje ionizaci, tedy i rozpustnost anorganických kalciových solí. Následkem je snížené vstřebávání vápníku v tenkém střevě. Stav lze částečně korigovat příjmem kalciové suplementace spolu s normální potravou (neužívat kalciové preparáty nalačno) [24, 25,26].

**Vliv na kost:** souvisí hlavně se sníženou resorpcí Ca při achlorhydrii a sekundární hyperparathyreoidizmem, pak zrychlenou pasáží žaludkem. U resekcí Billroth II nebo Roux-en-Y je příčinou malabsorpce kalcia anatomický bypass (obejití duodena, které je hlavním místem vstřebávání vápníku). Malabsorpce vitamínu D je podmíněna urychlenou pasáží tenkým střevem.

**Diagnostika:** DXA provádíme u všech pacientů po 10 letech od resekce, dále u postmenopauzálních žen a pacientů s již prodělanou frakturou.

**Výživa:** suplementace Ca by měla prováděna vždy s jídlem. Mladí lidé by měli mít dávku Ca kolem 1 000 mg/d, vitamín D v dávkách 400–800 IU/d. Postmenopauzální ženy pak dávku Ca 1 500mg/d a vitamín D v dávkách 800 IU/d. Doporučují se malé porce několikrát denně. Dále u onemocnění žaludku s medikací inhibitorů protonové pumpy a postresekcí achlorhydrií, by se nemělo zapomínat na výrazně zhoršené vstřebávání Ca snížením ionizace a rozpustnosti anorganických kalciových solí. Vhodné jsou malé dávky stravy 6–8x denně, omezení laktózy a sladkých jídel.

#### g) Bariatrická chirurgie

Chirurgická léčba morbidní obezity (bariatrická chirurgie) je spojena s riziky závažných komplikací. Tyto chirurgické zákroky je možno rozdělit na restriktivní (gastrické bandáže), navozující malabsorpci (jejuno-ileální bypass), a smíšené (Roux-en-Y žaludeční bypass). Rozvoj osteoporózy souvisí hlavně s nedostatečným vstřebáváním kalcia a vitamínu D po resekcích výkonech s bypasse, kdy je vyřazena z funkce proximální část jejunu a tím výrazně snížen příjem kalcia a vitamínu D s následnou hypokalcemií a sekundární hyperparathyreózou.

**Vliv na kostní hmotu:** metabolická kostní nemoc může vzniknout v důsledku malabsorpce, malnutrice a/nebo dietní restriktce (nižší dietní příjem kalcia). Rozvoj kostního onemocnění může být velmi rychlý (již po několika měsících) [17,27].

**Diagnostika:** zatím není určeno doporučení pro provedení DXA. Pravděpodobně je vhodné DXA provést u nesekcí výkonů s vyřazením jejunu po půl roce a dle rizik a anamnéze fraktury.

**Výživa:** v úvodu se doporučují čiré tekutiny po malých doušcích, s postupným zatěžováním na plně tekutiny, pak přes pyré a měkké potraviny s cílem pravidelného jídla do 2 měsíců s 5–6 porcemi denně. Problémovými jídly jsou bílý chleba a toustovací chleba, rýže a těstoviny, červené masa,



kuře a krůtí maso, smažené jídla, mastné a vysokotučné jídla, ostrá a kořeněná jídla, suché potraviny a ohřívání jídla. Je nutná suplementace vitamínů a stopových prvků. Vhodné podávat multivitamíny, kalcium suplementovat v dávce 1 200–1 500 mg/d, železo v dávce 325 mg/d vitamín D 800 IU/d a vitamín B 12 pro riziko Wernickeovy encefalopatie, pak i kyselinu listovou [30].

#### h) Transplantace jater a tenkého střeva

Imunosupresivní terapie slouží k prevenci odmítnutí transplantovaných jater, ale nepochybně přispívá k rychlému úbytku kostní hmoty po transplantaci. Škodlivé účinky vysokých dávek kortikosteroidů jsou dobře známé. Maximální úbytku kostní hmoty dochází během prvních 3–6 měsíců, kdy dávka kortikosteroidů je nejvyšší. Úbytek kostní hmoty se snižuje, když dochází k přechodu na udržovací dávky. Podobný vztah platí i pro cyklosporin a takrolimus. Časně snížení BMD bederní páteře (v prvních 4 měsících) je následováno postupným zotavováním po 12 měsících léčby. Osteopenii má asi 27 % pacientů a osteoporózu 38 % pacientů rok po transplantaci. Je obtížné oddělit účinky kortikosteroidů od cyklosporinu a takrolimu, protože oba jsou prvky standardní imunosupresivní léčby. Až 35 % pacientů utrpí v prvním roce po transplantaci jater frakturu, převážně bederních obratlů. Vysvětlením může být výrazné zvýšení kostního obratu v prvních měsících v nepoměru k poklesu minerální kostní denzity. Dále může mít vliv výrazný pokles hmotnosti po transplantaci a dlouhodobá imobilizace s následnou náchylností k pádům a tím vyšší čet-

nosti fraktur. Je zde ke zvážení již perioperační podávání antiresorpční terapie.

**Vliv na kostní hmotu:** patogeneze není beze zbytku objasněna, vysoké dávky glukokortikosteroidů hrají asi hlavní roli. Další imunosupresivní léčbou je možno kostní změny vysvětlit jen zčásti. Po prvním roce se kostní denzita začne zlepšovat a riziko fraktur klesá [1,12]. Transplantace tenkého střeva se častěji provádí současně s transplantací jater (výsledky a prognóza jsou lepší ve srovnání s transplantací pouze tenkého střeva). Příčiny kostních poruch jsou dány transplantací jater, imunosupresivní léčbou a dlouhodobou totální parenterální výživou. Před transplantací má nedostatek vitamínu D až 96 % pacientů a osteoporózou 21 % nemocných s preexistující chronickou hepatopatií.

**Diagnostika:** DXA je vhodné provést před transplantací a půl roku po transplantaci.

**Výživa:** platí stejná opatření jako při medikaci glukokortikosteroidů, Je vhodné od počátku substituovat vitamínem D (400–800 IU/d) a kalcium (1 200–1 500 mg/den).

#### ch) Malabsorpce, malnutrice

Při malabsorpci a malnutrici dochází k deficitu veškerých živ [12,13,14] jak bílkovin, esenciálních mastných kyselin, tak Ca, vitamínu D a ostatních mikronutrientů. Jak již bylo uvedeno, podílí se na většině gastroenterologických onemocnění. Hlavními příčinami malnutrice jsou celiakie, Crohnova choroba, chronická pankreatitida, stavy po resekci tenkého střeva, mukoviscidosa, cystická fibróza a disacharidázový deficit. Mezi raritní formy malnutrice může-

Tabulka 2  
Přehled substituce u jednotlivých typů

	kalcium	vitamín D	ostatní	DXA
GK – glukokortikoidy	1 200–1 500 mg/d	800 IU/d	vitamín K2	na počátku léčby a po půl roce
IBD (idiopatické střevní záněty)	1 000–1 500 mg/d	400–800 IU/d	Zn,Se, vitamín A, B12, K2,omega 3 kyselina listová	vysoká aktivita GK déle 3 měs BMI < 29, věk > 70 let
celiakie	1 000 mg/d prvního 1/2 roku	1 600 IU/d prvního 1/2 roku	Zn,Se,vitamín A, K2, omega 3 kyselina listová prvního 1/2 roku	dospělí na počátku a po roce léčby
Laktózová intolerance	500–100 mg/d	ne	ne	není doporučení
Hepatopatie chronické	1 000–1 200 mg/d	800 IU/d	omega 3 MK, vitamín K2	cirhosa, věk > 50 let fraaktura,2 rizik.faktory
Resekce žaludku achlorhydrie	1 000–1 500 mg/d	400–800 IU/d	Fe	po 10 letech, po fraktuře postmenopauz. ženy
Bariatrické operace	1 200–1 500 mg/d	400–800 IU/d kyselina listová	Fe, vitamín B12, po 1/2 roce	resekční výkony
Transplantace	1 200–1 500 mg/d	800 IU/d		před a 1/2 roku po transplantaci
Malnutrice	1 000–1 500 mg/d	800–1 600 IU/d	dle typu onemocnění	dle typu onemocnění

me zařadit choroby jako tropická spruce, kolagenní kolitida, Whippleova choroba, parazitární onemocnění, eozinofilní enteritis.

**Vliv na kostní hmotu:** je komplexní, jak bylo popsáno u jednotlivých onemocnění.

**Léčba:** spočívá hlavně v úpravě nutriční s dostatečnou dávkou suplementace Ca a vitamínu D a léčba základního onemocnění (dietní režim, pankreatická substituce ...), blíže viz jednotlivé onemocnění. *Tabulka 2.*

### Diskuze

Světová zdravotnická organizace určila diagnostické rozsahy pro osteoporózu na základě T skóre. Údaje byly téměř výhradně odvozeny ze skupiny postmenopauzálních bílých žen. Proto je třeba opatrnosti při extrapolaci pro jiné skupiny, protože BMD a rizika zlomeniny jsou silně ovlivněny věkem, pohlavím a etnickou příslušností, etiologií osteoporózy. Je třeba připomenout, že mnoho faktorů, důležitých v patofyziologii zlomeniny (např. náchyllost k pádu), nejsou měřitelné kostní denzitometrií a mohou se podílet významnou měrou na incidenci fraktur u sekundární osteoporózy.

### Závěr

Výživa nám slouží nejen k základnímu hrazení energie, ale rozhodující je její kvalita pro další metabolické procesy a následně vliv na kostní hmotu. Základními položkami výživy, které ovlivňují kvalitu kosti, jsou dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Dále pak vyvážený příjem bílkovin, vitamínů a stopových prvků. Tyto opatření platí všeobecně u všech typů osteoporózy. Zvláště u sekundární osteoporózy, kdy je nutno přihlídnout k typu onemocnění, kdy se na etiologii OP podílejí mnoho faktory, které mají buď přímý vliv na kost, nebo je výrazně postížena dostupnost kalcia nebo vitamínu D. Dávky vitamínu D a kalcia (*tabulka 2*) jsou zde vyšší a je vhodné je podávat již jako prevenci OP při diagnostice výše uvedených onemocnění.

### Literatura

- Thomson A et al. WGO-OMEG Practice Guideline, Osteoporosis and gastrointestinal diseases; June 2004. [www.omge.org/globalguidelines.htm](http://www.omge.org/globalguidelines.htm)
- Bernstein Ch, Leslie W. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:791–794.
- Bernstein Ch, Leslie W et al. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795–841.
- Štěpán J, Hána V. Osteoporosa u mužů; Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2006 ;9(Suppl 1):46–55.
- Dewar D, Ciclitira P. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):S19–S24.
- Leslie W, Bernstein Ch. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125.N.3:1–41.
- Leslie W, Bernstein Ch. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006;130.N.3.
- Lewis N, Scott B. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease 2007; BSG Guidelines in Gastroenterology; [www.bsg.org.uk](http://www.bsg.org.uk).
- Bischoff S, Crowe S. Gastrointestinal food allergy: New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005;128:1–36.
- Sampson HA, Sicherer SH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120:10026–1040.
- Di Stefano M. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002;122:1793–1799.
- WGO-OMGE Practise Guideline: Malabsorption. [www.omge.org/globalguidelines.htm](http://www.omge.org/globalguidelines.htm)
- Genius S, Schwalfenberg G. Picking a bone with contemporary osteoporosis management: Nutrient strategies to enhance skeletal integrity. *Clinical Nutrition* 2007;26:193–207.
- Nieves J. Osteoporosis. The role of micronutrients. *Clinical Nutrition* 2004; (Supl.1):142–153.
- Palička V. Celiakie a osteoporóza – je vazba natolik těsná, že vyžaduje akci? *Vnitř Lék* 2007;53:1243–1244.
- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393–399.
- Bureš J. Metabolická kostní nemoc u chorob gastrointestinálního traktu. *Postgrad Med* 2009;11:76–78.
- Lewis N, Scott B. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease 2007; BSG Guidelines in Gastroenterology; [www.bsg.org.uk](http://www.bsg.org.uk).
- Blahoš J. Vitamín D a choroby kostí. *Postgrad Med* 2009;11:76–78.
- Arnett TR, Spowage M. Modulation of the resorptive activity of rat osteoclasts by Arnett small changes in extracellular pH near the physiological range. *Bone* 1996;18:277–279.
- Di Stefano M. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002;122:1793–1799.
- Macdonald HM, New SA, Golden M et al. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol and fruit and vegetable nutrients. *Am J Clin Nutr* 2004;79:155–165.
- Fernandes G, Bhattacharya A, Rahman M et al. Effects of n-3 fatty acids on autoimmunity and osteoporosis. *Front Biosci* 2008;13:4015–4020.
- Lipkin EW. Metabolic bone disease in gut diseases. *Gastroenterol Clin N Am* 1998;27:513–523.
- Palička V. Žaludek a metabolismus kostní tkáně. *Vnitř Lék* 2003;49:166–167.
- Payer J, Šteňová E, Killingler Z et al. Metabolické změny u pacientů po parciální resekci žaludku. *Vnitř Lék* 2003;49:194–199.
- Mun EC, Tavakolizadeh A. Complications of bariatric surgery. *UpToDate*, vol 16.2. Welleysley, 2008. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Adams J, Pepping J et al. Vitamin K int the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1574–1581.
- DeLegge M. Nutritional Issues int IBD. AGA Spring Postgraduále Course, DDW New Orleans, 2010, abstrakt: 479–510.
- McClave S. Complex nutrition CASE in gastroenterology: management strategie by a team. AGA Spring Postgraduále Course, DDW New Orleans 2010, abstrakt: 963–1006.
- Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. *Galen*, pp 13–14.