

# Postižení kostí a kloubů při celiakii

## Bone and Joint Involvement in Celiac Disease

I. HOFFMANOVÁ<sup>1</sup>, D. SÁNCHEZ<sup>2</sup>, V. DŽUPA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 2. interní klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup> Laboratoř buněčné a molekulární imunologie, Mikrobiologický ústav Akademie věd České republiky, v.v.i., Praha

<sup>3</sup> Ortopedicko-traumatologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

*Věnováno k životnímu jubileu prof. MUDr. Tomáše Trče, CSc., MBA.*

### SUMMARY

Celiac disease (gluten-sensitive enteropathy) is currently regarded as a multisystem autoimmune disorder; its clinical signs and symptoms do not involve merely the gastrointestinal tract but are associated with several other medical specialties, including orthopaedics and traumatology.

In orthopaedic and trauma patients, celiac disease should be suspected in the following diagnoses: osteomalacia, premenopausal osteoporosis, postmenopausal osteoporosis more severe than expected and refractory to medication, osteoporosis in men under 55 years of age, recurrent bone fractures in the limbs, large joint arthralgia or arthritis of unclear aetiology, erosive spondyloarthropathy particularly in patients with the history of chronic diarrhoea, anaemia or associated autoimmune disorders (type 1 diabetes mellitus or autoimmune thyreopathy), and in women with secondary amenorrhoea or early menopause.

The orthopaedist or trauma surgeon should be aware of suspected celiac disease in patients who do not respond adequately to the standard treatment of pain related to the musculoskeletal system, in patients with recurrent fractures of the limb bones and in young patients with suspected secondary osteoporosis. With the use of appropriate screening methods, celiac disease as yet undiagnosed can be revealed. A long-life gluten-free diet in these patients results in the alleviation of metabolic osteopathy and joint and muscle problems, in reduced requirements of analgesic and antiphlogistic drugs as well as in reduced risks of fracture.

**Key words:** celiac disease, fracture, osteoporosis, osteomalacia, arthritis, arthralgia, gluten-free diet.

### ÚVOD

Celiakie patří mezi častá onemocnění a postihuje celosvětově přibližně 1 % populace bez ohledu na věk (13). V České republice se prevalence celiakie odhaduje na 0,4–0,5 %, což představuje zhruba 40 000–50 000 osob (11). Celiakie je definována jako **trvalá a celoživotní senzitivita k potravou přijímanému lepku, vedoucí k autoimunitnímu postižení tenkého střeva** – k autoimunitní enteropatii, jež je spojena i s postižením jiných orgánů (1, 13, 23). Lepek je zásobní bílkovina obsažená v zrna pšenice, ječmene, žita a ovsa. Celiakie vzniká u geneticky predisponovaných jedinců (nesoucích haplotyp II. třídy HLA systému DQ2 nebo DQ8) a může se objevit v jakémkoliv věku. Klinické spektrum jejích příznaků je neobyčejně široké.

**Typické (gastrointestinální) příznaky** se vyskytují zejména u malých dětí, u starších dětí a dospělých jsou ojedinělé. Mezi typické symptomy patří: chronické či intermitentní průjmy, příznaky střevní distenze (nadýmání, abdominální bolesti), nechutenství, zvracení nebo zácpa. U malých dětí provází neléčenou celiakii porucha růstu (13, 32). **Atypickými příznaky** se projevují extraintestinální formy celiakie, kde symptomy vyplývají

z malabsorpčního syndromu a ze systémové imunitně zprostředkované poruchy. Extraintestinální formy celiakie převažují v pozdním dětství a v dospělosti. Mezi tyto příznaky patří:

- váhový úbytek, únavnost, malnutrice,
- sideropenická anémie,
- **osteopenie a osteoporóza, osteomalacie,**
- **artritidy, artralgie, myalgie,**
- hypoplazie zubní skloviny, aftózní stomatitida,
- infertilita, opožděný nástup puberty,
- elevace transamináz,
- neurologické problémy (zejména ataxie, bolesti hlavy, periferní neuropatie, křečové stavy) a psychiatrické poruchy (13, 32).

Zvláštní postavení má **kožní forma celiakie**, herpetiformní dermatitida, projevující se výsevem drobných intenzivně svědících puchýřků připomínajících opar, lokalizovanými často nad extenzorovými oblastmi velkých kloubů, na hýždích a zádech.

Celiakie však může být i zcela klinicky asymptomatická. Tyto **asymptomatické (silentní) formy** bývají diagnostikovány nejčastěji v rámci aktivního screeningu

mezi příbuznými celiakálního jedince či v rámci screeningu celiakie u asociovaných autoimunitních chorob, jakými jsou např. autoimunitní tyreoiditida či diabetes mellitus 1. typu (13, 32). Suspekce na celiakii vyžaduje znalost jejích neobvykle variabilních klinických projevů.

Diagnóza je zejména u dospělých založena na **kombinaci přítomnosti specifických celiakálních autoprotilátek a histologického průkazu charakteristických změn sliznice tenkého střeva**, resp. duodena, hodnocených klasifikací podle Marshe a Oberhubera (13, 23). V současnosti jsou za nejlepší sérologické testy k průkazu celiakie považovány imunoglobulin A (IgA) protilátky proti tkáňové transglutamináze (anti-tTG IgA) a antiendomyziální protilátky (AEA IgA). Obojí mají srovnatelnou diagnostickou spolehlivost se specificitou blízkou 100 % a se senzitivitou mezi 90–98 %. V případě deficitu IgA je však třeba testovat tyto autoprotilátky ve třídě IgG. V minulosti často využívané anti gliadinové protilátky (AGA) jsou pro diagnostiku celiakie nevhodné vzhledem k jejich nízké senzitivitě a specificitě (29). Ke správné interpretaci výsledků jak sérologických testů, tak biopsického střevního nálezu je nezbytně nutné, aby jedinec s podezřením na celiakii přijímal stravu obsahující lepek. Předčasně zahájená bezlepková dieta totiž může způsobit falešnou negativitu nálezů jak serologických, tak enterobiopsických.

Jedinou léčbou celiakie je celoživotní úplná bezlepková dieta. Důležitá je pravidelná lékařská péče o jedince s celiakií, zaměřená na kontrolu adherence k bezlepkové dietě, včetně hodnocení poklesu sérových hladin celiakálních autoprotilátek, na posouzení a léčbu skrytých projevů malabsorpce (zejména anémie a osteopatie) a sledování případných přidružených autoimunitních chorob (13).

### Metabolická osteopatie u celiakie

Celiakie je provázána velmi často metabolickými kostními změnami (osteopenie, osteoporóza, osteomalacie, osteoporomalacie), které se mohou vyskytovat v různé míře a jak u symptomatických, tak i u asymptomatických forem (6).

Riziko vzniku **sekundární osteoporózy** je u celiakie vysoké, odhaduje se, že nepoznaná celiakie je patofyziologickou příčinou 2–4 % případů osteopenie či osteoporózy (8, 28). Snížená kostní hmota, tedy osteopenie nebo osteoporóza, se typicky (až v 75 % případů) vyskytuje u celiakie manifestované průjmy a zjevným malabsorpčním syndromem (spojeným s váhovým úbytkem a malnutricí s karencí makronutrientů i mikronutrientů, tedy např. spojeným s deficitem vitamínu D, vápníku či se sideropenickou anémií), ale je nacházena rovněž (až v 50 % případů) u ne zcela optimálně léčených celiakálních pacientů (tj. neoptimálně dodržujících bezlepkovou dietu) či u extraintestinálních a asymptomatických forem celiakie (6). V okamžiku stanovení diagnózy celiakie (bez ohledu na její klinickou formu) má přibližně jedna třetina dospělých pacientů osteoporózu, jedna třetina osteopenii a pouze jedna třetina normální kostní minerální denzitu (BMD, bone mineral density) měřenou denzitometricky (10).

Etiologických faktorů vedoucích ke kostním změnám u celiakie je mnoho, nicméně je lze rozdělit do dvou hlavních okruhů:

1. Patofyziologické změny vyplývající z **poruchy absorpce vápníku a vitamínu D** v tenkém střevě. Kalcium představuje fyziologické spojení mezi tenkým střevem a kostní tkání, je vstřebáváno zejména v proximálním tenkém střevě, které je zároveň predominantním místem intestinálního postižení u celiakie. Adekvátní intestinální absorpce kalcia a vitamínu D je nutná k zajištění optimální koncentrace kalcia v séru, v intra- a extracelulární tekutině, aby nedocházelo k jeho kostní depleci. Jakmile extracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  klesá, dochází k rychlému zvýšení hladiny parathormonu (PTH), což mimo jiné vede ke zvýšenému kostnímu obratu a ztrátě zejména kortikální kosti (22). Hyperparatyreoidismus je častý u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou celiakií (až ve 27 % případů), (18). Deficit vitamínu D je u celiakie rovněž velmi frekventní, byl popsán u 64 % mužů a 71 % žen s celiakií (19). V okamžiku stanovení diagnózy celiakie u dospělých pacientů predikuje zvýšená sérová hladina PTH zhoršení kvality kostní hmoty. Pacienti s vyšší hladinou PTH mají nižší BMD. Rovněž i snížená sérová hladina 25-OH vitamínu D3 pozitivně koreluje s BMD (10). Střevní malabsorpce může rovněž vést k deficitu jiných minerálů (např. zinku), které mohou negativně ovlivňovat kostní metabolismus (17).

2. Změny spojené s **chronickým střevním zánětem**. Z chronického zánětlivého prostředí sliznice tenkého střeva u celiakie jsou uvolňovány proinflamatorní cytokiny (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta) do periferní krve. Tyto cytokiny mají mimo jiné osteotropní efekt, stimulují kostní resorpci (9, 34, 37). Bylo například prokázáno, že vysoké sérové hladiny IL-6 u aktivní celiakie inverzně korelují s BMD v lumbální páteři (9). Kostní změny u celiakie dále souvisejí i s poruchou dynamické rovnováhy v hlavním systému regulujícím osteoresorpci, v **systému OPG/RANKL/RANK** (jedná se o složitý systém aktivace osteoklastů zánětlivými cytokiny), (20). U celiakálních pacientů bylo prokázáno snížení poměru OPG/RANKL, což vede k odbrždění osteoresorpce. Poměr OPG/RANKL pozitivně koreluje se snížením BMD (7).

Jak bylo uvedeno výše, metabolická osteopatie u celiakie není způsobena pouze osteoporózou ale i **osteomalacií** (resp. rachitidou u dětí) vyplývající z nedostatku vitamínu D, resp. osteoporomalacií. Publikace týkající se zjevné osteomalacie u celiakie zahrnují pouze kazuistiky či malé série případů, většinou žen. Zjevná osteomalacie projevující se difúzními kostními bolestmi, proximální svalovou slabostí, kolébavou (kachní) chůzí, deformitami dlouhých kostí, případně zlomeninami s minimálním úrazovým mechanismem, je spojena nejčastěji s typickou celiakií provázenou průjmy, těžkým malabsorpčním syndromem a anémií. V dnešní době je klasická osteomalacie zejména v západních zemích u celiakie spíše ojedinělá. Nicméně při diagnóze osteomalacie, podpořené laboratorním nálezem snížené sérové hladiny vápníku, fosforu a vysoké hladiny alkalické fosfatázy, zejména její kostní frakce, a nízké hladiny 25-OH vita-

minu D, je naprosto nutné v diferenciální diagnostice uvažovat o celiakii (2, 14, 21, 38).

### Celiakie a zlomeniny

Rada studií poukázala, že pacienti s celiakií mají vyšší riziko fraktur. Zlomeniny skeletu končetin a jejich pleťců (klavikula, zápěstí, pánev, tibie) jsou častější než zlomeniny axiálního skeletu, což patrně souvisí s efektem zvýšené hladiny PTH, který vede k demineralizaci zejména kortikální kosti. Nízká hladina vitamínu D přispívá nejen k metabolické kostní poruše, ale i ke snížení neuromuskulárních funkcí, což zvyšuje riziko pádů (15, 25, 39). Recentní metaanalýza, třebaže připustila značnou heterogenitu mezi hodnocenými studiemi, potvrdila, že riziko fraktur je u dospělých celiakálních pacientů o 43 % vyšší než u zdravé populace (26).

Péče o pacienty s metabolickou osteopatií při celiakii zahrnuje:

- biochemické ohodnocení rizika kostního poškození (vyšetření sérové hladiny PTH, 25-OH D3 vitamínu a hladiny celkového kalcia korigované na hladinu albuminu – resp. poměr celkové hladiny kalcium/albumin),
- u dospělých denzitometrické vyšetření (DXA, dual X-ray absorptiometry) a vyhodnocení rizika fraktur,
- nastavení optimální terapie a pravidelné sledování (1, 10, 30).

Opakování biochemického měření je doporučováno v šestiměsíčních intervalech až do doby normalizace navozené bezlepkovou dietou (10). Riziko snížení kostní hmoty u nově diagnostikované celiakie pochopitelně narůstá s věkem, s nízkým body mass indexem a u žen přibývá po menopauze (10). Doporučené postupy Britské gastroenterologické společnosti a Americké gastroenterologické asociace navrhuji provádět denzitometrii všem dospělým pacientům (nutně však postmenopauzálním ženám a mužům nad 55 let věku) v době stanovení diagnózy celiakie bez ohledu na její klinickou formu (1, 30). V případě denzitometrického průkazu osteopenie či osteoporózy se doporučuje opakování denzitometrie po roce, v případě zjištění normální BMD pak za 2 až 3 roky. U dětí není denzitometrické vyšetření vhodné, neboť bylo doloženo, že bezlepková dieta zahájená v dětství umožní dosažení optimální kostní hmoty a normalizaci kostní denzity (1, 10, 30).

### Bezlepková dieta a léčba kostního poškození u celiakie

Rada studií ukázala, že zatímco u celiakálních dětí se BMD normalizuje samotnou bezlepkovou dietou, a to tím rychleji, čím dříve v dětství byla diagnóza celiakie stanovena a zahájena úplná bezlepková dieta, u dospělých nejsou výsledky tak dokonalé, striktní adherence k bezlepkové dietě umožňuje zlepšení BMD, ale není schopna ji normalizovat ve všech případech (10). U dospělých dodržujících bezlepkovou dietu dochází k největšímu nárůstu BMD (přibližně o 5–8 %) po prvním až druhém roce, v dalších letech však BMD tolik neroste (6, 10). Zdá se, že mechanismy zodpovědné za zlepšení BMD se liší v průběhu trvání bezlepkové diety. V časném období dochází ke korekci malabsorpce kalcia a vita-

minu D a k následné normalizaci hormonálních změn; v pozdějším období jsou za persistující kostní změny zodpovědné mechanismy spojené s chronickým zánětem a produkcí osteotropních cytokinů (6).

Při léčbě je kromě **všeobecných doporučení** (zvýšení fyzické aktivity, vynechání kouření a alkoholových excesů) nutností dodržovat úplnou **bezlepkovou dietu** k ovlivnění jak celiakie, tak i kostních změn s ní spojených (10, 30). Současně je nutné pacientům zajistit **adekvátní příjem kalcia a vitamínu D**, to znamená provést patřičnou dietní edukaci a v případě snížené hladiny vitamínu D jej společně s vápníkem suplementovat (6, 10). Adekvátní denní příjem by měl být u vitamínu D3 800–1000 IU a u kalcia 1000–1500 mg (1, 28, 30). I při normální sérové hladině vitamínu D je doporučována v zimních měsících preventivní dávka vitamínu D (například Vigantol 10–15 kapek jednou týdně). U pacientů s vysokým rizikem fraktur (např. u postmenopauzálních žen, u mužů starších 55 let) lze zvážit farmakologickou intervenci (bisfosfonáty, denosumab), a to až po úpravě zásobení vitaminem D a kalcem (10).

### Artralgie a neerozivní artritidy u celiakie

Kloubní poškození je u celiakie popisováno v řadě kauzistik či menších sériích dospělých i dětských pacientů. Kloubní obtíže jsou u celiakálních pacientů častější než v ostatní populaci (24). Většinou jde o **neagresivní kloubní poškození**, tj. artralgie, neerozivní monoartritidy, asymetrické oligo- či polyartritidy zejména **větších kloubů** – ramen, loktů, kyčlí, kolen, hlezan a sakroiliacických kloubů (spíše unilaterálně). Současně je dokumentováno zlepšení obtíží po zavedení bezlepkové diety (12, 16, 24, 31, 36). Několik studií navíc popsalo opětovnou exacerbaci artralgií a artritid po přerušení bezlepkové diety, což potvrzuje příčinnou souvislost mezi celiakií a kloubním poškozením (4, 5, 27).

### Séronegativní spondylartropatie (ankylozující spondylitida a psoriatická artritida) u celiakie

Celiakie, jakožto autoimunitní onemocnění, se často **vyskytuje ve spojení s dalšími autoimunitními chorobami postihujícími kloubní systém**. Systematičtěji byla v literatuře věnována pozornost zejména vztahu celiakie k ankylozující spondylitidě a psoriatické artritidě. U pacientů s ankylozující spondylitidou a psoriatickou artritidou byl popsán vyšší výskyt (19 %) celiakálních autoprotilátek (anti-tTG IgA), který byl zároveň spojen s nižší hladinou vitamínu D; tyto pacienti splňovali diagnostické kritérium pro latentní celiakii (35).

### Doporučení pro ortopedickou a traumatologickou praxi

Celiakii je nutno vzít v úvahu u **ortopedicko-traumatologických pacientů** v následujících případech:

- osteomalacie,
- premenopauzální osteoporóza,
- těžší než očekávaná postmenopauzální osteoporóza (např. nereagující na medikamentózní terapii),
- osteoporóza u mužů mladších 55 let,
- recidivující fraktury končetinového skeletu,

– nejasné artralgie a artropatie zejména velkých kloubů,  
– erozivní spondylartropatie,

a to zvláště u pacientů s anamnézou chronických průjmů, s anémií či s přidruženými autoimunitními onemocněními, jakými jsou diabetes mellitus 1. typu či autoimunitní tyreopatie, dále u žen se sekundární amenoreou či časnou menopauzou (3, 12, 33).

Získání zmíněné **cílené anamnézy v rámci ortopedicko-traumatologického vyšetření** by mělo vést k vyjádření podezření na celiakii. V těchto případech je nutné (ať již přímo, či cestou praktického lékaře nebo gastroenterologa) provést krevní odběr ke screeningovému imunologickému vyšetření. Doporučuje se stanovení sérových autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze (anti-tTG) v třídě IgA a stanovení celkového IgA. Asi u 3 % celiaků je přítomen izolovaný deficit IgA a v těchto případech je třeba vyšetřit autoprotilátky v třídě IgG (anti-tTG IgG), (40). Při pozitivitě uvedených autoprotilátek je třeba pacienta předat do péče gastroenterologa, který doplní biotické vyšetření tenkého střeva (duodena) k potvrzení diagnózy a převezme pacienta do dlouhodobé dispenzární péče (11, 40).

## ZÁVĚR

Nutnou podmínkou léčby metabolické osteopatie a kloubních obtíží u celiakálního jedince je celoživotní úplná bezlepková dieta s dostatečným dietním příjmem vitamínu D a vápníku. Deficit vitamínu D a sekundární hyperparatyreoidismus vyžadují medikamentózní suplementaci vitamínem D společně s vápníkem. Ve vybraných případech je indikována u celiakálního pacienta i farmakologická léčba osteoporózy. Jedinec s celiakií má být celoživotně dispenzarizován gastroenterologem, který v případě diagnózy metabolické osteopatie spolupracuje v léčbě s osteologem.

Bezlepková dieta do velké míry zlepšuje metabolickou osteopatii, kloubní obtíže i myopatii provázející celiakii; v konečném efektu tak rovněž přispívá k redukci rizika osteoporotických i neosteoporotických zlomenin.

Úlohou ortopeda či traumatologa je vyjádřit podezření na celiakii u **pacientů nestandardně reagujících na léčbu bolestivých syndromů pohybového aparátu, pacientů s opakovanými zlomeninami skeletu končetin a dále u pacientů mladšího věku se suspekci na sekundární osteoporózu**. Screeningová vyšetření celiakálních autoprotilátek přispějí ke stanovení diagnózy. Adekvátní léčbou pak lze dosáhnout zlepšení kostního a kloubního stavu nemocného.

## Literatura

1. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 124: 791–794, 2003.
2. BASU, R. A., ELMER, K., BABU, A., KELLY, C. A.: Coeliac disease can still present with osteomalacia. *Rheumatology (Oxford)*, 39: 335–336, 2000.
3. BIANCHI, M. L., BARDELLA, M. T.: Celiac disease: Its effects on bone. *IBMS BoneKey – Osteovision*, 3: 30–38, 2006.
4. BOURNE, J. T., KUMAR, P., HUSKISSON, E. C., MAGEED, R., UNSWORTH, D. J., WOJTULEWSKI, J. A.: Arthritis and coeliac disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 44: 592–598, 1985.
5. DAWIDOWICZ, K., EA, H. K., LAHALLE, S., QUBAJA, M., LIOTÉ, F.: Unexplained polyarthralgia and celiac disease. *Joint Bone Spine*, 75: 325–328, 2008.
6. DI STEFANO, M., MENGOLI, C., BERGONZI, M., CORAZZA, G. R.: Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and alinical approach. *Nutrients*, 5: 4786–4799, 2013.
7. FIORE, C. E., PENNISI, P., FERRO, G., XIMENES, B., PRIVITELLI, L., MANGIAFICO, R. A., SANTORO, F., PARISI, N., LOMBARDO, T.: Altered osteoprotegerin/RANKL ratio and low bone mineral density in celiac patients on long-term treatment with gluten-free diet. *Horm. Metab. Res.*, 38: 417–422, 2006.
8. FOJTÍK, P., NOVOSAD, P., KLIMENT, M., HRDÝ, P., BÓDAY, A., RICHTEROVÁ, R., URBAN, O.: Screening celiakie u pacientů s osteoporózou a osteopenií. *Vnitř. Lék.* 57: 1000–1005, 2011.
9. FORNARI, M. C., PEDRIERA, S., NIVELONI, S., GONZALEZ, D., DIEZ, R., VAZQUEZ, H., MAZURE, R., SUGAI, E., SMECUOL, E., BOERR, L., MAURIÑO, E., BAI, J. C.: Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in coeliac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am. J. Gastroenterol.*, 93: 413–418, 1998.
10. FOUA, M. A., KHAN, A. A., SULTAN, M. S., RIOS, L. P., McASSEY, K., ARMSTRONG, D.: Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can. J. Gastroenterol.*, 26: 819–829, 2012.
11. FRIČ, P., KEIL, R.: Celiakie pro praxi. *Med. praxi*, 8: 354–359, 2011.
12. GHOZZI, M., SAKLY, W., MANKAĚ, A., BOUJAJINA, E., BAHRI, F., NOUIRA, R., KECHRID, C., GHEDIRA, I.: Screening for celiac disease, by endomysial antibodies, in patients with unexplained articular manifestations. *Rheumatol. Int.*, 34: 637–642, 2014.
13. GUANDALINI, S., ASAAD ASSIRI, A.: Celiac disease. A review. *JAMA Pediatr.*, 168: 272–278, 2014.
14. HARZY, T., BENBOUAZZA, K., AMINE, B., RAHMOUNI, R., HAJJAJ-HASSOUNI, N.: An unusual case of osteomalacia as the presenting feature of coeliac disease. *Rheumatol. Int.*, 26: 90–91, 2005.
15. HJELLE, A. M., APALSET, E., MIELNIK, P., BOLLERSLEV, J., LUNDIN, K. E., TELL, G. S.: Celiac disease and risk of fracture in adults: a review. *Osteoporos. Int.*, 25: 1667–1676, 2014.
16. IAGNOCCO, A., CECCARELLI, F., MENNINI, M., RUTIGLIANO, I. M., PERRICONE, C., NENNA, R., PETRARCA, L., MASTROGIORGIO, G., VALESINI, G., BONAMICO, M.: Sub-clinical synovitis detected by ultrasound in children affected by coeliac disease: a frequent manifestation improved by a gluten-free diet. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 32: 137–142, 2014.
17. JAMESON, S.: Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density, and zinc. *Scand. J. Gastroenterol.*, 35: 894–896, 2000.
18. KEAVENY, A. P., FREANEY, R., MCKENNA, M. J., MASTERSON, J., O'DONOGHUE, D. P.: Bone remodelling indices and secondary hyperparathyroidism in coeliac disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 91: 1226–1231, 1996.
19. KEMPPAINEN, T., KRÖGER, H., JANATUINEN, E., ARNALA, I., KOSMA, V. M., PIKKARAINEN, P., JULKUNEN, R., JURVELIN, J., ALHAVA, E., UUSITUPA, M.: Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone*, 24: 249–255, 1999.
20. KHOSLA, S.: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 142: 5050–5055, 2001.

21. KOZANOGLU, E., BASARAN, S., GONCU, M. K.: Proximal myopathy as an unusual presenting feature of celiac disease. *Clin. Rheumatol.*, 24: 76–78, 2005.
22. KRUPA-KOZAK, U.: Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*, 30: 16–24, 2014.
23. LEBWOHL, B., RUBIO-TAPIA, A., ASSIRI, A., NEWLAND, C., GUANDALINI, S.: Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 22: 661–677, 2012.
24. LUBRANO, E., CIACCI, C., AMES, P. R., MAZZACCA, G., ORIENTE, P., SCARPA, R.: The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br. J. Rheumatol.*, 35: 1314–1318, 1996.
25. LUDVIGSSON, J. F., MICHAELSSON, K., EKBOM, A., MONTGOMERY, S. M.: Coeliac disease and the risk of fractures: a general population-based cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 25: 273–285, 2007.
26. OLMOS, M., ANTELO, M., VAZQUEZ, H., SMECUOL, E., MAURINO, E., BAI, J. C.: Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig. Liver Dis.*, 40: 46–53, 2008.
27. PRIER, A., LE QUINTREC, Y., CAMUS, J. P., GENDRE, J. P., PRADEL, B.: Inflammatory polyarthritis associated with villous atrophy of the small intestine. Study of 2 cases. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 47: 661–665, 1980.
28. RIOS, L. P., KHAN, A., SULTAN, M., MCASSEY K., FOU DA, M. A., ARMSTRONG, D.: Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can. Fam. Physician*, 59: 1055–1061, 2013.
29. ROSTOM, A., DUBÉ, C., CRANNEY, A., SALOOJEE, N., SY, R., GARRITY, C., SAMPSON, M., ZHANG, L., YAZDI, F., MAMALADZE, V., PAN, I., MACNEIL, J., MACK, D., PATEL, D., MOHER, D.: The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*, 128 (Suppl 1): S38–S46, 2005.
30. SCOTT, E. M., GAYWOOD, I., SCOTT, B. B.: Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut*, 46 (Suppl 1): i1–i8, 2000.
31. SLOT, O., LOCHT, H.: Arthritis as presenting symptom in silent adult coeliac disease. Two cases and review of the literature. *Scand. J. Rheumatol.*, 29: 260–263, 2000.
32. TACK, G. J., VERBEEK, W. H. M., SCHREURS, M. W. J., MULDER, C. J. J.: The spectrum of coeliac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 7: 204–213, 2010.
33. TAN, V. P., CHING, S. L., ANDERSON, R. P., GIBSON, P. R.: Non-axial bone fracture but not depression as a risk factor for coeliac disease. *Intern. Med. J.*, 40: 225–227, 2010.
34. TARANTA, A., FORTUNATI, D., LONGO, M., RUCCI, N., IACOMINO, E., ALIBERTI, F., FACCIUTO, E., MIGLIACCIO, S., BARDELLA, M. T., DUBINI, A., BORGHI, M. O., SARAI-FOGER, S., TETI, A., BIANCHI, M. L.: Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with coeliac disease. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 1112–1111, 2004.
35. TEICHMANN, J., VOGLAU, M. J., LANGE, U.: Antibodies to human tissue transglutaminase and alterations of vitamin D metabolism in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis *Rheumatol. Int.*, 30: 1559–1563, 2010.
36. VERECKEI, E., MESTER, A., HODINKA, L., TEMESVÁRI, P., KISS, E., POÓR, G.: Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study. *Rheumatol. Int.*, 30: 455–460, 2010.
37. WEI, S., KITAURA, H., ZHOU, P., ROSS, F. P., TEITELBAUM, S. L.: IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.*, 115: 282–290, 2005.
38. WERLING, S., MÜLLER, M., ECKARDT, A. J.: Debilitating bone pain in a patient with celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 11: e78, 2013.
39. WEST, J., LOGAN, R. F., CARD, T. R., SMITH, C., HUBBARD, R.: Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 125: 429–436, 2003.
40. Metodický pokyn Ministerstva zdravotnictví ČR „Cílený screening celiakie“. *Věstník MZ-ČR, částka 3, z 28. 2. 2011, str. 51–54* (dostupné on-line: <http://verejnost.cgs-cls.cz/informace-pro-pacienty/celiakie/cileny-screening-celiakie/>).

**Korespondující autor:**

MUDr. Iva Hoffmanová

2. interní klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50

100 34 Praha 10

E-mail: [iva.hoffmanova@fnkv.cz](mailto:iva.hoffmanova@fnkv.cz)