Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

Studijní program: Biologie

Markéta Ondráčková

Vliv celiakie na růst a kostní denzitu

The effect of celiac disease on growth and bone density

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Daniela Zemková, Csc.

Praha, 2011

Chtěla bych tímto poděkovat školitelce bakalářské práce RNDr. Daniele Zemkové, CSc. za cenné rady, připomínky a metodické vedení práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Markéta Ondráčková

V Praze, 6. 5. 2011

Obsah

1 Abstrakt **4**
2 Úvod **5**
3 Etiologie **6**
3.1 Prolaminy 6
3.2 Tkáňová transglutamináza 6
3.3 Genetická predispozice 7
3.4 Specifická imunitní odpověď. 8
3.5 Nespecifická imunitní odpověď. 8
4 Klinická symptomatologie **9**
4.1 Klinické příznaky 9
4.2 Refractory celiac disease. 11
5 Diagnostika **11**
5.1 Sérologické testy protilátek 12
5.1.1 Protilátky proti endomysiu a tkáňové transglutamináze 12
5.1.2 Testování pacientů s IgA deficiencí. 12
5.2 Střevní biopsie. 13
6 Léčba. **15**
6.1 Bezlepková dieta. 15
6.2 Toxicita ovesných produktů. 15
6.3 Alternativní léčebné postupy. 16
6.3.1 Enzymová terapie 17
6.3.2 Modifikované obilné produkty 17
6.3.3 Snížení propustnosti střevního epitelu 17
7 Epidemiologie **18**
7.1 Celosvětové rozšíření. 18
7.2 Prevalence u rodinných příslušníků. 19
7.3 Choroby spojené s celiakií. 19
8 Růst **20**
8.1 Růstová křivka. 20
8.2 Modifikace růstové křivky u dětí s celiakií. 22
8.3 Příčiny nižšího vzrůstu a možnosti terapie 23
9 Kostní denzita **24**
9.1 Metody měření kostní denzity 25
9.2 Kostní denzita u dětí s celiakií. 26
9.3 Kostní denzita u dospělých s celiakií. 27
9.4 Příčiny nižších hodnot kostní denzity. 28
9.5 Riziko fraktur. 29
9.6 Možnosti léčby. 30
9.6.1 Léčba dětí s nižší kostní denzitou 30
9.6.2 Léčba dospělých s nižší kostní denzitou 31
10 Závěr **33**
11 Seznam citované a použité literatury **34**

1 Abstrakt

Celiakie je chronické autoimunitní onemocnění tenkého střeva, způsobené nesnášenlivostí organismu k lepku. Onemocnění je charakterizováno poškozením střevní sliznice, je spojeno s malabsorpcí a maldigescí. Hlavními příznaky onemocnění jsou bolesti žaludku, diarrhoea, anémie, otoky, celkové neprospívání organismu. V posledních letech roste počet pacientů s atypickými příznaky a s úplně asymptomatickou formou onemocnění. Prevalence onemocnění v Evropě odpovídá 1 %.

Cílem této práce je popsat, jakým způsobem celiakie ovlivňuje stav kostní tkáně a jaký je její vliv na růst u dětí.

klíčová slova: celiakie, růst, kostní denzita, osteoporóza

Abstract

Celiac disease is a chronic autoimmune disease of the small intestine caused by intolerance to gluten. The disease is characterized by impairment of intestinal mucosa, it is associated with malabsorption and maldigestion. The main symptoms are stomach pain, diarrhea, anemia, failure to thrive. Recently, the number of patients with atypical symptoms and a completely asymptomatic form of the disease increases. Prevalence of the disease in Europe is 1 %.

The aim of this paper is to describe how celiac disease affects the status of bone tissue and what its impact on growth in children is.

key words: celiac disease, growth, bone mineral density, osteoporosis

2 Úvod

Celiakie je chronické onemocnění střevní sliznice, vyvolané imunitní reakcí proti gliadinu, což je jedna ze složek lepku (glutenu). Tento protein se nachází v pšenici, žitě a ječmenu. Požití lepku a jeho následné trávení vyvolává u citlivých osob atrofii střevních klků a zánětlivé změny na střevní sliznici od duodena po distální ileum. Celiakie se objevuje u jedinců s genetickou predispozicí a vyšší výskyt je zaznamenán v případě pozitivní rodinné anamnézy nebo v souvislosti s jinými genetickými nebo autoimunitními chorobami. Průměrná prevalence onemocnění v západním světě je asi 1 % (Mustalahti et al., 2010).

Poprvé byla celiakie klinicky popsána v roce 1888 lékařem Samuelem Gee (Gee, 1888). Od té doby se klinický projev onemocnění mírně změnil. Klasická celiakie, která se projevuje zejména gastrointestinálními příznaky jako je diarrhoea, bolesti břicha, zvracení, je dnes považována pouze za vršek ledovce (Barker et al., 2008). Narůstá počet atypických případů celiakie i úplně asymptomatických forem onemocnění. Obecně platí, že čím je vyšší věk, ve kterém je celiakie diagnostikována, tím více atypických symptomů se u pacienta objeví.

Diagnostika probíhá na základě sérologického vyšetření protilátek a provedení biopsie tenkého střeva. Jedinou prozatím úspěšnou léčbou je doživotní dodržování bezlepkové diety. Bezlepková dieta odstraní příznaky choroby a zároveň umožní obnovu střevní tkáně.

Osteoporóza je poměrně běžnou komplikací u pacientů s celiakií. Většinou se o tomto onemocnění mluví v souvislosti s vyšším věkem, ale v případě celiakie se může snížená kostní denzita objevit i u dětských pacientů. U dětí se celiakie často projevuje také zpomalením růstu (Heyman et al., 2009) .

3 Etiologie

Etiologie celiakie ještě není zcela prozkoumaná, přesto celiakie představuje jedinečné autoimunitní onemocnění. Prvním důvodem je, že je známý spouštěč choroby z vnějšího prostředí - peptidy ze skupiny glutenů. Druhým důvodem je znalost autoantigenu, kterým je všudypřítomný enzym tkáňová transglutamináza (Dieterich et al., 1997).

3.1 Prolaminy

Většina bílkovin v potravě zodpovědných za imunitní reakce při onemocnění celiakií je ze skupiny prolaminů. Jedná se o zásobní proteiny bohaté na prolin (prol-) a glutamin (-amin), které se rozpouštějí v alkoholu a jsou odolné vůči proteázám a peptidázám střeva. Prolaminy se nacházejí v různých obilných zrnech, které mají různé (ale příbuzné) prolaminy: pšenice (gliadin), ječmen (hordein), žito (secalin), kukuřice (zein) a oves (avenin) (Sturgess et al., 1991).

Gluten (lepek) představuje velice heterogenní směs proteinů, která obsahuje nejméně 40 složek. U pšenice jsou těmito složkami proteiny gliadiny a gluteniny. Nejvíce prostudovaným prolaminem je gliadin. Dříve se gliadiny dělily na základě mobility v kyselém prostředí do čtyř skupin – α, β, γ a ω-gliadiny (Jones et al., 1959). Dnes se preferuje dělení na tři skupiny, podle zastoupení aminokyselin na N-konci molekuly. Rozlišují se α-gliadiny (předchozí skupiny α i β), γ-gliadiny a ω-gliadiny (Wieser et al., 1987).

Různé peptidy ze skupiny glutenů jsou zapojeny do procesu choroby jiným způsobem. Některé fragmenty jsou „toxické“ a jiné „imunogenní“. Toxické fragmenty jsou schopny vyvolat poškození střevní sliznice. Imunogenní fragmenty jsou schopny specificky stimulovat HLA-DQ2 nebo -DQ8 T-lymfocytů izolovaných z jejunální sliznice nebo z periferní krve pacientů s celiakií (Lahteenoja et al., 2000).

3.2 Tkáňová transglutamináza

Tkáňová transglutamináza je klíčovým enzymem pro rozvoj onemocnění. Je schopna provést deaminaci neutrálních zbytků glutaminu a přeměnit je tak na záporně nabitou kyselinu glutamovou (Molberg et al., 1998). Záporně nabité aminokyselinové zbytky v určitých pozicích glutenových peptidů umožňují navázání na bazické aminokyseliny, které se nacházejí ve vazebném místě HLA-DQ2/DQ8 molekul (Martucci et al., 2002).

Kromě výše uvedené činnosti je tento enzym schopen se pevně navázat na gliadin (v

jiném místě, než kde je sekvence nutná k navázání na HLA antigeny) a celý tento komplex je také rozpoznáván antigen prezentujícími buňkami. Dochází tedy k tomu, že jako cizí částice je prezentován nejen gliadin ale také tkáňová transglutamináza (Lindfors et al., 2009). Tímto mechanismem mohou vzniknout autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze, na jejichž přítomnosti je založen jeden z diagnostických testů.

Role autoprotilátek v patologii onemocnění byla naznačena až v posledních letech. Autoprotilátky zvyšují propustnost střevního epitelu, v epiteliálních buňkách navozují S-fázi buněčného dělení a také aktivují monocyty přes toll-like receptor (Lindfors et al., 2009).

3.3 Genetická predispozice

Silný genetický vliv na rozvoj choroby je zřejmý zejména ze studií monozygotních dvojčat, u kterých je shoda v onemocnění 75%. Zatímco u dvojčat dizygotních je shoda v onemocnění pouze 11%, stejně jako u blízkých příbuzných (Greco et al., 1998). Hlavním genetickým faktorem je komplex HLA (human leukocyte antigens) genů, které kódují HLA antigeny. To je označení pro lidské MHC (major histocompatibility complex) glykoproteiny. Základní funkcí MHC glykoproteinů II. třídy je na sebe vázat peptidové fragmenty proteinů pohlcených buňkou.

HLA komplex se nachází v regionu 6p21.3 lidského chromozomu 6 a obsahuje více než 220 genů různých funkcí. Mnohé z genů kódují proteiny imunitního systému a jsou vysoce polymorfní (Robinson et al., 2011).

Celiakie se objevuje pouze u jedinců s některým typem HLA-DQ. V 95 % mají pacienti HLA-DQ2 heterodimer kódovaný DQA1*0501/DQB1*0201, později označovaný také jako HLA-DQ2.5 (Louka et al., 2002). Závislost onemocnění na genotypu HLA-DQ2.5 dokládá také fakt, že u jedinců, kteří jsou homozygotní pro tento znak, se pětkrát zvyšuje riziko rozvoje celiakie oproti jedincům heterozygotním (Mearin et al., 1983). Zbylých 5 % pacientů má HLA-DQ8 heterodimer kódovaný DQB1*0302/DQA1*0301. Pouze ve vzácných případech nemá pacient ani jednu z předchozích variant (Karell et al., 2003).

HLA-DQ2.5 nebo HLA-DQ8 genotyp je nezbytný pro rozvoj celiakie, ale jeho přítomnost není pro onemocnění určující. Každý čtvrtý Evropan vykazuje genotyp HLA-DQ2.5, z toho 96 % jsou zdraví jedinci a pouze u 4 % se rozvine celiakie (Wolters a Wijmenga, 2008).

3.4 Specifická imunitní odpověď

Fragmenty glutenových peptidů jsou endocytovány antigen prezentujícími buňkami a posléze jsou transportovány v komplexu s HLA molekulami na povrch buněk. Tyto komplexy jsou rozpoznávány specifickou populací $CD4^+$ T buněk. Oba heterodimery HLA-DQ2.5 i HLA-DQ8 preferují na určitých pozicích vazbu se záporně nabitými aminokyselinami. Důležitou roli má tkáňová transglutamináza, která zvyšuje afinitu glutenových peptidů k heterodimerům HLA-DQ (Molberg et al., 1998).

Míra exprese HLA-DQ je závislá na hladině cytokinů, zejména na interferonu γ (IFN-γ). Lokální produkce tohoto cytokinu vede ke zvýšení exprese HLA-DQ v antigen prezentujících buňkách a tím k vyšší šanci navázání a prezentaci glutenových peptidů T-buňkám (Ting a Trowsdale, 2002).

T-lymfocyty, které pomocí svých receptorů TCR rozeznávají komplexy MHC s fragmenty glutenových peptidů, aktivují cytotoxické T-lymfocyty, makrofágy, stromální buňky a B-lymfocyty. Sekretují specifické cytokiny a matrixové metaloproteázy, které zpětně způsobují poškození tkání a podporují další produkci protilátek (Ciccocioppo et al., 2005).

3.5 Nespecifická imunitní odpověď

Obvykle jsou oligopeptidy v trávicím traktu naštěpeny pomocí peptidáz na jednotlivé aminokyseliny, dipeptidy nebo tripeptidy a teprve poté jsou transportovány přes střevní epitel. Imunitní odpověď je závislá na přístupu oligopeptidů až na laminu propria, přitom je střevní epitel relativně nepropustný. Zvýšený transport toxických i imunogenních gliadinů přes střevní epitel byl zaznamenán pouze u pacientů s aktivní celiakií (Shan et al., 2002). Důležitost trávicích procesů pro antigenní schopnosti glutenových peptidů dokazuje také to, že od proximálního k distálnímu konci tenkého střeva ubývá tkáňových lézí a rovněž nedochází k imunitní odpovědi, pokud je pacientovi současně s lepkem podán enzym prolyl endopeptidáza, která peptid rozštěpí dříve než dosáhne střevního epitelu (Khosla et al., 2005).

Intraepiteliální lymfocyty (IELs) hrají v imunitních dějích ve střevním epitelu důležitou roli. Nejvíce jsou zastoupeny $CD8^+$ $TCR\alpha\beta^+$ T-buňky (Jabri et al., 2000). U pacientů s aktivní celiakií je ve střevním epitelu zvýšený počet IELs a byl u nich vypozorován jiný typ receptorů než u běžné populace. U zdravých jedinců jsou na těchto buňkách exprimovány hlavně inhibiční receptory. U jedinců s celiakií jsou na povrchu prezentovány hlavně aktivační receptory např. CD94/NKG2C a NKG2D (Meresse et al.,

2004).

Pod vlivem zánětlivých nebo stresových stimulů dochází v enterocytech nejen ke zvýšené expresi HLA molekul II. třídy, ale také ke zvýšené expresi molekul HLA E a MIC (MHC class I chain-related gene). Tyto dvě molekuly jsou rozeznávány receptory NKG2D a CD94, které se nacházejí na povrchu IELs a jsou to tzv. natural killer receptory (Jabri et al., 2000). Navázání těchto receptorů na ligandy vede ke zvýšené produkci interferonu γ, k cytolýze a tím pádem i k tkáňovému poškození.

4 Klinická symptomatologie

Celiakie může mít velice variabilní projev a pouze část pacientů má typické střevní obtíže. Dříve byli diagnostikováni pacienti pouze na základě klasických klinických projevů. Dnes je tato skupina někdy označována jako vršek ledovce (Barker et al., 2008). Podle projevů jsou rozeznávány čtyři hlavní skupiny nemocných (Dickey et al., 2005):

I. typická celiakie – projevuje se zejména potížemi gastrointestinálního charakteru
II. atypická (mimostřevní) celiakie - minimum příznaků je spojeno se zažívacím ústrojím, nemoc se projevuje velice variabilně
III. asymptomatická celiakie („silent“ celiac disease) – pacient nemá žádné příznaky, ale jeho testy na protilátky jsou pozitivní a rovněž má poškozenou střevní sliznici
IV. latentní celiakie – pacienti z rizikových skupin, kteří mohou a nemusí mít určité příznaky, sérologický test na protilátky bývá pozitivní, ale histologie je (prozatím) negativní

U některých pacientů se i přes striktní dodržování bezlepkové diety objevují nebo přetrvávají malabsorpční příznaky a přetrvává u nich rovněž poškození střevní sliznice. Tento typ onemocnění je nazýván jako tzv. refractory (neústupná/přetrvávající) celiac disease (Abdulkarim et al., 2002).

4.1 Klinické příznaky

Poprvé popsal příznaky celiakie Samuel Gee už v roce 1888. Charakterizoval ji jako chronické onemocnění trávicího traktu, které se objevuje bez rozdílu věku i pohlaví, nejčastěji však mezi 1. a 5. rokem života. Hlavním znakem celiakie podle něj byla bledá, volná stolice. Často objemnější než objem přijaté potravy a silně zapáchající (Gee, 1888).

Dnes je známo, že celiakie se neváže na dětský věk a příznaky mohou být velice

rozmanité. Nejběžnější z ostatních gastrointestinálních příznaků jsou bolest břicha, zvracení a zácpa. Časté jsou také extraintestinální projevy jako např. nedostatek železa, změny v kostním metabolismu, menší vzrůst nebo nevysvětlitelný nárůst enzymů transamináz (Barker et al., 2008). U dětí do dvou let přesto zůstává nejtypičtějším příznakem chronická diarrhea a celkové neprospívání.

Děti s pozitivním testem na tTG a diagnostikovanou celiakií vykazují mírné změny v tělesné hmotnosti a stavbě těla. Oproti kontrolní skupině mají sníženou hodnotu z-skóre pro body mass index, obvod paže a poměr váhy a výšky (Hoffenberg et al., 2004).

U dospělých se objevuje diarrhea jako hlavní symptom celiakie přibližně v 50 % případů. Více než 80 % nově diagnostikovaných dospělých celiaků v Británii trpí anémií, příčinou této anémie bývá nedostatek železa. Dalším velice častým projevem je osteopenie a vyšší četnost fraktur. Kromě toho se objevují jiná autoimunitní onemocnění např. dermatitis herpetiformis nebo autoimunitní poruchy štítné žlázy. V případě stanovení diagnózy ve vyšším věku roste riziko tzv. refractory celiac disease a vyšší je také riziko výskytu lymfomu (Freeman, 2008). Výčet nejčastějších příznaků udává následující tab.1.

Klinické projevy celiakie			
Gastrointestinální projevy		Extraintestinální projevy	
diarrhea		Artritida	
bolest břicha		Aftózní stomatitida	
nadýmání		Dermatitis herpetiformis	
zácpa		Osteoporóza/osteopenie	
Nutriční deficit		Vyšší hodnota transamináz	
nedostatek železa / folátů	anémie	Neplodnost	
deficit vitaminu D	křivice	Neurologické projevy	Ataxie
	hypokalcémie		Epilepsie
deficit vitaminu K	poruchy srážlivosti krve	Psychiatrické projevy	Úzkost
			Deprese
Růst			
nižší postava			
opožděná puberta			

Tab.1 Klinické projevy celiakie (upraveno podle Barker, 2008)

Ukazuje se, že v souvislosti s celiakií není vyloučena ani obezita a nelze se tudíž spolehnout na nízkou váhu celiaků. Byl popsán případ ženy (53), která byla vyšetřena na gastroenterologii kvůli přetrvávajícímu průjmu (18 měsíců) a téměř celoživotními potíži s nepravidelným vyprazdňováním. Vždy byla obézní a v době vyšetření vážila 131 kg (BMI 47). Hodnoty krevních vyšetření byly v normálu, trpěla pouze mírným nedostatkem železa. Pacientka začala dodržovat bezlepkovou dietu, po prvních 10 měsících shodila

23,5 kg a její příznaky úplně vymizely (Furse et al., 2005). Nelze však říci, jestli je úbytek hmotnosti přímým důsledkem bezlepkové diety. Je možné, že pacientka změnila své stravovací návyky a snížila celkový energetický příjem.

4.2 Refractory celiac disease

Refractory celiac disease (RCD) je diagnostikována po 6-12 měsících, kdy pacient dodržuje bezlepkovou dietu a přesto u něj přetrvávají (nebo se opakují) malabsorpční příznaky a atrofie střevních klků. V USA byly popsány pouze 3 případy RCD z 204 pacientů s prokázanou celiakií, ve Velké Británii bylo odhaleno 5 případů z 713 nemocných (West, 2009).

Podle fenotypu intraepiteliálních lymfocytů se rozlišují dvě formy RCD. RCD 1. typu je charakterizována normálním fenotypem lymfocytů. Tato forma se dá léčit např. pomocí kombinace azathioprinu a prednizonu. Ve většině případů léčba způsobí obnovu střevní sliznice a zmírní příznaky (Goerres et al, 2003).

Charakteristickým znakem pro RCD 2. typu je výskyt abnormálních (klonálních) intraepiteliálních lymfocytů, kterým chybí na povrchu receptor CD3. Přibližně u 75 % pacientů dochází po podání steroidů ke zmírnění příznaků, ale k obnově střevní sliznice nedochází. Zároveň hrozí vznik T-buněčného lymfomu spojeného s enteropatií (enteropathy-associated T-cell lymphoma). U tohoto typu onemocnění je poměrně vysoké riziko komplikací a vysoká čísla úmrtnosti. Míra přežití po 5 letech se pohybuje mezi 40 % - 58 % (Al-Toma et al., 2007; Rubio-Tapia et al., 2009).

5 Diagnostika

Existuje několik testů, které mohou pomoci odhalit diagnózu celiakie. Žádná z metod nelze použít, pokud již pacient dodržuje bezlepkovou dietu. Pokud pacient dodržuje bezlepkovou dietu a je nutné opakované vyšetření, musí 2-6 týdnů před tímto vyšetřením sníst alespoň jednou denně jídlo, které lepek obsahuje.

Celiakie je většinou diagnostikována v dětství, nejčastěji okolo 2. roku života. Druhým vrcholem je pak období okolo 40. roku života (Farrell et al., 2002).

5.1 Sérologické testy protilátek

Testy protilátek nemohou nahradit histologické vyšetření, ale jsou užitečné jako jeden z nástrojů k odhalení diagnózy u asymptomatických pacientů a u pacientů s vyšším rizikem výskytu celiakie – např. nejbližší příbuzní, pacienti s diabetem apod. (Holtmeier et al., 1998). Ani pokud test protilátek vyjde negativní, nelze celiakii vyloučit (Salmi et al., 2006).

Pro běžnou diagnostiku se používají testy na protilátky proti endomysiu a protilátky proti enzymu tkáňové transglutamináze. Dříve se využívaly také testy na protilátky proti gliadinu, ale kvůli nižší specifitě a citlivosti se již nepoužívají (Rostami et al., 1999).

5.1.1 Protilátky proti endomysiu a tkáňové transglutamináze

Nejpřesnější hodnoty v diagnostice vykazují protilátky třídy IgA. Používají se sérologické testy na protilátky IgA proti endomysiu (EmA) nebo proti tkáňové transglutamináze (tTG/TG2-ab). Citlivost obou testů je 90% -100% a specifita téměř 100% (Collin et al., 2005). Vzhledem k tomu, že pro EmA test je nutné imunofluorescentní značení a jde tedy o pracnější a náročnější metodu, roste v klinické praxi obliba testů na tTG. Přitom se může stát, že pacient negativní na EmA bude pozitivní na tTG a naopak (Tesei et al., 2003).

Bylo vyvinuto několik ELISA testů na detekci protilátek tTG, první testy využívaly tTG z morčat. Byly méně specifické i méně citlivé než novější testy, které používají lidskou tTG (Wong et al., 2002). Testy na tTG jsou levnější a výsledky jsou mnohem lépe reprodukovatelné. Kvalita různých tTG-testovacích souprav se výrazně liší. V důsledku toho byly v klinické praxi zaznamenány silné falešně pozitivní výsledky (Freeman, 2004).

5.1.2 Testování pacientů s IgA deficiencí

U jedinců s IgA deficiencí nelze předchozí metody použít. S vysokou úspěšností lze tyto testy nahradit sérologickým testem protilátek IgG proti transglutamináze nebo endomysiu (IgG anti-tTG, IgG EMA) (Korponay-Szabó et al., 2003). Jedinci s IgA deficiencí jsou jednou z rizikových skupin, kde se celiakie vyskytuje častěji než v běžné populaci. Prevalence celiakie u dětí s IgA deficiencí odpovídá 7,7 % (Meini et al., 1996).

Pokles IgG protilátek u pacientů s IgA deficiencí po zahájení bezlepkové diety je pomalejší než u pacientů se samotnou celiakií. Většina pacientů vykazuje pozitivní

hodnoty ještě po dvou až třech letech dodržování diety, zatímco pacienti s celiakií bez IgA deficience dosáhnou negativních hodnot už během prvního roku dodržování diety (Basso et al., 2002).

5.2 Střevní biopsie

V současné době je kritériem pro stanovení diagnózy celiakie nález v tenkém střevě, kde lze pozorovat atrofii střevních klků, hyperplázii krypt a zánětlivé změny na epitelu (Walker-Smith et al., 1990). Protože celé tenké střevo není zasaženo ve stejném rozsahu, doporučuje se provádět několik biopsií z různých míst. Za minimum jsou považovány tři biopsie zahrnující také odběr z duodenálního bulbu. Pro nejkomplikovanější případy je požadováno pět vzorků (Hopper et al., 2008). Pro posouzení míry poškození střevní sliznice slouží Marshova klasifikace (Marsh, 1989), která byla později upravována.

Klasifikace podle Marshe (Marsh, 1989) (obr. 1)

Marsh 0 – normální střevní slinice, bez výrazného zastoupení intraepiteliálních lymfocytů na střevním epitelu

Marsh I – normální střevní sliznice, na epitelu střevních klků je výrazné zastoupení lymfocytů (na 100 enterocytů připadá více než 40 lymfocytů)

Marsh II - intraepiteliální lymfocytóza, prodloužení a větvení krypt, ve kterých je zvýšená proliferace epiteliálních buněk

Marsh III – intraepiteliální lymfocytóza, hyperplázie střevních krypt, atrofie střevních klků

Třetí stadium se ještě rozděluje na další podskupiny podle míry atrofie střevních klků (Wahab et al., 2001).

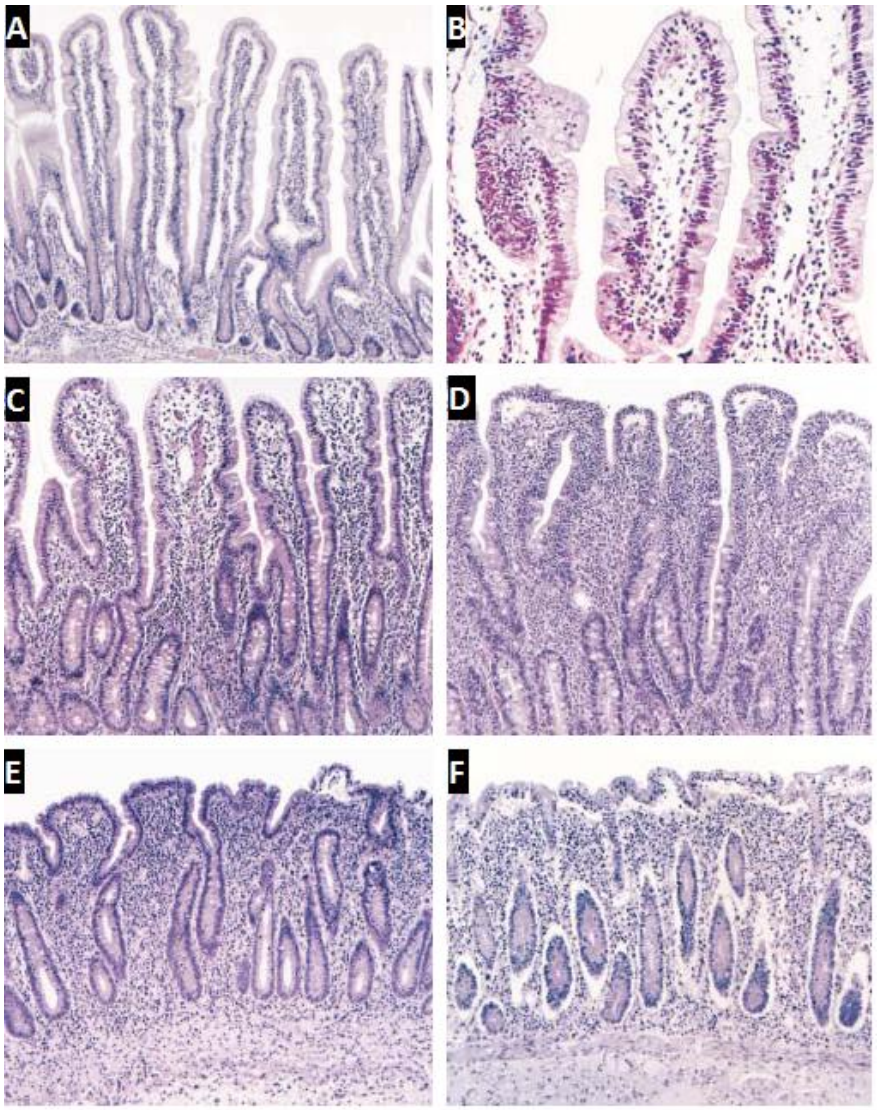
Marsh IIIa – částečná atrofie střevních krypt, klky jsou zkrácené (jako částečná atrofie je hodnocen poměr, kdy klky:krypty je menší než 1:1)

Marsh IIIb – téměř úplná atrofie střevních klků, na preparátu jsou ještě odlišitelné od ostatní tkáně

Marsh IIIc – úplná atrofie střevních klků, sliznice připomíná tlusté střevo

Střevní tkáň je schopna poměrně rychlého zotavení. Pacientům s nově diagnostikovanou celiakií byla provedena biopsie a po dvou letech dodržování bezlepkové diety byl odebrán kontrolní vzorek. U skupiny 25 dětí došlo během tří let k úplné regeneraci střevní sliznice ve 100 % případů. U dospělých pacientů bylo rovněž patrné výrazné zlepšení, během prvních dvou let došlo k obnově střevní sliznice u 65 % pacientů

a během dlouhodobého pozorování (déle než 5 let) nakonec 90 % pacientů dosáhlo normálního střevního nálezu Marsh 0 (Wahab et al., 2002).



Obr. 1 Histologie střevní tkáně. **A** Marsh I, lymfocytická enteritida. **B** Marsh I, intraepiteliální lymfocytóza, **C** Marsh II, hyperplazie krypt **D** Marsh IIIa, částečná atrofie krypt **E** Marsh IIIb, částečná atrofie klků **F** Marsh IIIc, úplná atrofie klků (upraveno podle Wahab, 2002)

Na základě typizace HLA antigenů může být celiakie vyloučena. Pokud je pacient HLA DQ2.5 negativní a zároveň HLA DQ8 negativní, pak je diagnóza celiakie téměř vyloučena (Kaukinen et al., 2002).

6 Léčba

Jedinou prozatím úspěšnou léčbou je striktní dodržování bezlepkové diety. Lepek se přirozeně nachází v pšenici, žitě a ječmenu. Problémem pro pacienty je, že lepek se používá také jako zahušťovadlo a stabilizační činidlo v mnoha potravinách. V posledních letech se objevují různé názory ohledně citlivosti pacientů k ovesným produktům.

6.1 Bezlepková dieta

Už ve 30. letech 20. století přišel nizozemský lékař Willem-Karel Dicke s dietou, která zakazovala pšeničné produkty. Inspiroval se případem pacienta, u kterého se objevovaly příznaky po požití chleba nebo sucharů. O tom, že toxickou potravinou je pro pacienty chléb a pečivo, ho přesvědčila druhá světová válka a období hladu, kdy nebyly k dostání běžné potraviny. Stav pacientů se paradoxně v této době zlepšil (Dicke, 1950).

Jednou z komplikací je, že je velice obtížné dodržet dietu tak, aby skutečně nedošlo k pozření žádného lepku. Druhým problémem je odlišný práh tolerance lepku u pacientů (Akobeng et al., 2008). Tolerované množství kolísá mezi 5 a 150 mg lepku za den. Při tomto množství nebyly ani po 8 letech patrné žádné histologické změny na střevní tkáni (Kaukinen et al., 1999). Pro srovnání, běžná denní strava ve vyspělých zemích obsahuje 10 – 20 g lepku.

Bezlepková dieta ovlivňuje složení bakterií ve střevech. V případě 10 zdravých lidí, kteří měsíc dodržovali striktně bezlepkovou dietu, se změnilo zastoupení jednotlivých druhů bakterií. Snížil se počet prospěšných bakterií (Bifidobacterium, Lactobacillus) a zvýšil se počet oportunistických patogenů (Enterobacterie) (De Palma et al., 2009).

Současně se změnou složení střevních bakterií byla zaznamenána nižší produkce prozánětlivých cytokinů (TNFα, INFγ, IL-8) i protizánětlivých (IL-10) cytokinů. Protože jsou pacienti s celiakií náchylní k Th1 zánětlivé odpovědi, může pro ně být nižší hladina cytokinů výhodou. Nevýhodou je možný defekt v regulačních mechanismech proti škodlivým bakteriím a chronickému zánětu (Nadal et al., 2007).

6.2 Toxicita ovesných produktů

Stále více studií dokazuje, že většina pacientů reaguje na ovesné produkty dobře a není třeba je vylučovat ze stravy. Naopak jsou zdrojem vlákniny, které mají pacienti často nedostatek. Rizikem pro pacienty je kontaminace ovesných produktů jinými obilovinami.

Ve Finsku bylo během dvouleté studie porovnáváno 29 dětí s diagnostikovanou celiakií.

Těmto dětem byla naordinována bezlepková dieta obsahující oves (v průměru 42 g/den). 86 % z nich se po dokončení studie rozhodlo pokračovat v této dietě a dále konzumovaly ovesné produkty. U nikoho z dětí se neobjevily histologické změny střevní tkáně ani zvýšené hodnoty protilátek. U dvou dětí se hned v počátku výzkumu objevily nesnesitelné bolesti břicha a zvracení. Vyšetření u nich neprokázalo zhoršení ani v jednom měřeném parametru (protilátky, biopsie, hustota IELs, exprese HLA DR), nebyla u nich prokázána ani alergie na oves (Holm et al., 2006).

Podobné výsledky ukazuje i studie prováděná na dospělých pacientech s diagnostikovanou celiakií (průměrný denní příjem ovesných produktů 50 g/den). Z 19 pacientů bylo bez jakýchkoliv příznaků 17 pacientů, u některých se zlepšily histologické nálezy. Tři pacienti vykazovali vyšší hladinu koncentrace mRNA pro IFNγ, ale žádný jiný ukazatel se nezhoršil. Jedna z pacientek byla nucena svoji účast ve studii přerušit. Po prvních 12 týdnech se u ní zhoršila atrofie střevní tkáně ze stadia Marsh I na Marsh IIIa, objevila se lehká dermatitida a zvýšily se také hodnoty mRNA pro IFNγ. Po dalších 12 týdnech, kdy dodržovala striktní bezlepkovou dietu, se opět zapojila do studie. Během dalších týdnů se u ní opět rozvinula silná dermatitida, diarrhoea, lupénka a opět se zhoršil střevní nález na stadium Marsh IIIb. Ani po roce bezlepkové diety (bez ovesných produktů) se střevní tkáň neobnovila do původního stadia Marsh I (Lundin et al., 2003).

Na základě odlišných reakcí pacientů na ovesné bílkoviny (aveniny) provedla Isabel Comino analýzu devíti ovesných kultivarů. Jako pozitivní a negativní kontrolu využila peptid gliadin z pšenice a peptidy z rýže. Na základě reaktivity monoklonální protilátky proti hlavnímu imunotoxickému proteinu G12 a proliferaci T-buněk se zvýšenou expresí IFNγ rozdělila aveniny do tří skupin. První skupina vyvolávala stejné imunitní reakce jako gliadin, druhá skupina vyvolávala slabou imunitní odpověď a na třetí skupinu imunitní systém vůbec nereagoval. Tím vysvětlila, proč se liší imunitní odpovědi na různé ovesné produkty (Comino et al., 2011).

6.3 Alternativní léčebné postupy

Neustále rostou požadavky na vývoj jiných léčiv a postupů. Bezlepková dieta je určitým omezením v sociálním životě pacienta a pacient je vystaven neustálému riziku porušení diety. Druhým důvodem hledání alternativní léčby jsou vzácné případy, kdy bezlepková dieta není účinná.

6.3.1 Enzymová terapie

Jednou z možných alternativ léčby celiakie je využití bakteriálního enzymu prolyl-endopeptidázy. Tento enzym podporuje a urychluje kompletní natrávení obilných bílkovin včetně lepku. Na základě studování biopsií bylo prokázáno, že vysoká koncentrace prolyl-endopeptidáz snižuje množství všech gliadinů (tzn. imunostimulačních i toxických), které dosáhnou střevní sliznice (Khosla et al, 2005). Prolyl-endopeptidázy jsou proto jedním z kandidátů na perorální léčbu celiakie.

6.3.2 Modifikované obilné produkty

Další z variant léčby celiakie je zbavit obilné proteiny sekvencí, které jsou pro pacienty imunogenní. Jednou z možností je použití siRNA ke snížení exprese gliadinů. Byla vytvořena vlásenka, která byla vnesena do genomu endospermu pšeničných zrn. Vlásenka zajistila sníženou expresi gliadinů a vytvoření několika transgenních linií. Tyto linie byly testovány na T-buňkách izolovaných ze střevních lézí pacientů s celiakií. Ve třech případech nebyly tyto transgenní pšeničné linie schopny vyvolat imunitní odpověď a v šesti dalších případech byla imunitní odpověď snížená (Gil-Humanes et al, 2010). Na druhou stranu zde stále existuje teoretické riziko kontaminace těchto nových produktů přírodním obilím (Hernando et al., 2008).

6.3.3 Snížení propustnosti střevního epitelu

Aktivní celiakie je spojena s pozitivními endomyosiálními protilátkami (EmA) a protilátkami proti tkáňové transglutamináze (tTG), se zvýšenou hladinou zonulinu a zvýšenou propustností střeva (Duerksen et al., 2010). Proto se některé skupiny vědců zaměřili na prevenci a ochranu „děravého střeva“.

Je testován inhibitor zonulinu larazotid (AT-1001), který byl již dříve úspěšně testován na myších. Larazotid je schopen znovu obnovit střevní bariéru a tím snížit propustnost střeva. Po záměrném porušení bezlepkové diety byla u skupiny s placebem naměřena o 70% vyšší propustnost střeva, naopak u larazotidové skupiny se hodnoty nezměnily. Dalším pozitivem byly nižší hodnoty produkovaných zánětlivých cytokinů (např. IFNγ) a méně častý výskyt příznaků choroby při podání lepku (Paterson et al., 2007).

I přes příznivé výsledky larazotidu je třeba brát na vědomí, že larazotid blokuje pouze paracelulární transport. Transcelulární transport dále probíhá beze změn a umožňuje přenos toxických gliadinů.

7 Epidemiologie

Ještě před několika lety byla nesnášenlivost lepku považována za poruchu postihující téměř výhradně Evropany nebo jedince evropského původu (přistěhovalci v Severní Americe a Austrálii). Nedávná rozsáhlá sérologická vyšetření na protilátky ukázala, že prevalence celiakie byla podhodnocena. V místech, kde jsou obilné produkty hlavním zdrojem obživy, je prevalence totožná jako v rozvinutých zemích západního světa (Cataldo et al., 2007).

Asymptomatická celiakie nebo celiakie s neobvyklými příznaky nemusí být vůbec rozpoznána. Odhaduje se, že na jeden odhalený případ onemocnění připadá dalších 7-10 neobjasněných. Pro západní populaci platí na základě pozitivních sérologických testů a odběrů biopsie prevalence 1 % (McLouglin et al., 2003). S vyšší pravděpodobností lze chorobu předpokládat u blízkých rodinných příslušníků a u osob s jinou autoimunitní nebo genetickou chorobou.

7.1 Celosvětové rozšíření

V České republice byl měřen výskyt celiakie u náhodně vybraných dárců krve. Testováno bylo 1312 dárců a pozitivní sérologický nález byl diagnostikován u 6 z nich (0,45 %). Výsledky nebyly potvrzeny biopsií, proto může být skutečná prevalence lehce odlišná (Vanciková et al, 2002).

V Evropě je dlouhodobě nejvyšší výskyt celiakie ve Finsku. Na základě testování obyvatel z Velké Británie, Itálie, Finska a Německa vychází průměrná prevalence celiakie v Evropě na 1 %. Přitom pro Německo platí hodnota 0,3 %, pro Finsko 2,4 %, Pro Itálii 0,7 % (Mustalahti et al., 2010). Tyto hodnoty byly stanoveny pouze na základě sérologického testu, pozitivním pacientům bylo doporučeno podstoupit biopsii. Dřívější studie z Finska vykazuje výrazně nižší prevalenci (1 %) než výše uvedený průzkum. Příčinou může být, že do této studie byly zařazeny pouze děti a navíc byla celiakie diagnostikována až na základě provedené biopsie (Mäki et al., 2003).

Extrémně nízký výskyt celiakie je v Japonsku a dalších východoasijských státech. Jako hlavní dvě příčiny se uvádí nízký obsah pšeničných produktů ve stravě a genetická predispozice. Varianta HLA-DQ2.5 se zde vyskytuje u méně než 5 % obyvatel. Výskyt celiakie je ménší než 1 případ na 20 000 obyvatel (Cummins et al., 2009).

Nejvyšší zaznamenaný výskyt onemocnění je u populace Saharawi žijící v refugiích v Alžírsku. Na 100 obyvatel zde připadá 5-6 pacientů s celiakií (Catassi et al., 1999).

Dodržování bezlepkové diety je zde mnohem obtížnější než jinde ve světě. Denní příděl potravin odpovídá pouze 68 % energetické potřeby a téměř polovinu veškeré stravy tvoří obiloviny obsahující lepek. (Rätsch et al., 2001). Někteří autoři spekulují, zda by mohla být celiakie v této oblasti selekční výhodou. Zatím však nebylo prokázáno, že by u postižených jedinců byl menší výskyt parazitárních nákaz a střevních infekcí.

7.2 Prevalence u rodinných příslušníků

V Severní Americe byl objeven výrazně zvýšený výskyt celiakie u osob (prevalence 11 %), které jsou v blízkém příbuzenském vztahu s pacientem s diagnostikovanou celiakií. Ve více než polovině případů šlo o tzv. silent formu, kdy nebyly navenek známy žádné příznaky. Většina však vykazovala jistý stupeň atrofie střevní sliznice. Ukázalo se, že být příbuzný nemocného a současně být nositelem HLA-DQ2 je vysoce rizikovým faktorem pro rozvoj celiakie (Rubio-Tapia et al., 2008).

Výskyt celiakie byl zkoumán i na jednovaječných a dvouvaječných dvojčatech v jižní Itálii. U monozygotních dvojčat byly v 75 % postihnuti oba jedinci, u zbylých byla nemoc prokázána pouze u jednoho z dvojčat. Dizygotní dvojčata měla shodnou diagnózu pouze v 11 %, což odpovídá prevalenci u blízkých příbuzných. Zdá se tedy, že vliv prostředí není pro rozvoj choroby rozhodující (Greco et al., 1998).

7.3 Choroby spojené s celiakií

Již v 70. letech proběhly první výzkumy, které potvrdily výskyt různých autoimunitních onemocnění u pacientů s diagnostikovanou celiakií. Z 57 sledovaných pacientů se u 11 vyskytly i jiné autoimunitní choroby - diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní onemocnění štítné žlázy, fibrózní alveolitida, vitiligo, revmatoidní artritida a kryptogenní cirhóza. Tato zjištění podpořila myšlenku, že celiakie je spojena s narušenou imunitou a mohla by existovat predispozice k autoimunitním chorobám (Lancaster-Smith et al., 1974).

U pacientů s diagnostikovaným diabetem 1. typu je výskyt celiakie vyšší než u zdravých lidí, ale hodnoty se pohybují mezi 1 % a 16 % (Ch´ng et al., 2007). Goh uvádí ve své práci prevalenci nejméně 4,4 %. Ze 113 pacientů s diabetem 1. typu byla celiakie diagnostikována u 5 z nich. Pouze jeden pacient měl klasické příznaky celiakie (Goh et al., 2007). Jiný výzkum uvádí prevalenci „pouze“ 1,69 %. Sérologické testy na celiakii však podstoupil pouze vybraný 20% vzorek diabetiků a ne všichni pacienti s pozitivním sérologickým testem byli ochotni podstoupit biopsii duodena (Waldron-Lynch et al., 2009).

Vyšší výskyt celiakie než u zdravé populace byl zaznamenán také u autoimunitních onemocnění štítné žlázy. Podle většiny studií se riziko výskytu celiakie u těchto pacientů pohybuje mezi 3 a 5 % (Collin et al., 1994; Valentino et al., 1999).

Byla popsána také souvislost mezi celiakií a genetickými chorobami. Vysoký výskyt celiakie u pacientů s Downovým syndromem byl zachycen ve Švédsku. Z 65 pacientů byla celiakie odhalena u 11 z nich, což odpovídá 16,9 % (Jansson et al., 1995). Toto číslo je zřejmě ovlivněné výběrem a způsobem provedení sérologických testů. Navíc byl pokus prováděn v oblasti s vyšším výskytem celiakie. Nižší prevalenci uvádí Uibo, ze 134 jedinců s Downovým syndromem byla potvrzena celiakie u 3 %. Zajímavým faktem je, že podle sérologického testu protilátek bylo pozitivních plných 41 % pacientů (Uibo et al., 2006).

Pro pacientky s Turnerovým syndromem platí prevalence celiakie 2,2 % - 5 % (Gillett et al., 2000; Ivarsson et al., 1999). Tuto hodnotu potvrdil nedávný výzkum v Brazílii, kde výskyt celiakie odpovídal 3,6 % (Dias et al., 2010).

8 Růst

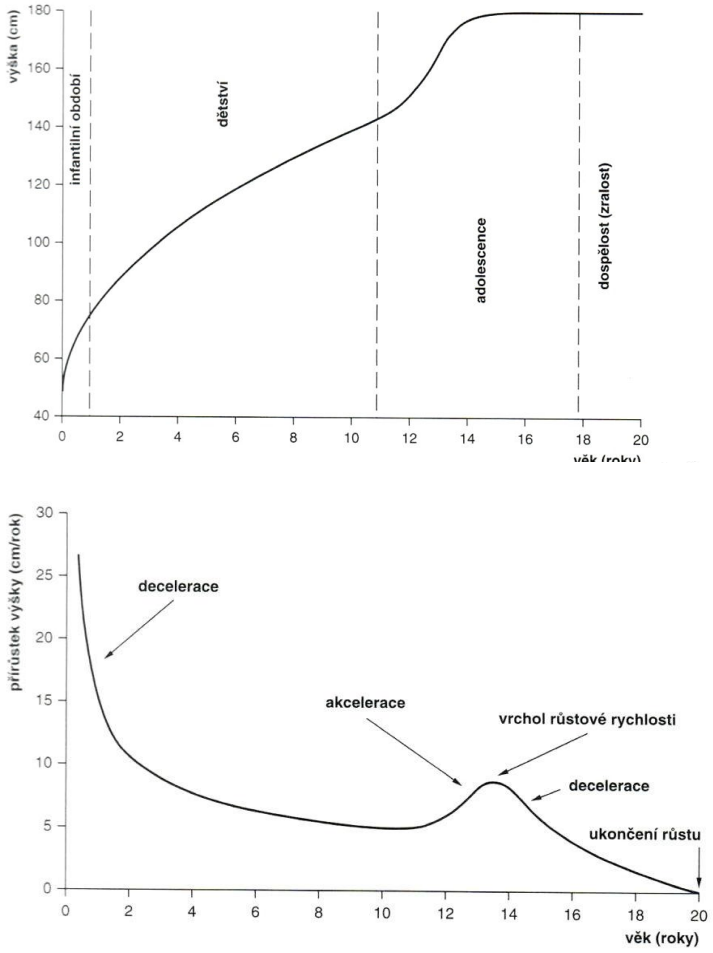
Růst je definován jako zvětšování organismu, orgánu nebo jeho částí. Je způsoben buď množením buněk (hyperplazie) nebo zvětšováním stávajících buněk (hypertrofie). Je základním znakem života a přirozeným jevem ve vývoji lidského organismu. Růst je nejvýraznější během embryonálního a fetálního období, jeho zrychlení a ukončení je patrné v pubertě (Vokurka et al., 2002).

Růst dítěte ovlivňují hlavní tři skupiny faktorů. Jsou to faktory genetické, endokrinní – mezi ně patří působení růstového hormonu, hormonů štítné žlázy a pohlavních hormonů a faktory environmentální – výživa, socioekonomický status, vzdělání, klima a zejména zdravotní stav jedince (Lebl a Krásničanová, 1996). V dětství bývá zpomalení růstu prvním signálem vážnějších zdravotních komplikací.

8.1 Růstová křivka

Růstová křivka je výsledkem záznamu o jednotlivých přírůstcích výšky / délky od narození jedince po ukončení růstu. Pravidelně se střídají období intenzivnějšího (kojenecké období, předškolní věk, puberta) a pomalejšího růstu (období batolete, prepuberta). Rozlišují se tři hlavní typy růstových křivek. Distanční křivka udává výšku v

absolutních hodnotách, do grafu se nanáší aktuální výška dítěte v daném věku (obr. 2a). Rychlostní křivka znázorňuje přírůstky pro jednotlivé roky. Její průběh je klesající, s výjimkou pubertálního období, kdy se růstová rychlost výrazně zvyšuje (obr. 2b) (Lebl a Krásničanová, 1996).



Obr. 2 **2a** Distanční růstová křivka **2b** Rychlostní růstová křivka (upraveno podle Lebl a Krásničanová, 1996)

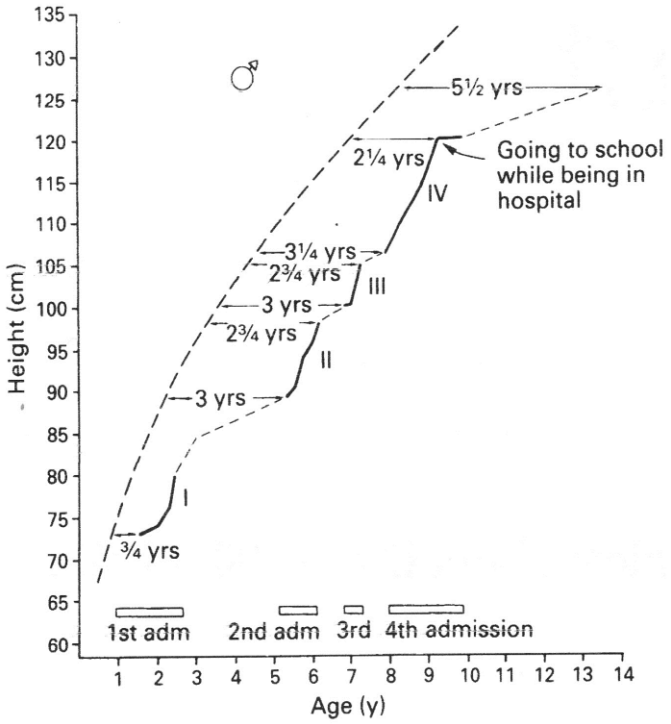
K hodnocení růstu dítěte slouží percentilové grafy, které jsou specifické pro každou populaci. V České republice jsou každých deset let prováděna celostátní měření, podle kterých se vytváří referenční standardy. Nyní se v praxi používají grafy získané z Celostátního výzkumu dětí a mládeže v roce 2001 (Bláha, 2003).

Každé dítě zaujme přibližně do dvou let svou pozici v percentilovém grafu a tato pozice by mu měla vydržet po celou dobu růstu. Za širší normu je považován růst mezi 3. a 97. percentilem, přičemž je třeba použít graf pro správné pohlaví (existují odlišné grafy pro chlapce a dívky). Pokud se ve dvou letech dítě pohybuje pod 3. percentilem nebo nad

97. percentilem, nejde o fyziologický stav a je třeba zahájit léčbu. Stejně tak je považováno za poruchu růstu, pokud se růstová rychlost dlouhodobě pohybuje pod 25. percentilem. (Lébl a Krásničanová, 1996).

8.2 Modifikace růstové křivky a změny růstu u dětí s celiakií

Poruchy růstu u dětí s celiakií si všimnul už objevitel bezlepkové diety Willem-Karel Dicke. Téměř sedm let zkoumal a zaznamenával parametry chlapce, který vykazoval jasné symptomy celiakie. Během opakovaného pobytu v nemocnici mu byla podávána strava bez pšeničných produktů, během této doby vždy vymizely všechny příznaky, pacient přibýval na váze i výšce. Doma dietu nedodržoval, příznaky se vrátily a opět se objevil propad na růstové křivce (obr. 3).



Obr. 3 Růstová křivka chlapce s diagnostikovanou celiakií ve srovnání s ideální růstovou křivkou (přerušovaná linka). Římské číslice I-IV označují pobyty chlapce v nemocnici, na začátku a na konci pobytu je vždy uvedeno, o kolik let byl chlapec z hlediska tělesné výšky opožděný za svými vrstevníky. Je zřetelné, že během pobytů v nemocnici nastával tzv. catch-up růst, kdy byla růstová rychlost u chlapce dokonce vyšší než u jeho vrstevníků a také tvarově se křivka blížila křivce ideální (upraveno podle Dicke, 1950).

Současné studie z celého světa potvrzují, že v případě neléčené celiakie dochází ke zpomalování růstu. Podle brazilské studie bylo testováno 106 dětí s nižším vzrůstem, které neměly žádné gastrointestinální příznaky. Sérologický test na IgA protilátky proti

endomysiu odhalil 6 pozitivních jedinců, z toho 5 bylo následně potvrzeno i pozitivní biopsií. Prevalence celiakie u dětí s nižším vzrůstem byla stanovena na 4,7 % (Querioz et al., 2003). Íránská studie z roku 2008 uvádí podstatně vyšší hodnotu 33,6 %. Také zde bylo vybráno 104 jedinců, u kterých byl diagnostikován idiopaticky malý vzrůst. Testy na protilátky IgA proti antigliadinu a tkáňové transglutamináze a následné provedení biopsie odhalilo 35 pozitivních jedinců. Podstatně vyšší číslo je pravděpodobně způsobeno výběrem vzorku, v předchozí skupině byly všechny děti asymptomatické, kdežto v této skupině bylo 16 dětí s určitými gastrointestinálními příznaky. Navíc u 15 jedinců byl podle histologie stanoven pouze stav Marsh I (Hashemi et al., 2008).

Po zahájení bezlepkové diety (nebo obdobně u jiných chorob po zahájení léčby) se na grafu projeví tzv. catch-up růst. Catch-up růst je definována jako rychlý, kompenzační růst, reakce na odstranění předchozího nutričního deficitu. Během catch-up fáze může dítě růst až čtyřnásobně rychleji než je průměrná hodnota pro jeho chronologický věk. Rychlost růstu dítěte klesá s tím, jak se blíží své geneticky předurčené výšce. Catch-up růst je maximální v prvních 6 měsících po zahájení bezlepkové diety. U pacientů s celiakií nejdříve dosáhne normálních hodnot hmotnost a potom teprve výška. Přírůstky výšky mohou být ovlivněny věkem v době stanovení diagnózy. Děti s časnou diagnostikou vykazují vyšší přírůstky výšky než děti, které byly diagnostikovány později (Patwari et al., 2005).

8.3 Příčiny nižšího vzrůstu a možnosti terapie

U pacientů se symptomatickou celiakií je hlavní příčinou růstové retardace malabsorpce a nutriční deficit. U pacientů zaznamenán pokles růstových faktorů, např. faktoru IGF-I. Po zahájení bezlepkové diety se hodnoty IGF-I během jednoho roku vrátí do normálních hodnot. Za původce nízkých hodnot IGF-I je považován nutriční deficit zinku, který je u celiaků výrazný a projevuje se jako jeden z prvních. Úplná obnova množství zinku v těle je možná až po kompletní regeneraci střevní sliznice (Jameson, 2000).

U čtyřtýdenní studie na 54 jedincích byl zjištěn pokles nejen IGF-I, ale také IGF-vazebného proteinu, alkalické fosfatázy a telopeptidu typu kolagen I. Pokus byl proveden tak, že pacienti, kteří minimálně rok dodržovali bezlepkovou dietu, byli vystaveni na 4 týdny normální stravě včetně lepku. Hodnoty kostní alkalické fosfatázy jsou brány jako spolehlivý marker formování kostí, neboť fosfatáza je produkovaná osteoblasty. Kolagen typu I tvoří 90 % kostní matrix a hraje důležitou roliv odbourávání kostní tkáně (Watts,

1999). Pokles růstových faktorů a kostních ukazatelů koreloval se sníženou hmotností a zvýšeným výskytem zánětlivých procesů střevní sliznice. Zejména pokles IGF-I a IGF-vazebného proteinu byl závislý na stupni atrofie střevní sliznice. Tato studie by mohla částečně vysvětlit nižší vzrůst u dětí s asymptomatickou celiakií (Jansson et al., 2001).

U většiny pacientů nastává po zahájení bezlepkové diety rychlý catch-up růst (viz předchozí podkapitola) a není třeba užívat žádné medikamenty. Přesto se objevují jedinci, u kterých se ani po zahájení diety rychlost růstu nemění. Jednou z možných příčin je současná chybná funkce růstového hormonu. Z 1066 italských dětí, které byly testovány na celiakii, bylo onemocnění prokázáno u 12 z nich (1,12 %). Pouze 9 dětí zareagovalo na bezlepkovou dietu catch-up růstem. U třech zbývajících byla objevena deficience růstového hormonu (shodou okolností to byli pouze chlapci) a bylo nutné zahájit i léčbu růstovým hormonem (Bozzola et al., 2005).

Příčinou nedostatečného catch-up růstu může být také souběžné onemocnění jinou vážnou chorobou, zejména hypotyreózou nebo Turnerovým syndromem. Prevalence celiakie je u těchto dvou chorob vyšší než v běžné populaci, a proto se po stanovení diagnózy Turnerova syndromu provádí také screening na celiakii (Dias et al., 2010).

9 Kostní denzita

Kostní denzitu lze vyjádřit také jako hustotu kostní tkáně. Osteoporóza je definována jako systémové onemocnění kosterního aparátu charakterizované řídnutím kostní hmoty a změnami v mikrostruktuře kostní tkáně s následným zvýšením křehkosti kostí a vyšším rizikem výskytu fraktur. Rozlišují se dva typy. Typ I (tzv. postmenopauzální osteoporóza) se často projevuje frakturami obratlů a distálního předloktí, postihuje zejména trabekulární kost. Typ II (tzv. senilní osteoporóza) se dvakrát častěji vyskytuje u žen, postihuje trabekulární i kortikální kost a nejčastěji se projevuje zlomeninou krčku stehenní kosti. Osteoporóza může vznikat také sekundárně, jako důsledek gastrointestinálního, endokrinního nebo metabolického onemocnění. Osteopenie je mírnější formou osteoporózy, doslova znamená chudost kostní tkáně (Vokurka et al., 2002).

Pro pacienty s celiakií platí stejné rizikové faktory pro rozvoj osteopenie nebo osteoporózy jako pro běžnou populaci (ženské pohlaví, fyzická aktivita, životní styl). Některé rizikové faktory hrají při onemocnění podstatně důležitější roli než u zdravé populace, patří mezi ně nízká hodnota indexu BMI, příjem vápníku ve stravě a menopauza

v nižším věku (McFarlane et al., 1995).

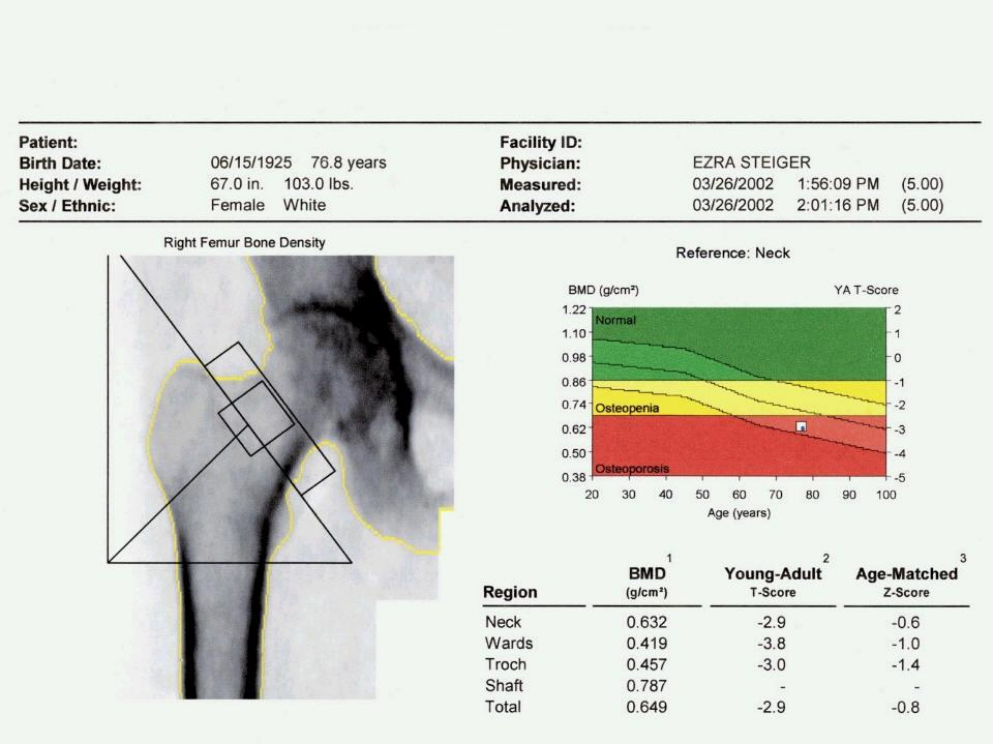
9.1 Metody měření kostní denzity

Nejrozšířenější vyšetřovací metodou pro stanovení kostní denzity je DXA (dual-energy X-ray absorptiometry). Světová zdravotnická organizace (WHO) používá tuto metodu k definici osteoporózy. Je to relativně levná, neinvazivní, bezpečná a poměrně dostupná metoda, jak odhalit a monitorovat toto onemocnění. Podstatou vyšetření je průchod dvou paprsků různé energetické hladiny určitou tkání, přičemž platí, že oslabení paprsku při průchodu tkání je přímo úměrné denzitě této tkáně. Ideální je tato technika pro měření kostní denzity lumbální páteře nebo proximálního femuru. Výsledkem měření je plošná kostní denzita (aBMD – areal bone mineral density) vyjádřená v g/cm^2 (Pors et al., 1998).

Získané hodnoty kostní denzity (bone mineral density, BMD) lze porovnávat dvěma způsoby. Buď jako směrodatnou odchylku od průměrné hodnoty BMD pro věkovou kategorii 25-39 let stejného pohlaví (T-skóre), nebo jako směrodatnou odchylku od průměrné hodnoty věkově odpovídající kontrolní skupiny (Z-skóre). T-skóre je tedy srovnání s ideálním BMD a představuje absolutní riziko zlomeniny. Z-skóre je srovnání v rámci příslušných věkových skupin a představuje relativní riziko zlomeniny (Stephen a Wallace, 2001). U dětí se používá vždy Z-skóre, neboť ve srovnání s kategorií 25-39 let v případě T-skóre by vždy vykazovaly nižší hodnoty.

Podle Světové zdravotnické organizace byly definovány přesné hodnoty BMD, které odpovídají osteopenii a osteoporóze u dospělé populace. Pokud je T-skóre v rozmezí -1,0 až -2,5 jedná se o osteopenii, pokud je T-skóre nižší než -2,5, je diagnostikována osteoporóza. U dětí se pojem osteoporóza používá pouze v souvislosti s frakturou, bez fraktury se používá pouze pojem snížená kostní denzita (Z-skóre < -2).

Nevýhodou metody DXA je, že výsledek plošné kostní denzity závisí na velikosti kosti, a tudíž může u pacientů nižšího vzrůstu vést k nesprávné diagnóze osteopenie či osteoporózy (Pors et al., 1998). Ukázka výstupu z vyšetření metodou DXA je na obr. 4.



Obr. 4 Výstup měření kostní denzity podle metody DXA (upraveno podle http://www.ammom.com.mx/DXA.htm)

Druhou používanou metodou je kvantitativní počítačová tomografie (QCT), která měří tzv. volurimetrickou kostní denzitu (jednotkou je g/cm^3). Výsledky nezávisí na výšce pacienta, a proto se hodí pro vyšetření dětských pacientů. Navíc lze díky této metodě odlišit denzitu trabekulární a kortikální kosti. QCT funguje na stejném principu jako běžná počítačová tomografie. Základní jednotkou pro obrazové zpracování dat je voxel, což je krychle nebo kvádr známých rozměrů. Oslabení záření při transverzálním průchodu kostí je porovnáváno s oslabením záření, které prošlo fantomem hydroxyapatitu o známé denzitě. Každému voxelu je přiřazena určitá hodnota a pro výpočet denzity je sečtena hodnota všech voxelů ve vyznačené oblasti (Souček et al., 2009).

9.2 Kostní denzita u dětí s celiakií

Studie kostní denzity u dětí s diagnostikovanou celiakií jsou většinou založeny na malém počtu případů a často zahrnují i dospělé jedince. Byly zaznamenány jak případy dětí a dospívajících s nižší BMD, tak i případy s normálními hodnotami BMD (Barera et al., 2000; Heyman et al., 2009).

Důležitou roli v regulaci tělesné váhy a přestavbě kostní tkáně hraje hormon leptin. Některé výzkumy ukázaly, že hodnoty leptinu přímo korelují s hodnotami BMD. Je to

látka podobná cytokinům sekretovaná adipocyty. Leptin má přímý anabolický účinek na kostní tkáň skrze působení na osteoblasty a nepřímý katabolický účinek skrze působení na hypotalamo-hypofyzární systém (Hamrick a Ferrari, 2008). Bylo zjištěno, že děti s celiakií mají sníženou hladinu leptinu, přičemž dodržování bezlepkové diety může hodnoty zvýšit. U uvedených dětí lze také vypozorovat pozitivní korelaci mezi hladinou leptinu a indexem BMI (případně hmotností).

9.3 Kostní denzita u dospělých s celiakií

Kostní denzita byla u pacientů s celiakií zkoumána v mnoha studiích, jak v momentě stanovení diagnózy, tak i v průběhu léčby. Většina studií zahrnuje obě pohlaví v různých věkových kategoriích a s různou dobou dodržování bezlepkové diety. Variabilita výsledků je poměrně vysoká. Výskyt osteopenie mezi probandy se pohybuje mezi 18 % až 75 % (Meyer et al., 2001; Pistorius et al., 1995). Vliv na výsledky má analýza odlišných kostí, věk pacienta a u žen také menopauza.

Osteopenie byla nalezena u suboptimálně léčených celiaků i u asymptomatických dospělých pacientů, což naznačuje, že úbytek kostní hmoty se neobjevuje jen v souvislosti s malabsorpcí a zažívacími potíži. Ve skupině 29 jedinců měli asymptomatičtí pacienti významně nižší hodnoty kostní denzity než symptomatičtí pacienti (Mustalahti et al., 1999). Výskyt nebo přetrvávání osteopenie u pacientů s celiakií, kteří dodržují bezlepkovou dietu, by měl být rovněž považován za znamení poškození sliznice tenkého střeva. Nedávná studie zjistila, že muži s celiakií mají nejen větší malabsorpci než ženy, ale také větší četnost přidružených znaků, které se za normálních okolností vyskytují spíše u žen (např. nižší T-skóre u měření BMD radia) (Bai et al., 2005).

Cellier et al. zjistil závažnou osteopenii (Z-skóre < -2) u jedné třetiny z 23 asymptomatických dospělých, u kterých byla celiakie diagnostikována v dětství, ale během dospívání upustili od bezlepkové diety. Bez ohledu na absenci příznaků měli těžkou atrofii klků a nízký BMI (Cellier et al., 2000). Podobné výsledky ukazuje také novější studie z roku 2007. Bylo vyšetřeno 61 dospělých, u kterých byla během dětství diagnostikována celiakie, dodržovali bezlepkovou dietu (každý alespoň 1 rok, maximum bylo 18 let) a poté pokračovali v běžném stravování. Na počátku studie byli všichni bez příznaků. U části pacientů bez atrofie střevních klků (latentní celiakie) byl objeven pouze 1 případ osteopenie, což odpovídalo 9 %. U skupiny pacientů s atrofií střevních klků byla objevena osteopenie nebo osteoporóza u 70 % jedinců (Matysiak-Budnik et al., 2007).

Dříve byla za jeden z projevů celiakie u dospělých považována osteomalacie.

Osteomalacie je onemocnění kostí, způsobené nedostatkem vitamínu D. Dochází k měknutí kostí, deformitám a k výrazné svalové slabosti (Vokurka et al., 2002). V dnešní době je v západních zemích výskyt osteomalacie v souvislosti s neléčenou celiakií spíše vzácný. V roce 2005 byl zveřejněn případ 78 leté ženy, která za posledních 21 let utrpěla deset zlomenin. První spontánní zlomenina se u ní objevila v 57 letech, nyní je žena připoutána na invalidní vozík. Příčinou zlomenin byla neléčená osteoporóza v kombinaci s osteomalacií způsobená celiakií (Fritzsch et al, 2005).

9.4 Příčiny nižších hodnot kostní denzity

Chronická zánětlivá střevní onemocnění včetně celiakie ovlivňují metabolismus kostí i živin, zejména díky změnám jak v systémových, tak i v místních regulačních faktorech. Ztráta kostních minerálů může být způsobena malabsorbcí vápníku a fosfátů, odlišným zastoupením hormonů, růstových faktorů i cytokinů. Přestože podle některých studií vykazuje nižší hodnotu kostní denzity (BMD) až 70 % pacientů s celiakií (Meyer et al., 2001), stále neexistuje jednotný názor na optimální načasování denzitometrického vyšetření – zda ho provádět v okamžiku diagnostiky celiakie nebo až během léčby.

U pacientů se symptomatickou celiakií se zdá být nižší kostní denzita přímým důsledkem atrofie střevních klků, a tím i malabsorbce živin. Vznik sekundární osteopenie nebo osteoporózy je ovlivněn zejména sníženou absorbcí vápníku a/nebo deficiencí vitaminu D, které vedou k sekundární hyperparatyreóze. Vysoké hodnoty parathormonu byly zaznamenány nejen u celiaků s deficiencí vitaminu D, ale také u pacientů s normálními hodnotami vitaminu D. Kromě toho bylo objeveno, že i u jedinců, kteří dlouhodobě dodržují bezlepkovou dietu, přetrvává nadprodukce parathormonu i po regeneraci střevní sliznice (Lemieux et al., 2001).

Parathormon a 1,25-dihydroxy vitamin D spolu tvoří komplex, který udržuje normální hladinu vápníku v krevním séru. V případě nízkých hodnot vápníku (může být způsobeno malabsorbcí, deficiencí vitaminu D nebo chronickou steatorheou) dochází k vyšší sekreci parathormonu v příštitných tělískách, což stimuluje produkci 1 alfa-hydroxylázy v ledvinách. Tento enzym přeměňuje hlavní cirkulující metabolit vitaminu D v těle (25-dihydroxy vitamin D) na 1,25-dihydroxy vitamin D. Proto se u některých celiaků objevují vyšší hodnoty 1,25-dihydroxy vitaminu D. Trvalý nárůst hodnot 1,25-dihydroxy vitaminu D může vést k vyčerpání zásob vitaminu D a ke zhoršení deficience vitaminu D (Clements et al., 1992).

Receptory pro vitamin D jsou u pacientů s celiakií bez ohledu na poškození střevní

sliznice exprimovány ve sliznici duodena, nicméně v místech poškození je nedostatek calbindinu a proteinů vážících na sebe vápník, které za normálních okolností transportují vápník z lumenu střeva (Fickling et al., 2001).

U pacientů s asymptomatickou celiakií jsou hlavními faktory, které vedou ke snížení kostní denzity: deficience růstových faktorů, zvýšená produkce cytokinů, někdy také autoimunitní děje. Cytokiny zajišťují mezibuněčnou signalizaci, zejména v embryogenezi, diferenciaci buněk krevní řady a imunitních odpovědích. Osteotropní cytokiny se účastní přestavby kostní tkáně. U chronických zánětlivých onemocnění je zvýšená produkce cytokinů spojena s úbytkem kostní hmoty (Bardella et al., 2005).

9.5 Riziko fraktur

Riziko výskytu osteoporotické zlomeniny se odhaduje na dvojnásobek s každým poklesem kostní denzity o jednu standardní odchylku. Kvůli zvýšenému výskytu osteoporózy u celiaků se vedou diskuze o tom, zda by neměli tito pacienti pravidelně podstupovat vyšetření kostí. Bylo provedeno několik studií, které zkoumaly klinický význam snížených hodnot kostní denzity, zejména v souvislosti s častějším výskytem fraktur.

V jedné ze studií nebyla prokázána statisticky významná vyšší incidence fraktur u jedinců s celiakií ve srovnání s běžnou populací (Thomason et al., 2003). Vyšší riziko fraktur vykazovali pouze muži s celiakií (odds ratio 1,28, 95 % konfidenční interval (CI) 0,36-4,60). Ani tento výsledek však nebyl vyhodnocen jako statisticky významný, navíc bylo ve vzorku poměrně malé zastoupení jedinců mužského pohlaví. Přesto tato studie ukázala některé zajímavé skutečnosti. Pacienti s celiakií vykazovali v průměru nižší hodnotu indexu BMI než kontrolní skupina (ačkoliv se hodnota pohybovala v normálním rozmezí 20-25 kg/m^2), zároveň mezi nimi bylo výrazně nižší zastoupení kuřáků. Lišilo se také užívání medikamentů v rámci obou skupin, v kontrolní skupině bylo téměř dvakrát více jedinců, kteří užívali léky na hypertenzi a srdeční choroby.

Švédská studie z roku 2006 popírá výše uvedené výsledky a uvádí vyšší incidenci fraktury kyčle i všech ostatních kostí u pacientů s celiakií, bez ohledu na to, zda fraktury předcházely stanovení diagnózy nebo k nim došlo až po stanovení diagnózy celiakie (Ludvigsson et al., 2007). Do studie bylo zapojeno 13 000 jedinců s celiakií a 65 000 jedinců jako referenční skupina. Fraktura kyčle byla vybrána jako typická osteoporotická zlomenina, pozitivní asociace s celiakií byla odhalena nezávisle na pohlaví i věku, kdy byla diagnostikovaná celiakie. Pro dospělé byla pro zlomeninu kyčle vypočítána hodnota

hazard ratio (HR) = 2,1 (95 % CI = 1,8-2,4), pro jakoukoliv zlomeninu hodnota HR = 1,4 (95 % CI = 1,3-1,5). U dětí byly hodnoty pro zlomeninu kyčle HR = 2,6 (95 % CI = 1,1-6,2) a pro veškeré zlomeniny HR = 1,1 (95 % CI = 1,0-1,2). Přestože byla u dětí zaznamenána vysoká hodnota hazard ratia pro zlomeninu kyčle, v absolutních číslech odpovídá výskytu 4 zlomenin kyčle na 100 000 dětí za rok. Nebylo prokázáno, že by dodržování bezlepkové diety snížilo riziko fraktury. I po dvaceti letech po stanovení diagnózy a dodržování diety bylo u pacientů vyšší riziko výskytu zlomeniny kyčle. Podobné výsledky přinesly i jiné dvě studie (Jafri et al., 2008; West et al., 2003).

Spolehlivost výsledků je ovlivněna několika faktory, z nichž nejdůležitější jsou parametry kontrolní skupiny. Počet fraktur u kontrolních skupin se v rámci jednotlivých studií značně liší. Další faktor, který ovlivňuje celkový výsledek, je způsob sběru dat týkající se fraktur. Nejčastěji probíhá formou dotazníku, studia nemocničních záznamů, databází pacientů atd. Navíc je problematické pomocí kostní denzitometrie přesně identifikovat osoby, které budou mít větší sklon ke vzniku zlomenin.

9.6 Možnosti léčby

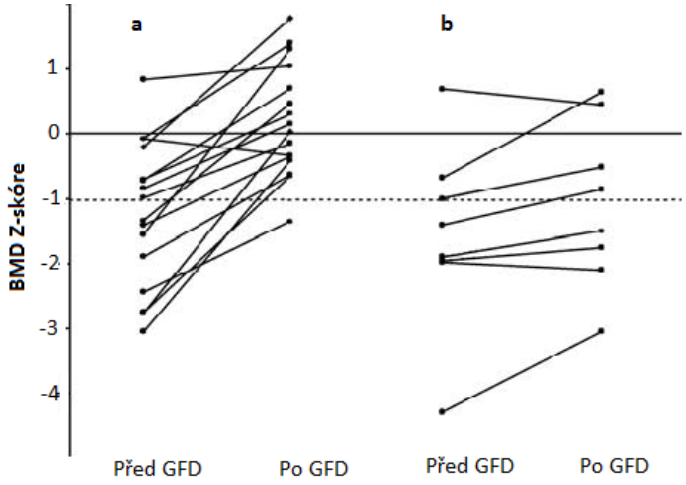
9.6.1 Léčba dětí se sníženou kostní denzitou

Pokud je celiakie diagnostikována v dětství, pak zůstává jedinou možnou terapií bezlepková dieta. Pokud je dodržována po zbytek života, účinně vyřeší střevní zánětlivé procesy a může vést k obnovení kostní denzity. Avšak stále chybí prospektivní dlouhodobé studie, a neexistuje důkaz, že lze dosáhnout optimální úrovně množsví kostní hmoty, nebo že může být udržena na stejné úrovni po mnoho let, jak je tomu u zdravých jedinců.

Byly provedeny krátkodobé studie, které porovnávaly stav kostní denzity u dětí, které dodržovaly bezlepkovou dietu oproti dětem, které dietu nedodržovaly. Prvního průzkumu se účastnilo 44 dětí (31 dívek a 13 chlapců). Protože nedostatečnou mineralizaci kostí často doprovází i zpoždění v kostní zralosti, byla kostní denzita počítána jednak jako Z-skóre vztažené na chronologický věk (BMD/CA) a také ve vztahu ke kostnímu věku (BMD/BA). Kostní věk byl stanovován na základě rentgenu levého zápěstí a ruky, kostní denzita byla měřena metodou DXA na lumbálních obratlích. Z celkového počtu 44 dětí mělo 26 dětí zpomalený vývoj kostí a vykazovaly tudíž nižší kostní věk, než byl jejich chronologický. Hodnoty Z-skóre na počátku studie byly -1,1 ± 0,8 pro BMD/CA a -0,7 ± 0,9 pro BMD/BA. Bylo vybráno 34 dětí, které následující rok striktně dodržovaly bezlepkovou dietu (skupina A) a 10 dětí, které dietu nedodržovaly (skupina B). Po roce

byly znovu naměřeny hodnoty BMD. Průměrný přírůstek kostní hmoty byl výrazně vyšší u skupiny A (+0,033 g/cm^2 vs +0,003 g/cm^2). Rovněž přírůstky BMD/CA a BMD/BA byly výraznější u skupiny A (Heyman et al., 2009).

Podobné výsledky přinesla studie Taua, který se zaměřil na děti ve velmi nízkém věku. I on potvrdil nárůst hodnot BMC (bone mineral content) i BMD. Navíc rozdělil jedince do dvou skupin podle věku, - na děti do 4 let a děti starší 4 let. Během studie zjistil, že 93 % dětí, u kterých byla celiakie diagnostikována před čtvrtým rokem (a současně začala i léčba), dosáhlo normálních hodnot BMD. U dětí starších 4 let to bylo pouze 50 % (obr. 5). Přestože vzorek zkoumaných jedinců byl poměrně malý (n= 24), výsledky opět ukázaly, že na rozdíl od dospělých lze u dětí dosáhnout zlepšení BMD jenom díky bezlepkové dietě (Tau et al., 2006).



Obr. 5 BMD Z-skóre u dětí (a) do 4 let a (b) starších 4 let před a po roce dodržování bezlepkové diety (GFD = gluten free diet/bezlepková dieta) (upraveno podle Tau, 2006)

9.6.2 Léčba dospělých se sníženou kostní denzitou

Pokud je celiakie diagnostikována u dospělého, bezlepková dieta je stále považována za nejlepší léčebný postup, i když sama o sobě nemůže napravit kostní změny. Nejúčinnější léčba kostních problémů u těchto pacientů je stále otevřeným tématem.

První komplikací jsou různé reakce pacientů na bezlepkovou dietu. Během prospektivní studie bylo testováno 105 pacientů, kteří dříve dietu nedodržovali. Po třech letech bezlepkové diety byly hodnoty kostní denzity normalizovány pouze u pacientů bez

sekundární hyperparatyreózy, což naznačuje, že typ a závažnost poruchy kostního metabolismu může ovlivnit odpověď pacienta na léčbu (Valdimarsson et al., 2000).

Druhým důležitým faktorem může být úloha vitamínu D. Poměrně starý případ popisuje ženu, u která se vyvinula osteomalacie bez ohledu na dodržování bezlepkové diety a podávání dihydrotachysterolu, které odstranily její střevní příznaky. Svalová síla a biochemické zkoušky byly normalizovány až po podání 25-dihydroxy vitamínu D3 (Hepner et al., 1978). To ukazuje, že pacienti s celiakií mohou mít narušený metabolismus vitamínu D, pravděpodobně v souvislosti s úpravami v metabolismu tuků. Tento nález byl potvrzen další studií, ve které byl po roce dodržování bezlepkové diety zaznamenán nárůst BMD pouze u pacientů, kteří dostávali doplňky vápníku a 25-dihydroxy vitamín D (Valdimarsson et al., 1996).

Denní příjem vápníku u celiaků by měl být vyšší než doporučená denní dávka kvůli latentní malabsorpci u mnoha pacientů. Bylo prokázáno, že částečné vstřebávání vápníku zůstalo ve srovnání s kontrolní skupinou nižší ve vzorku 24 žen s celiakií i po více než 4 letech bezlepkové diety. Autoři naznačují, že zvýšený příjem vápníku by mohl kompenzovat nižší vstřebávání vápníku, ale sám o sobě nemůže normalizovat stav kostní denzity (Pazianas et al., 2005).

Bezlepková dieta je sama o sobě chudá na B vitamíny, vápník, vitamín D, železo, zinek, hořčík a vlákninu. Jen málo bezlepkových produktů je obohaceno, navíc někteří pacienti trpí jinými potravinovými alergiemi nebo nesnášenlivostí, nejčastěji na mléčné výrobky. To ještě zvyšuje riziko nutričního nedostatku (Kupper, 2005).

U pacientů se samotnou osteoporózou se v léčbě uplatňují hlavně kalcium, vitamin D, fluoridy a léky ze skupiny bisfosfonátů. Léčba je dlouhodobá a spíše jen zastaví další vývoj onemocnění. Nejsou však žádné systematické údaje o účinnosti bisfosfonátů nebo jiných léků u pacientů s celiakií. Nedávno byl zaznamenán případ muže s osteoporózou, u kterého podávání alendronátu (lék ze skupiny bisfosfonátů) indukovalo symptomatickou hypokalcémii, což následně vedlo k diagnóze dříve neznámé CD (Meek a Nix, 2007). Podle této studie by měli všichni pacienti při rozvoji symptomatické hypokalcémie, přetrvávající i přes podávání bisfosfonátů, být vyšetřeni na celiakii i při absenci střevních symptomů.

10 Závěr

Celiakie je komplikované onemocnění, které může být díky svým rozmanitým příznakům obtížně rozpoznatelné. Neléčená celiakie přitom přináší velká zdravotní rizika, z nichž asi nejvážnější je rozvoj střevního lymfomu. Poslední léta přinesla pokrok v diagnostice (někteří autoři považují pokrok v diagnostice za hlavní příčinu zvýšeného výskytu celiakie v populaci), ale léčba zůstává více než 60 let stále stejná. Dodržování bezlepkové diety je pro pacienty komplikací v každodenním životě, i proto roste snaha odborníků vyvinout stejně účinnou alternativní léčebnou metodu.

U dětí se neléčená celiakie projevuje zpomalením růstu, stejně jako jiná vážná onemocnění. Při včasné diagnóze a důsledném dodržování bezlepkové diety lze tento handicap poměrně snadno dohnat.

U dospělých se celiakie velmi často projevuje sníženou kostní denzitou, případně častějším výskytem fraktur. Léčba u dospělých pacientů je komplikovanější. Bezlepková dieta u nich pouze odstraní symptomy onemocnění, na rozdíl od dětských pacientů se u dospělých nevrací hodnoty kostní denzity k normálu.

Nezodpovězené zůstávají otázky ohledně alternativní léčby celiakie jako takové. Zároveň se hledá optimální léčba pro dospělé pacienty s nižší kostní denzitou. U dětské populace byly sice zaznamenány pozitivní výsledky ohledně růstu i nárůstu hodnot kostní denzity po dodržování bezlepkové diety, prozatím ale chybí dlouhodobé studie, které by mohly tento závěr definitivně potvrdit.

11 Seznam citované a použité literatury

Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. 2002. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. Am J Gastroenterol 97: 2016-2021.

Akobeng A K, Thomas AG. 2008. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 27: 1044-1052.

Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. 2007. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. Gut 56: 1373-1378.

Bai JC, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. 2005. Effect of gender on the manifestation of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. Scand J Gastroenterol 40: 183-187.

Bardella MT, Bianchi ML, Teti A. 2005. Chronic inflammatory intestinal diseases and bone loss. Gut 54(10): 1508.

Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L et al. 2000. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. Am J Clin Nutr 72: 71-75.

Barker J M, Liu E. 2008. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestation and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr 55: 349-365.

Basso D, Guariso G, Plebani M. 2002. Serologic testing for celiac disease. Clin Chem 48: 2082-2083.

Bláha P, Vígnerová J, Kobzová J, Krejčovský L, Riedlová J. 2003. VI. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Čes.-slov. Pediat. 58(12). 766-770.

Bozzola M, Giovenale D, Bozzola E, Meazza C, Martinetti M, et al. 2005. Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association? Clin Endocrinol (Oxf.) 62(3): 372-375.

Cataldo F, Montalto G. 2007. Celiac disease in developing countries: a new and challenging public health problem. World J Gastroenterol 13(15): 2153-2159.

Catassi C, Ratsch IL, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L. 1999. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara. Lancet 654: 647-648.

Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. 2000. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. Lancet 355: 806.

Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Bauer M, Della Riccia DN, Bizzini F, et al. 2005. Matrix metalloproteinase pattern in celiac duodenal mucosa. Lab Invest 85(3): 397-407.

Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, et al. 1992. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. Clin Endocrinol (Oxf.) 37(1): 17-27.

Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. 1994. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. Eur J Endocrinol 130: 137-140.

Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, et al. 2005. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicenter study. Eur J

Gastroenterol Hepatol 17: 85-91.

Comino I, Real A, de Lorenzo L, Cornell H, López-Casado M A, Barro F, et al. 2011. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. doi:10.1136/gut.2010.225268

Cummins AG, Roberts-Thomson IC. 2009. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 24(8): 1347-1351.

De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. 2009. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. Br J Nutr 102: 1154-1160.

Dias M, Castro L C, Gandolfi L, Almeida R, Córdoba M, Pratesi R. 2010. Screening for celiac disease among patients with Turner syndrome in Brasília, DF, midwest region of Brazil. Arq Gastroenterol 47(3): 246-249.

Dicke WK. 1950. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease (Thesis). In: van Berge-Henegouwen G P, Mulder C J J. 1993. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. Gut 34: 1473-1475.

Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. 2005. Patients with serum IgA endomysial antibodies and intact duodenal villi: clinical characteristics and management options. Scand J Gastroenterol 40(10): 1240-1243.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, et al. 1997. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 3(7): 797-801.

Duerksen DR, Wilhelm-Boyles C, Veitch R, Kryszak D, Parry DM. 2010. A comparison of antibody testing, permeability testing, and zonulin levels with small-bowel biopsy in celiac disease patients on a gluten-free diet. Dig Dis Sci 55(4): 1026-1031.

Farrell RJ, Kelly CP. 2002. Celiac sprue. N Engl J Med 346: 180-198.

Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. 2001. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. Postgrad Med J 77(203): 33-36.

Freeman HJ. 2004. Strongly positive tissue transglutaminase antibody assays without celiac disease. Can J Gastroenterol 18: 25-28.

Freeman HJ. 2008. Elderly celiac disease. World J Gastroenterol 14(45): 6911-6914.

Fritzsch J, Hennicke G, Tannapfel A. 2005. 10 frakturen in 21 jahren. Unfallchirurg 108: 994-997.

Furse RM, Mee AS. 2005. Atypical presentation of coeliac disease. BMJ 330: 773-774.

Gee S. 1888. On the coeliac affection. Saint Bartholomew´s hospital reports 24: 17-20.

Gil-Humanes J, Pistón F, Tollefsen S, Sollid LM, Barro F. 2010. Effective shutdown in the expression of celiac disease-related wheat gliadin T-cell epitopes by RNA interference. Proc Natl Acad Sci U S A 107(39):17023-17028.

Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, et al. 2000. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomyosium and tissue transglutaminase. Can J Gastroenterol 14: 915-918.

Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, et al. 2003. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 18(5): 487-494.

Goh C, Banerjee K. 2007. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with

type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. Postgrad Med J 83: 132-136.

Greco L, Corazza G, Babron M-C, Clot F, Fulchignoni-Lataud M-C, et al. 1998. Genome search in celiac disease. Am J Hum Genet 62: 669-675.

Hamrick MW, Ferrari SL. 2008. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. Osteoporos Int 19(7): 905-912.

Hashemi J, Hajiani E, Shahbazin HBB, Masjedizadeh R, Ghasemi N. 2008. Prevalence of celiac disease in Iranian children with idiopathic short stature. World J Gastroenterol 14(48): 7376-7380.

Hepner GW, Jowsey J, Arnaud C, Gordon S, Black J, Roginsky M, Moo HF, Young JF. 1978. Osteomalacia and celiac disease: response to 25-dihydroxyvitamin D. Am J Med 65: 1015-1020.

Hernando A, Mujico JR, Mena MC, et al. 2008. Measurement of wheat gluten and barley hordeins in contaminated oats from Europe, the United States and Canada by Sandwich R5 ELISA. Eur J Gastroenterol Hepatol 20(6): 545-554.

Heyman R, Guggenbuhl P, Corbel A, Bridoux-Henno L, Tourtelier Y, et al. 2009. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. Gastroenterol Clin Biol 33: 109-114.

Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, Bao F, Taylor J, Eisenbarth GS, Haas JE, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M. 2004. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. Pediatrics 113: 1254-1259.

Holm K, Mäki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, et al. 2006. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. Aliment Pharmacol Ther 23: 1463-1472.

Holtmeier W, Caspary WF. 1998. Antibody diagnosis in sprue/celiac disease. Z Gastroenterol 36: 587-597.

Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. 2008. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? Endoscopy 40(3): 219-224.

Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. 2007. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. Clin Med Res 5(3): 184-192.

Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, et al. 1999. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. Acta Pediatr 88: 933-936.

Jabri B, Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Evans K, Gache C, Carvalho C, Mougenot JF, Allez M, Jian R, Desreumaux P et al. 2000. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E specific natural killer receptor CD94/NKG2A in celiac disease. Gastroenterology 118: 867-879.

Jafri MR, Nordstrom ChW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, et al. 2008. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. Dig Dis Sci 53(4): 964-971.

Jameson S. 2000. Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density and zinc. Scand J Gastroenterol 35: 894-896.

Jansson U, Johansson C. 1995. Down syndrome and celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 21: 443-445.

Jansson UHG, Kristiansson B, Magnusson P 2001. The decrease of IGF-I, IGF-binding protein-3 and bone alkaline phosphatase isoforms during gluten challenge correlates with small intestinal inflammation in children with coeliac disease. Eur J Endocrinol 144: 417-423.

Jones RW, Taylor NW, Senti FR. 1959. Electrophoresis and fractionation of wheat gluten. Arch Biochem Biophys 84: 363-376.

Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, et al. 2003. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol 64(4): 469-477.

Kaukinen K, Collin P, Holm K, Rantala I, Vuolteenaho N, et al. 1999. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol 34: 909-914.

Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. 2002. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am J Gastroenterol 97: 695-699.

Khosla C, Gray GM, Sollid LM. 2005. Putatice efficacy and dosage of prolyl endopeptidase for digesting and detoxifying gliadin peptides. Gastroenterology 129(4): 1362-1363.

Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, et al. 2003. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. Gut 52: 1567-1571.

Kupper C. 2005. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology 128: 121-127.

Lahteenoja H, Mäki M, Viander M, Raiha I, Vilja P, et al. 2000. Local challenge on oral mucosa with an alpha-gliadin related synthetic peptide in patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 95: 2880-2887.

Lancaster-Smith MJ, Swarbick ET, Perrin J, Wright JT. 1974. Coeliac disease and autoimmunity. Postgrad Med J 50: 45-48.

Lebl J, Krásničanová H. 1996. Růst dětí a jeho poruchy. Praha: Galén.

Lemieux B, Boivin M, Brossard JH, Lepage R, Picard D, et al. 2001. Normal parathyroid function with decreased bone mineral density in treated celiac disease. Can J Gastroenterol 15: 302-307.

Lindfors K, Kaukinen K, Mäki M. 2009. A role for anti-transglutaminase 2 autoantibodies in the pathogenesis of coeliac disease? Amino Acids 36: 685-691.

Louka AS, Nilsson S, Olsson M, Talseth B, Lie BA, et al. 2002. HLA in coeliac disease families: a novel test of risk modification by the 'other' haplotype when at least one DQA1*05-DQB1*02 haplotype is carried. Tissue Antigens 60(2): 147-154.

Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery M. 2007. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther 25: 273-285.

Lundin KEA, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Løvik A, Kett K. 2003. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. Gut 52: 1649-1652.

Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, et al. 2003. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 348: 2517-2524.

Marsh MN. 1989. The immunopathology of the small intestinal reaction in gluten sensitivity. Immunol Invest 18: 509-531.

Martucci S, Corazza R. 2002. Spreading and focusing of gluten epitopes in celiac disease. Gastroenterology 122(7): 2072-2075.

Matysiak-Budnik T, Malamut G, Patey-Mariaud de Serre N, Grosdidier E, Seguier S, et al. 2007. Long-term follow up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. Gut 56: 1376-1386.

McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. 1995. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. Gut 36(5): 710-714.

McLoughlin R, Sebastian SS, Qasim A, McNamara D, O'Connor HJ, et al. 2003. Coeliac disease in Europe. Aliment Pharmacol Ther 18: 45-48.

Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vazquez C, et al. 1983. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. Gut 24(6): 532-537.

Meek SE, Nix K. 2007. Hypocalcemia after alendronate therapy in patient with celiac disease. Endoc Pract 13: 403-407.

Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Uqazio AG, Plebani A. 1996. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. Ann Allergy Asthma Immunol 77:333-336.

Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, et al. 2004. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. Immunity 21(3): 357-366.

Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. 2001. Osteoporosis in North American adult population with celiac disease. Am J Gastroenterol 96: 112-119.

Molberg Ø, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C. 1998. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut derived T cells in celiac disease. Nat Med 4: 713-717.

Mustalahti K, Collin P, Sievãnen H 1999. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. Lancet 354: 744-745.

Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, et al. 2010. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. Ann Med 42 (8): 587-595.

Nadal I, Donat E, Ribes-Konickx C, Calabuig M, Sanz Y. 2007. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. J Med Microbiol 56:1669-1674.

Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, et al. 2007. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. Aliment Pharmacol Ther 26(5): 757-766.

Patwari AK, Kapur G, Satyanarayana L, Anand VK, Jain A, et al. 2005. Catch-up growth in children with late-diagnosed coeliac disease. Br J Nutr 94(3): 437-442.

Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, et al. 2005. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. Osteoporos Int 16(1): 56-63.

Pistorius LR, Sweidan WH, Purdie DW, Steel SA, Howey S, et al. 1995. Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. Gut 37: 639-642.

Pors Nielsen S, Kolthoff N, Bärenholdt O, Kristensen B, Abrahamsen B, et al. 1998. Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded? The Brit J Rad 71: 934-943.

Querioz MS, Nery M, Cançado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. 2003. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature.

Rätsch IM, Catassi C. 2001. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. Bull World Health Org 79(6): 541-545.

Robinson J, Mistry K, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. 2011. The IMGT/HLA database. Nucleic Acids Res 39: doi:10.1093/nar/gkq998.

Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. 1999. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. Am J Gastroenterol 94(4): 888-894.

Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, et al. 2008. Predictors of family risk for celiac disease: A population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol. 6(9): 983-987.

Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. 2009. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. Gastroenterology 136: 99-107.

Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, et al. 2006. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. Gut 55: 1746-1753.

Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, et al. 2002. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 297: 2275-2279.

Souček J, Šumník Z, Lebl J. 2009. Kostní denzita a ostatní parametry pevnosti kostí: vztah k riziku fraktur u dětí. DMEV 12(2):85-92.

Stephen AB, Wallace WA. 2001. The management of osteoporosis. J Bone Joint Surg Br 83(3): 316-323.

Sturgess RP, Ellis HJ, Ciclitira PJ. 1991. Cereal chemistry, molecular biology, and toxicity in coeliac disease. Gut 32: 1055-1060.

Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. 2006. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. Eur J Clin Nutr 60: 358-363.

Tesei N, Sugai E, Vazquez H, Smecuol E, Niveloni S, et al. 2003. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. Aliment Pharmacol Ther 17: 1415-1423.

Ting JP, Trowsdale J. 2002. Genetic control of MHC class II expression. Cell 109: 21-33.

Thomason K, West J, Logan RFA, Coupland C, Holmes GKT. 2003. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. Gut 52: 518-522.

Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, Reimand T, Saat R, et al. 2006. Screening for celiac

disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. World J Gastroenterol 12(9): 1430-1434.

Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Strõm M. 1996. Reversal of osteopenia with diet in adult celiac disease. Gut 38: 322-327.

Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Strõm M. 2000. Three years follow-up of bone density in adult celiac coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. Scand J Gastroenterol 35: 274-280.

Valentino R, Savastano S, Tomaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, et al. 1999. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. Horm Res 51: 124-127.

Vancíková Z, Chlumecký V, Sokol D, Horáková D, Hamsíková E, et al. 2002. The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech republic. Folia Microbiol 47(6): 753-758.

Vokurka M, Hugo J, et al. 2002. Velký lékařský slovník. Praha: Maxdorf.

Wahab PJ, Crusius JBA, Meijer JWR, et al. 2001. Gluten challenge in borderline gluten sensitive enteropathy. Am J Gastoenterol 96:1464-1469.

Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder ChJJ. 2002. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. Am J Clin Pathol 118: 459-463.

Waldron-Lynch F, Egan A, Dunne F. 2009. Screening for coeliac disease in an adult cohort of patients with type 1 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 9: 288-291.

Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DH, Visakorpi JK. 1990. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Nutrition. Arch Dis Child 65: 909-911.

Watts NB. 1999. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. Clin Chem 45: 1359-1368.

West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. 2003. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 125: 429-436.

West J. 2009. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. Gastroenterology 136(1): 32-34.

Wieser H, Môdl A, Seilmeir W, Belitz HD. 1987. High performance liquid chromatography of gliadins from different wheat varieties. Amino acid composition and N-terminal amino acid sequence of components. Z Lebens Unters Forsch 185: 371-378.

Wolters VM, Wijmenga C. 2008. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. Am J Gastroenterol 103: 190-195.

Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. 2002. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. J Clin Pathol 55: 488-494.

Internetové zdroje

Densitometría Ósea

Www.ammom.com [online]. 2010 [cit. 2011-05-06]. Densitometría Ósea. Dostupné z WWW: <http://www.ammom.com.mx/DXA.htm>.