



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Lekarski

Beata Maciążek – Chyra

**Występowanie celiakii u pacjentów z
wybranymi układowymi chorobami tkanki
łącznej oraz spondyloartropatiami zapalnymi**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland

Wrocław, 2023

Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,
Panu Profesorowi dr hab. n. med. Piotrowi Wilandowi,
za cenne uwagi, życzliwość,
poświęcony czas i pomoc podczas przygotowania pracy.

Serdeczne podziękowania dla
moich Bliskich, Męża i Syna za okazane wsparcie i życzliwość.

Spis treści

1. WSTĘP.....	9
1.1. Celiakia.....	9
1.1.1. Definicja i epidemiologia celiakii	9
1.1.2. Objawy celiakii	10
1.1.3. Postacie kliniczne celiakii	17
1.1.4. Rys historyczny celiakii	19
1.1.5. Gluten – definicja i rola w rozwoju celiakii	21
1.1.6. Celiakia – choroba autoimmunologiczna.....	22
1.1.7. Predyspozycja genetyczna do rozwoju celiakii i znaczenie badań genetycznych w diagnostyce choroby	23
1.1.8. Znaczenie diagnostyczne autoprzeciwciał występujących w celiakii... 24	
1.1.9. Znaczenie zmian histologicznych w diagnostyce celiakii.....	26
1.2. Układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.....	28
1.2.1. Wprowadzenie.....	28
1.2.2. Reumatoidalne zapalenie stawów	28
1.2.3. Toczeń rumieniowaty układowy	30
1.2.4. Zespół suchości	32
1.2.5. Twardzina układowa	35
1.2.6. Spondyloartropatie zapalne	37
1.3. Występowanie zmęczenia w celiakii i chorobach reumatycznych oraz wizualna analogowa skala (VAS) jako narzędzie pomiarowe do oceny nasilenia objawu.....	40
1.4. Diagnostowanie celiakii	42
1.4.1. Metody diagnostowania celiakii	42
1.4.2. Wskazania do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku celiakii	45
1.5. Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych.....	47
1.6. Leczenie celiakii.....	50

2. ZAŁOŻENIA i CEL BADAŃ	51
3. MATERIAŁY I METODY BADAŃ.....	53
3.1. Zagadnienie etyczne	53
3.2. Grupa badana i grupa kontrolna	53
3.3. Dane ankietowe	55
3.4. Ocena nasilenia objawów zmęczenia, wzdęcia i bólu brzucha przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS)	57
3.5. Analiza stanu odżywienia grup badanej i kontrolnej	57
3.6. Analizy wyników badań laboratoryjnych	57
3.7. Metoda diagnozowania celiakii w grupie badanej	58
3.8. Badanie genetycznej predyspozycji do rozwoju celiakii	59
3.9. Ustalenie rozpoznania celiakii	61
3.10. Ocena częstości występowania celiakii w grupie badanej	61
3.11. Analiza statystyczna	62
3.11.1. Środowisko i pakiety statystyczne	62
3.11.2. Normalność rozkładów	62
3.11.3. Miara tendencji centralnej	62
3.11.4. Testowanie hipotez	62
3.11.5. Analiza korelacji	63
3.11.6. Analiza regresji	64
4. WYNIKI BADAŃ.....	65
4.1. Ogólny opis grup	65
4.1.1. Analiza grupy badanej i kontrolnej pod względem wieku, płci i BMI .	65
4.1.2. Charakterystyka podgrup grupy badanej (RZS, UChTŁ i SpZ) pod względem płci, wieku, BMI, palenia tytoniu i czasu trwania choroby.....	67
4.1.3. Charakterystyka grupy badanej pod względem stosowania w terapii wybranych leków.....	72

4.1.4. Charakterystyka grupy badanej pod względem wybranych wyników badań laboratoryjnych.....	73
4.1.5. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pod względem stosowanych ograniczeń dietetycznych.....	74
4.1.6. Ocena częstości stosowania diety bezglutenowej u osób bez wcześniejszego rozpoznania celiakii	75
4.2. Diagnozowanie celiakii w grupie badanej	76
4.2.1. Badania serologiczne w kierunku celiakii przeprowadzone w grupie badanej.....	76
4.2.2. Analiza udostępnionych wyników badań histopatologicznych	79
4.2.3. Badania genetycznej predyspozycji do rozwoju celiakii przeprowadzone w grupie badanej.....	80
4.3. Częstość występowania celiakii	83
4.3.1. Częstość występowania celiakii w grupach badanej i kontrolnej	83
4.3.2. Porównanie częstości występowania celiakii w grupie badanej w stosunku do częstości celiakii w populacji ogólnej	84
4.3.3. Porównanie częstości występowania celiakii w podgrupach RZS, UChTŁ oraz SpZ w stosunku do częstości celiakii w populacji ogólnej	85
4.3.4. Porównanie występowania celiakii w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ.	85
4.4. Analiza występowania grup ryzyka celiakii w grupie badanej i kontrolnej	86
4.4.1. Obciążenie celiakią u członka rodziny pierwszego stopnia pokrewieństwa (rodzice, rodzeństwo, dzieci).....	86
4.4.2. Występowanie cukrzycy typu 1	87
4.4.3. Występowanie zespołu Downa i zespołu Turnera	88
4.5. Występowanie opryszczkowego zapalenia skóry w grupie badanej i kontrolnej.....	88
4.6. Występowanie dolegliwości ze strony układu mięśniowo- szkieletowego w grupie badanej i kontrolnej	88

4.7. Nasilenie objawów zmęczenia, wzdęcia i bólu brzucha wg VAS w grupie badanej i kontrolnej	91
4.8. Występowanie w grupie badanej i kontrolnej wybranych objawów mogących mieć związek z celiakią.....	91
4.9. Analiza występowania wybranych objawów w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ.....	93
4.10. Występowanie wybranych objawów w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ w zależności od współwystępowania celiakii	98
4.11. Występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ	100
4.12. Występowanie choroby wrzodowej i zespołu jelita drażliwego w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ	101
4.13. Analiza wieloczynnikowa prognozowania wystąpienia celiakii na podstawie zgłaszanych objawów	102
4.14. Korelacje wybranych parametrów	103
4.15. Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych.....	110
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	113
5.1. Współwystępowania celiakii i chorób reumatycznych	113
5.1.1. Częstość występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.....	114
5.2. Metoda aktywnego poszukiwania przypadków podejrzanych o celiakię stosowana w badaniach nad współwystępowaniem celiakii.....	118
5.3. Występowanie objawów celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.....	120
5.4. Predyktory wystąpienia celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.....	126
5.5. Współwystępowanie kilku chorób autoimmunologicznych – poliautoimmunizacja i zespół multiautoimmunologiczny.....	127
5.6. Zalety i ograniczenie badania	130
6. WNIOSKI.....	132

7. PIŚMIENNICTWO	134
8. STRESZCZENIE	147
8.1. Streszczenie w języku polskim	147
8.2. Abstract	150
9. WYKAZ SKRÓTÓW	153
10. SPIS TABEL	156
11. SPIS RYCIN	160
12. ZAŁĄCZNIK	161

1. WSTĘP

1.1. Celiakia

1.1.1. Definicja i epidemiologia celiakii

Celiakia nazywana też choroba trzewną, to przewlekła choroba autoimmunologiczna, enteropatia jelita cienkiego, wywoływana przez narażenie na gluten u osób predysponowanych genetycznie. Definicja ta została uzgodniona w 2013 r. przez międzynarodową, multidyscyplinarną grupę specjalistów i opublikowana w pracy „*The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*”[1]. Obecnie niezalecane jest stosowanie w nazewnictwie używanych w przeszłości terminów: sprue, coeliac sprue, enteropatia glutenezależna (glutenowrażliwa), nietolerancja glutenu, nietropikalna sprue, idiopatyczna steatorrhea.

Celiakia należy do najczęściej występujących zaburzeń autoimmunologicznych. Jej częstość występowania jest określana na 0,5–1% populacji ogólnej, z wyjątkiem obszarów o niskim spożyciu żywności zawierającej gluten, takich jak Japonia czy Afryka Subsaharyjska [2]. W populacji europejskiej częstość występowania celiakii szacowana jest średnio na 1% [3][4]. Zaobserwowano różnice pomiędzy danymi z poszczególnych krajów. Największą częstość wykazano w populacji fińskiej (2,0%), a najmniejszą w niemieckiej (0,3%) [3]. Choroba częściej jest rozpoznawana wśród kobiet niż mężczyzn, przewaga ta szacowana jest od 1,5:1 aż do 3:1 [5][6][7]. W metaanalizie 50 badań przedstawionej w 2020 r. wykazano, że w XXI w. łączna zapadalność na celiakię wśród kobiet wynosiła 17,4 przypadków na 100 tys. osób w przeciągu roku (95% CI: 13,7–21,1), a u mężczyzn 7,8 (95% CI: 6,3–9,2) [8].

W przeszłości uważano, że celiakia przejawia się głównie u dzieci. Obecnie wiadomo, że choroba może wystąpić w każdym wieku. W badaniu Jamesa Kinga i wsp. liczba nowo wykrytych przypadków choroby w przeciągu roku na 100 tys. osób u dzieci wynosiła 21,3 (95% CI: 15,9–26,7) a wśród dorosłych 12,9 (95% CI: 7,6–18,2) [8]. Pierwszy szczyt zachorowania na celiakię przypada we wczesnym dzieciństwie, w okresie pierwszych dwóch lat życia, po wprowadzeniu glutenu do diety, natomiast kolejny występuje w 20–30 r.ż. chorych [2]. Około 20% przypadków celiakii rozpoznawanych jest u osób powyżej 60 r.ż. [9]. Dlatego czujność w rozpoznawaniu

celiakii powinna być zachowana zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Tym bardziej, że wykazano, iż zapadalność na celiakię zwiększała się w ciągu ostatnich kilku dekad o 7,5% rocznie (95% CI: 5,8–9,3) [8][10]. Przyczyna tego wzrostu pozostaje nieznana. Rozważany jest wpływ rozpowszechnienia ekstremalnej wersji diety śródziemnomorskiej zawierającej powyżej 20 g glutenu dziennie. Dodatkowo oddziaływania modyfikacji genetycznej zbóż, która zwiększa ilość glutenu w ziarnach oraz nieustalonych jeszcze czynników środowiskowych, w tym zwiększonej świadomości choroby wśród chorych i lekarzy.

Zaobserwowano częstsze występowanie choroby wśród członków rodziny pierwszego stopnia chorych na celiakię (5–15%) oraz w grupach ryzyka, szczególnie wśród chorych na zespół Downa, zespół Turnera, niedobór IgA, cukrzycę typu 1 oraz inne choroby autoimmunologiczne [2]. Rekomendacje towarzystw naukowych zalecają w przypadku chorych na zespół Downa, zespół Turnera i cukrzycę typu 1, przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku celiakii [11][12][13]. Diagnostyka taka powinna być rozważona wśród chorych na autoimmunologiczne choroby tarczycy, wątroby i dróg żółciowych oraz pierwotny zespół suchości. Natomiast odnośnie chorych na inne choroby autoimmunologiczne w tym choroby reumatyczne rekomendacja tak nie została sformułowana, gdyż dane dotyczące współwystępowania celiakii i chorób reumatycznych są niewystarczające.

1.1.2. Objawy celiakii

Celiakia jest chorobą o zróżnicowanym obrazie klinicznym. W jej przebiegu mogą występować objawy ze strony przewodu pokarmowego, jak również manifestacje pozajelitowe.

1.1.2.1. Objawy celiakii dotyczące przewodu pokarmowego

Najbardziej znanym objawem celiakii jest biegunka, mogąca przebiegać ze zwiększoną ilością tłuszczu w stolcu (steatorrhoea) oraz wynikające z niej niedożywienie, utrata masy ciała i cechy zespołu złego wchłaniania [1]. Taki fenotyp choroby został opisany u 27% dorosłych chorych na celiakię [2]. W badaniu polskim 54,5% chorych zgłaszało biegunki [14]. Występowanie biegunki nie jest objawem niezbędnym do rozpoznania choroby, ponieważ możliwy jest przebieg bezbiegunkowy. Celiakia może manifestować się innymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, takimi

jak zaparcia, wzdęcia czy bóle brzucha. Rzadziej wymieniane są: nudności i wymioty, objawy refluksu i zapalenia przełyku. Manifestacja jelitowa choroby najczęstsza jest u dzieci do 3 r.ż. i przejawia się w tej grupie chorych biegunką, utratą apetytu, wzdęciami brzucha i nieprawidłowym rozwojem [12]. U starszych dzieci i u dorosłych chorych na celiakię występują objawy, takie jak: biegunka, zaparcia, wzdęcia, bóle brzucha i utrata masy ciała. Badanie przeprowadzone przez Emilię Majsiak i wsp. w populacji polskiej wśród 796 chorych na celiakię (dzieci 28,1%; dorosłych 71,9%) wykazało bóle brzucha u 68,7% dorosłych i u 70,4% dzieci [14]. Tylko 9% chorych na celiakię nie zgłaszało występowania objawów jelitowych [15].

1.1.2.2. Objawy pozajelitowe celiakii

Manifestacje pozajelitowe celiakii, chociaż występują powszechnie zarówno u dzieci jak i dorosłych, to pozostają mniej znane. Wśród nich wymieniane są:

- zaburzenia rozwoju u dzieci (niski wzrost i opóźnione dojrzewanie płciowe),
- zmęczenie,
- niedokrwistość,
- dolegliwości ze strony układu mięśniowo–szkieletowego,
- osteopenia i osteoporoza,
- zaburzenia neurologiczne,
- nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej,
- defekty zębów,
- zmiany skórne,
- powikłania dotyczące narządu wzroku,
- objawy sercowo–naczyniowe,
- zapalenie wątroby,
- zapalenie trzustki,
- niewyjaśniona niepłodność,
- objawy płucne,
- inne zaburzenia: lękowe, depresyjne, nastroju, koncentracji, uwagi, odżywiania.

1.1.2.3. Charakterystyka objawów pozajelitowych celiakii

Zmęczenie

Zmęczenie czyli subiektywne odczucie trudności w podejmowaniu lub utrzymywaniu codziennej aktywności występuje przewlekłe średnio u 52% chorych na celiakię i było zgłaszane przez 37–62% chorych przy ustaleniu rozpoznania [15][16][17]. W populacji polskiej według E. Majsiak i wsp. zmęczenie zgłaszało 61% chorych na celiakię [14]. Dlatego przewlekłe zmęczenie o nieustalonej przyczynie może stanowić wskazanie do badań w kierunku choroby trzewnej. Leczenie dietą bezglutenową przynosi poprawę tylko u 50% chorych po 2 latach stosowania [18]. Nagłe zmęczenie może być spowodowane spożyciem glutenu przez osoby stosujące stale dietę bezglutenową.

Niedokrwistość

Niedokrwistość jest kolejnym częstym objawem pozajelitowym celiakii. Według Majsiak i wsp. w populacji polskiej anemia występuje u 40,8% dzieci i u 63,7% dorosłych chorych na celiakię [14]. Anemia z niedoboru żelaza opisywana jest u 46,3% dorosłych i u 34,8% dzieci chorych na chorobę trzewną [15]. Metaanaliza badań chorych na niedokrwistość sideropeniczną wykazała, że u 3,2–5,5% rozpoznano celiakię [19]. Niedokrwistość w przebiegu celiakii może być spowodowana również niedoborem kwasu foliowego i/lub witaminy B12.

Objawy ze strony układu mięśniowo–szkieletowego

Artralgia i zapalenie stawów są dość powszechne wśród chorych na celiakię. Bóle stawów zgłasza około 20–30% chorych przy ustaleniu rozpoznania choroby, a zapalenie stawów występuje w 22,1% przypadków [20]. U części chorych opisywane jest nienadżerkowe zapalenie wielostawowe. Dolegliwości mogą być też podobne do występujących w spondyloartropatiach zapalnych i dotyczyć kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz entezopatii kończyn dolnych.

Bóle mięśni występujące u chorych na celiakię mogą być spowodowane zarówno niedoborami substancji odżywczych, jak również przewlekłym procesem zapalnym. Mialgia jest oporna na leczenie i uskarża się na nią nadal 50 % chorych po dwuletnim okresie stosowania diety bezglutenowej [15].

Zmniejszenie gęstości kości występuje u około 75% chorych na celiakię i wynika z niedożywienia, zaburzeń wchłaniania wapnia, witaminy D i wtórnej nadczynności przytarczyc. Osteoporoza wśród nowo zdiagnozowanych chorych na celiakię stwierdzana jest w 26–72% przypadków, niezależnie od obecności objawów jelitowych

[15]. Zmniejszenie wytrzymałości kości prowadzące do zwiększonego ryzyka złamań, wynika w celiakii z zespołu złego wchłaniania, jak również z możliwej aktywacji cytokin prozapalnych. Jest to osteoporoza wtórna, niezwiązana z naturalnym procesem starzenia się organizmu. Chorzy na celiakię mają o 30% zwiększone ryzyko wszystkich złamań, a o 69% zwiększone ryzyko złamań szyjki kości udowej [21]. Natomiast nie wykazano, aby celiakia występowała częściej wśród chorych na osteoporozę [22].

Osteomalacja – zaburzenie mineralizacji kości spowodowane niedostatecznym wchłanianiem witaminy D3, wapnia i fosforanów występuje u 4,7–38,1% chorych na chorobę trzewną [15]. Może przebiegać bezobjawowo lub powodować bóle kości oraz nużliwość, osłabienie i bóle mięśni, jak również napady tężyczkowe. Długotrwała i nieleczona może prowadzić do występowania złamań patologicznych.

Objawy neurologiczne

Zaburzenia neurologiczne występują u około 6–10% chorych na celiakię i mogą dotyczyć aż 42% przypadków nieleczonych [15]. Do najczęściej zgłaszanych należą: neuropatia obwodowa oraz padaczka [23]. Rozwijają się zwykle po wieloletniej ekspozycji na gluten. Rzadziej są prezentowane przez osoby, u których wcześniej zdiagnozowano chorobę trzewną i zastosowano leczenie. Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej wśród chorych na celiakię jest 2,5 razy większe niż w populacji ogólnej [24]. Neuropatia rozpoznawana jest zazwyczaj po upływie roku od zdiagnozowania celiakii, ale opisywano ją również jako jedyną manifestację choroby [24]. W 75% przypadków neuropatii w przebiegu celiakii diagnozowana jest neuropatia aksonalna, symetryczna, czuciowo-ruchowa. Ataksja, która występuje u chorych na celiakię to głównie ataksja chodu i kończyn dolnych [25]. Dodatkowo charakteryzuje się dysartrią, oczopląsem i początkiem u chorych w średnim wieku. Bóle głowy występują u 26% dorosłych oraz u 18,3% dzieci chorych na celiakię [26]. Leczenie dietą bezglutenową zmniejsza intensywność i częstość dolegliwości zwłaszcza u dzieci. U chorych na celiakię, pozostających bez leczenia, może dojść do trwałego uszkodzenia układu nerwowego.

Padaczka również może być manifestacją celiakii [23]. Częstość występowania padaczki jest 1,8 razy większa wśród chorych na celiakię niż w populacji ogólnej. Podobnie częstość występowania choroby trzewnej jest dwukrotnie większa wśród chorych na padaczkę idiopatyczną, niż wśród osób niechorujących na padaczkę. Współistnienie celiakii, napadów padaczkowych ogniskowych oraz symetrycznych zwapnień mózgowych w okolicach ciemieniowo-potylicznych opisywane jest jako

zespół CEC (*ang. celiac disease, epilepsy, cerebral calcification*) [27]. Za przyczynę zwapnień mózgowia uznaje się, w tym przypadku, niedobór kwasu foliowego występujący w celiakii. U około 25% chorych na zespół CEC może rozwinąć się encefalopatia padaczkowa. Występowanie padaczki, neuropatii, ataksji o nieustalonej przyczynie jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki różnicowej o badania w kierunku celiakii.

Objawy ze strony jamy ustnej i zębów

Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej (liczne małe, okrągłe lub jajowate owrzodzenia z ograniczonymi brzegami) występuje wśród chorych na celiakię z większą częstością niż w populacji ogólnej (OR: 3,79; 95% CI: 2,67–5,39) [28]. Uznawane jest jako objaw, który wymaga rozważenia dalszej diagnostyki w kierunku celiakii. Często współistnieje z opryszczkowatym zapaleniem skóry gdyż stwierdzone jest u 40% chorych na chorobę Durhinga [29]. Niedobory witaminowe w celiakii przyczyniają się do występowania zapaleń warg, kącików ust oraz zanikowego zapalenia języka. Przestrzeganie ścisłej diety bezglutenowej może prowadzić do całkowitej remisji tych zmian.

Objawy celiakii dotyczące zębów obejmują przebarwienia, bruzdowanie czy też utratę szkliwa [30]. Ich nasilenie związane jest z okresem narażenia na gluten. Głównie opisywane są wśród chorych dzieci, u których celiakia może spowodować również opóźnione wyrzynanie się zębów.

Zmiany skórne

Opryszczkowate zapalenie skóry (dermatitis herpetiformis) nazywane także chorobą Durhinga jest najczęstszą manifestacją skórną celiakii. Dane dotyczące częstości występowania są rozbieżne. Wcześniejsze badania z 2007 r. wykazywały, że choroba Durhinga występuje u 17–20% chorych na chorobę trzewną, którzy nie są leczeni dietą bezglutenową [15]. Natomiast opublikowane badanie z 2017 r. oceniło częstość występowania nowo zdiagnozowanych chorych na dermatitis herpetiformis w populacji fińskiej na 4% [31]. Choroba Durhinga cechuje się występowaniem drobnych, swędzących pęcherzyków i rumieni. Z powodu świądu wykwitują się rozdrapywane i zamiast pęcherzyków czy grudek obserwuje się przeczosy. Najczęściej zmiany skórne zlokalizowane są na łokciach, kolanach, pośladkach, okolicy krzyżowej, łopatkach, owłosionej skórze głowy i na twarzy [29]. Występuje także odmiana Cottiniego – ograniczona do kolan i łokci. Zmiany skórne ulegają wygojeniu bez pozostawienia blizn. Leczenie dietą bezglutenową jest skuteczne, jednak wymaga czasu.

Osiągnięcie remisji jest możliwe po okresie od kilku miesięcy do kilku lat stosowania diety bezglutenowej.

Ponadto wśród zmian skórnych, które mogą być związane z celiakią wymieniane są: łuszczyca, przewlekła pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie plackowate i trądzik różowaty [15].

Objawy oczne

Nieleczona celiakia powoduje powikłania oczne. Niedobór witaminy A doprowadza do retinopatii. Ponadto zaobserwowano u chorych na celiakię umiarkowanie zwiększone ryzyko występowanie zapalenia błony naczyniowej oka (HR: 1,32; 95% CI: 1,10–1,58%) [32]. Bezwzględne ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka w przypadku celiakii wynosiło 50 przypadków na 100 tys. osób w przeciągu roku. Pozostawało zwiększone nawet po 5 latach od rozpoznania choroby. Autorzy postulują, aby w przypadku uveitis o nieznannej etiologii w diagnostyce różnicowej rozważyć również celiakię [32].

Objawy sercowo–naczyniowe

W badaniach u chorych na celiakię zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wysiękowego zapalenia osierdza, autoimmunologicznego zapalenie mięśnia sercowego (w 4,4% przypadków) i kardiomiopatii rozstrzeniowej [33]. Zmiany te mogą być obecne zarówno u dzieci, jak i u dorosłych chorych [34]. Wymienione objawy ulegają poprawie po zastosowaniu diety bezglutenowej. Wśród chorych na celiakię nieleczonych dietą bezglutenową stwierdzono zwiększone ryzyko wcześniejszego rozwoju miażdżycy [34].

Objawy związane z wątrobą

Zapalenie wątroby w przebiegu celiakii (*ang. celiac hepatitis*) przejawia się bezobjawową hipertransaminazemią, nieprzekraczającą wartości powyżej 5x GGN, przy równocześnie prawidłowym obrazie narządu w badaniu ultrasonograficznym [35]. Aktywność transaminaz w surowicy normalizuje się zwykle po 6–12 miesiącach stosowania diety bezglutenowej.

Stłuszczenie wątroby jest częste u chorych na celiakię. Etiologia tego zaburzenia jest złożona i może wynikać zarówno z samej choroby jak i z diety bezglutenowej, która jest kaloryczna i bogata w nasycone kwasy tłuszczowe. Przypuszczalny mechanizm stłuszczenia wątroby jest związany z uszkodzeniem bariery jelitowej i zwiększeniem ilości antygenów bakteryjnych, cytokin i lipopolisacharydów w krążeniu wrotnym.

Choroby trzustki

Zapalenie trzustki zarówno ostre jak i nawrotowe oraz zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki są opisywane w przebiegu celiakii. Analiza danych z badania szwedzkiego obejmującego populację 28 908 chorych na celiakię wykazała, że mają oni trzykrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki w porównaniu do populacji ogólnej [36].

Układ rozrodczy

Niewyjaśniona niepłodność uznawana jest za jeden z możliwych przejawów celiakii, wynikający z zaburzeń hormonalnych, niedoborów żywieniowych i wpływu przewlekłego procesu zapalnego na trofoblast. Wcześniejsze badania wykazywały częstsze występowanie celiakii wśród niepłodnych kobiet. W badaniu na populacji brazylijskiej w 2013 r. choroba trzewna występowała z częstością od 2,9–10,3%, wśród kobiet diagnozowanych z powodu niewyjaśnionej niepłodności [37]. Jednak tych danych nie potwierdza metaanaliza badań przeprowadzona przez naukowców szwedzkich w 2021 r., którzy wykazali częstość występowania celiakii potwierdzonej biopsyjnie wynoszącą 0,6% wśród kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością [38]. Po uwzględnieniu łącznie wszystkich postaci celiakii (w tym postaci potencjalnej) oszacowano częstość występowania na 1,1% wśród kobiet z każdym rodzajem niepłodności. Uzyskane wyniki są porównywalne do częstości występowania celiakii w populacji ogólnej, co poddaje w wątpliwość zasadność wykonywania badań w kierunku celiakii u kobiet z niepłodnością [38].

Objawy płucne

Objawy dotyczące płuc nie są powszechne w celiakii. Współwystępowanie choroby trzewnej i idiopatycznej hemosyderozy płucnej nosi nazwę zespołu Lane–Hamilton [15][39]. Charakteryzuje się nawracającymi krwawieniami do pęcherzyków płucnych, rozlanymi naciekami płucnymi i niedokrwistością sideropeniczną. Przejawia się dusznościami i krwiopluciem, które wynika ze zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych, spowodowanej odkładaniem się kompleksów immunologicznych [39]. Jest to rzadkie schorzenie występujące głównie u dzieci. W literaturze opisano tylko kilkanaście przypadków występowania tego zespołu u młodych dorosłych, u których choroba ujawniała się przed 30 r.ż. [39].

Choroby nerek

Celiakia występuje nieco częściej wśród chorych na przewlekłe choroby nerek, niż w populacji ogólnej [15]. Choroba trzewna współistniejąca z cukrzycą typu 1 jest czynnikiem ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej [40].

Inne objawy

Zaburzenia lękowe, depresja, deficyty uwagi, nadaktywność i zaburzenia odżywiania są wymieniane jako problemy natury psychicznej występujące u około 24% dorosłych chorych, u których rozpoznano celiakię [15].

Opisane powyżej manifestacje pozajelitowe celiakii są objawami, które występują również w innych chorobach np. w układowych chorobach tkanki łącznej. W świadomości reumatologów zapalenie błony naczyniowej oka wiąże się ze spondyloartropatią zapalną i nie nasuwa podejrzenia celiakii. Różnorodność obrazu klinicznego choroby trzewnej powoduje trudności diagnostyczne i opóźnienia w rozpoznawaniu choroby. Średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania celiakii wynosi 4,9–11 lat [41]. W populacji polskiej wg Majsiak i wsp. czas ten wynosi średnio 7,3 lat i jest istotnie krótszy ($p < 0,001$) w przypadku dzieci (3,1 lat) w porównaniu do dorosłych chorych (9,0 lat) [14][42]. Opóźnienie diagnostyczne, wydłużające ekspozycje na gluten, powoduje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków niezłośliwych i gruczolakoraka jelit. Zwiększając przez to ryzyko powikłań i śmiertelności głównie z powodu rozwoju nowotworów [43]. Istnieją doniesienia, że około 20% przypadków chorych na celiakię pozostaje nierozpoznanych [43]. Dlatego znajomość objawów choroby jest kluczowa dla diagnostyki celiakii.

1.1.3. Postacie kliniczne celiakii

W 2013 r. dokonano ujednoczenia definicji i nazewnictwa związanego z celiakią [1]. W zależności od konstelacji występujących objawów wyróżniono następujące postacie celiakii: klasyczna, nieklasyczna, potencjalna, symptomatyczna, asymptomatyczna i oporna.

Wymienione postacie nie są odrębnymi klinicznymi fenotypami choroby. Postać klasyczna i postać nieklasyczna są równocześnie postacią objawową, a mogą być diagnozowane jako postać potencjalna. Rozpoznana postać potencjalna może przebiegać jako postać objawowa : klasyczna lub nieklasyczna. Każda postać objawowa

w przypadku braku poprawy po zastosowanym leczeniu spełniają definicję postaci odpornej.

1.1.3.1. Charakterystyka postaci klinicznych celiakii

Postać klasyczna celiakii

Postać klasyczna charakteryzuje się występowaniem objawów typowych dla zespołu złego wchłaniania, takich jak: biegunka, także ze zwiększoną ilością tłuszczu w stolcu (steatorrhoea) oraz niedożywienie, utrata masy ciała, hipalbuminemia z wtórnymi obrzękami [1]. W przypadku dzieci za objawy klasycznej postaci celiakii uważane są: biegunka, wzdęcia brzucha oraz upośledzenie rozwoju, wzrostu, masy mięśniowej jak również brak apetytu i zaburzenia nastroju. Zgodnie z zamysłem autorów definicji termin klasyczna postać celiakii nie sugeruje jej częstszego występowania. Nazwa ta obejmuje wcześniej stosowane określenia celiakia typowa czy historyczna. Klasyczna postać występuje u 27% dorosłych chorych na celiakię [2].

Postać nieklasyczna

Postać nieklasyczna celiakii dotyczy przypadków określanych uprzednio jako celiakia nietypowa. Przebiega bez objawów zespołu złego wchłaniania [1]. Przejawia się manifestacjami pozajelitowymi i/lub innymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, takimi jak: wzdęcia, bóle brzucha czy zaparcia. Postać nieklasyczna celiakii dotyczy 52% dorosłych chorych [2].

Postać potencjalna

Według definicji zaproponowanej przez J. Ludvigssona i wsp. w 2013 r. termin potencjalna celiakia dotyczy osób z prawidłową błoną śluzową jelita cienkiego, u których występuje zwiększone ryzyko rozwoju choroby na co wskazuje dodatni wynik badania serologicznego [1]. Autorzy podkreślają trudności w ocenie histopatologicznej związane z odpowiednim pobraniem wycinków. Natomiast wg zaleceń ESsCD z 2019 r. postać potencjalna celiakii jest traktowana jako podgrupa choroby charakteryzująca się występowaniem pozytywnych wyników badań serologicznych i obecnością HLA DQ2 i/lub DQ8, ale bez zmian histopatologicznych (Marsh 0) lub z niewielkimi zmianami zapalnymi, przejawiającymi się zwiększeniem liczby limfocytów śród nabłonkowych (Marsh I) [11]. Postać potencjalna stanowi 1/5 wszystkich rozpoznanych celiakii [44] [45]. Termin postać potencjalna celiakii został wprowadzony przez Anne Ferguson i wsp. w 1993 r. [46].

Postać asymptomatyczna / bezobjawowa / niema

Postać bezobjawowa celiakii jest rozpoznawana na podstawie pozytywnych wyników badań histopatologicznych i serologicznych wykazujących zmiany typowe dla choroby trzewnej u pacjentów, którzy nie odczuwają dolegliwości, a badania były wykonane z uwagi na obciążenie rodzinne lub występowanie schorzeń z grup wysokiego ryzyka współistnienia z celiakią [1]. 21% dorosłych chorych na celiakię nie przejawia objawów, wielu z nich uskarża się na obniżenie jakości życia [2]. Autorzy definicji nie zalecają stosowania terminu latentna czy utajona.

Postać symptomatyczna/objawowa

Postać objawowa celiakii dotyczy chorych, u których występują symptomy choroby niezależnie od tego czy związane są one z układem trawiennym, czy z manifestacją pozajelitową [1]. Autorzy definicji z 2013 r. sugerują, aby unikać stosowania dawniej używanego terminu jawna celiakia.

Postać oporna

Postać oporna celiakii przejawia się występowaniem uporczywych lub nawracających objawów złego wchłaniania oraz zaniku kosmków jelitowych, pomimo stosowanego leczenia dietą bezglutenową trwającego powyżej 12 miesięcy (lub utrzymywaniem się ostrych uporczywych objawów niezależnie od czasu trwania diety) [1][2]. W każdym z przypadków podejrzanych o postać oporną celiakii należy przeprowadzić dokładny wywiad dietetyczny, aby określić czy dieta jest rzeczywiście pozbawiona glutenu oraz wykluczyć inne przyczyny zaniku kosmków jelitowych lub powikłania nowotworowe.

1.1.4. Rys historyczny celiakii

Pierwszy opis zespołu niedożywienia z biegunką, pod nazwą „*koiliakos*” pochodzącą od greckiego słowa „*koilia*” – brzuch, został przedstawiony przez Areteusza (*Aretaeusa*) z Kapadocji już na przełomie I/II wieku naszej ery. Ten grecki lekarz opisał chorobę występującą u dorosłych. Jego praca została w 1856 r. przetłumaczona na język angielski przez Francisa Adamsa używającego nazwy „*coeliac diathesis*”[47]. W ten sposób wiedza na temat choroby została udostępniona XIX-wiecznym lekarzom.

W 1888 r. w pracy pod tytułem „*On the Coeliac Affection*” angielski lekarz Samuel Gee przedstawił obraz kliniczny choroby występującej u dzieci i charakteryzującej się: biegunką tłuszczową, wyniszczeniem, „dużym brzuchem” oraz zahamowaniem wzrostu. S. Gee zaobserwował, że choroba może wystąpić w każdym wieku, ale szczególnie dotyczy dzieci pomiędzy pierwszym a piątym rokiem życia [47]. Uważał, że przyczyna choroby może być związana z dietą [47]. Następnie w 1924 r. Sidney Haas opisał skuteczne leczenie ośmiu dzieci z rozpoznaną celiakią, za pomocą diety opartej na bananach. W latach dwudziestych XX wieku na tej podstawie, popularność zyskała dieta bananowa, eliminująca również produkty zbożowe. Niedobór tych produktów w trakcie II wojny światowej prawdopodobnie przyczynił się do obserwacji, dokonanej przez holenderskiego lekarza Willema Dicke’go w 1950 r., że wykluczenie z diety pszenicy, żyta i owsa powoduje poprawę stanu chorych [48]. W następstwie tego w 1952 r. wykazano, że przyczyną celiakii jest gluten obecny w ziarnach zbóż.

Dalsze badania nad chorobą uwiaryściły zmiany morfologiczne zachodzące w jelitach u chorych na celiakię. W 1954 r. brytyjski lekarz John Paulle opisał zanik kosmków jelitowych charakterystyczny dla celiakii [49]. Klasyfikacja zmian histopatologicznych została zaproponowana przez Michaela Marsha w 1992 r. i zmodyfikowana przez Georga Obenhubera w 2000 r. [50][51]. Dziedziczny charakter celiakii został zaobserwowany przez Williama MacDonalda i wsp. w 1965 r. [52]. Następnie potwierdzony pod koniec XX wieku przez odkrycie genów predysponujących do wystąpienia celiakii: HLA DQ2 i HLA DQ8 [53][54].

Znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat celiakii wniósł polski uczony Tadeusz Chorzelski, który w 1983 r., jako pierwszy opisał występujące w tej chorobie przeciwciała endomyzialne, a tym samym udowodnił jej autoimmunologiczne podłoże [55]. Następnie w 1992 r. Walburg Dieterich odkrył, że u chorych na celiakię enzym transglutaminaza tkankowa jest autoantygenem, przeciw któremu wytwarzane są przeciwciała [56]. Badania lat 90 tych XX wieku, wykazujące zwiększoną aktywność układu immunologicznego u chorych na celiakię, zaowocowały powstaniem teorii immunologicznej - wyjaśniającej patogenezę choroby nieprawidłowym pobudzeniem układu immunologicznego w wyniku spożycia glutenu u osób predysponowanych genetycznie [57].

1.1.5. Gluten – definicja i rola w rozwoju celiakii

„Gluten jest powszechnie stosowanym terminem określającym kompleks białek nierozpuszczalnych w wodzie, pochodzących z pszenicy, żyta i jęczmienia; które są szkodliwe dla pacjentów z celiakią” [1]. Gluten to nazwa umowna, którą określa się grupę białek roślinnych pełniących funkcję magazynowe, występujących naturalnie w ziarnach zbóż. Regulują one metabolizm skrobi w trakcie rozwoju i kiełkowania nasion, ponadto pomagają w ochronie rośliny przed pasożytami i owadami. W przemyśle spożywczym z ziaren zawierających gluten wytwarzane są: mąki, kasze, płatki, otręby i sód jęczmienny. To gluten nadaje produktom puszystość, lepkość i rozciągliwość, przez co umożliwia wytwarzanie masy do wyrobu pieczywa, makaronów i ciast. Służy także do produkcji piwa oraz dodatków zagęszczających do potraw mięsnych i kosmetyków.

W skład glutenu wchodzi podjednostki: gluteniny o niskiej masie cząsteczkowej, gluteniny o wysokiej masie cząsteczkowej, prolaminy ubogie w siarkę (omega-gliadyny) oraz prolaminy bogate w siarkę (alfa, beta i gamma-gliadyny). Prolaminy charakteryzują się dużą zawartością glutaminy i proliny (aminokwasów endogennych), które warunkują oporność glutenu na degradację w przewodzie pokarmowym. Końcowy produkt częściowego trawienia glutenu w jelicie (mieszanka peptydów gluteniny i gliadyny) u osób predysponowanych genetycznie powoduje nieprawidłowe zwiększenie przepuszczalności błony śluzowej jelita poprzez osłabienie połączeń międzykomórkowych nabłonka jelitowego, a w następstwie inicjację odpowiedzi immunologicznej.

Do białek glutenowych zaliczane są: gliadyna występujące głównie w pszenicy i jej odmianach, sekalina w życie i hordeina obecna w jęczmieniu. Wykazują one podobne właściwości immunogenne i są szkodliwe dla chorych na celiakię. Inne prolaminy np. zeina zawarta w ziarnach kukurydzy ewoluowały niezależnie i nie wykazują szkodliwości. Awenina zawarta w owsie cechuje się znacząco mniejszą zawartością proliny i z tego względu mniejszą toksyczność dla błony śluzowej jelita. Z uwagi na częste spożywanie pszenicy i produktów z niej wytworzonych to gliadyna jest najczęstszym czynnikiem wyzwalającym celiakię [1][58].

1.1.6. Celiakia – choroba autoimmunologiczna

Aktywacja układu immunologicznego w celiakii wynika ze współdziałania trzech czynników: predyspozycji genetycznej (obecności antygeny HLA DQ2/DQ8), glutenu (peptydy gliadyny) oraz enzymu transglutaminazy tkankowej [2]. Peptydy gliadyny powodują zmiany przepuszczalności błony śluzowej jelita, przenikając przez nią, prowadzą do uwolnienia interleukiny 15 i aktywacji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Enzym transglutaminaza tkankowa deaminuje peptydy gliadyny (zawierające glutaminę) do kwasu glutaminowego. W wyniku deaminacji glutaminy następuje wzrost jej powinowactwa do cząsteczek HLA DQ2/DQ8, które pełnią funkcje receptorów prezentujących peptydy gliadynowe receptorom TCR alfa/beta zlokalizowanym na powierzchni limfocytów T. Powoduje to pobudzenie limfocytów T cytotoksycznych, indukcję limfocytów T pomocniczych CD4 i stymulację odpowiedzi humoralnej prowadzącej do nadmiernej produkcji przeciwciał przeciwko deaminowanym peptydom gliadyny oraz przeciw transglutaminazie tkankowej. Nacieki limfocytów występujące śródnałnkowo w błonie jelita cienkiego prowadzą do zmian morfologicznych śluzówki. Ponadto stwierdzono obecność pozajelitowych nacieków limfocytów CD 4, która może być podstawą występowania w celiakii objawów dotyczących innych układów i narządów np. zmian skórnych, neurologicznych czy mięśniowo–szkieletowych.

Cechy celiakii, które wskazują na podłoże autoimmunologiczne choroby:

- predyspozycja genetyczna,
- obecność autoreaktywnych limfocytów T,
- nacieki limfocytarne w tkankach ,
- nadmierne wytwarzanie autoprzeciwciał,
- autoantygen – transglutaminaza tkankowa,
- uszkodzenie śluzówki jelit typowe dla autoagresji komórkowej,
- współwystępowanie z innymi chorobami autoimmunologicznymi.

Występowanie różnorodnych objawów w tym pozajelitowych, przemawia za ogólnoustrojowym charakterem celiakii, a nie tylko ograniczonym do przewodu pokarmowego [59].

1.1.7. Predyspozycja genetyczna do rozwoju celiakii i znaczenie badań genetycznych w diagnostyce choroby

Dziedziczny charakter celiakii opisali W. MacDonald i wsp. w 1965 r. obserwując rodziny dotknięte celiakią, przede wszystkim współwystępowanie choroby wśród bliźniąt monozygotycznych, ale również wśród rodzeństwa lub rodziców i dzieci chorych na celiakię [52]. Dalsze badania populacyjne potwierdziły częste występowanie choroby (około 10%) wśród krewnych pierwszego stopnia chorych na celiakię [60]. Ponadto większy wskaźnik zgodności wśród bliźniąt monozygotycznych (około 75%), niż wśród bliźniąt dizygotycznych (9%) [61]. W latach 80 i 90-tych XX w. rozwój genetyki przyniósł odkrycie genów predysponujących do rozwoju celiakii [62]. Zidentyfikowano 4 loci związane z występowaniem predyspozycji genetycznej do rozwoju celiakii i określono je jako CELIAC 1–4 [53]. CELIAC1 to locus na chromosomie 6p21, w którym zlokalizowane są geny kodujące antygeny zgodności tkankowej HLA klasy II ściśle związane z celiakią, znane jako HLA DQ2 i HLA DQ8. HLA DQ są heterodimerami składającymi się z łańcuchów alfa i beta. HLA DQ2 posiada dwie izoformy HLA DQ 2.5 i HLA DQ 2.2. Częsteczka HLA DQ 2.5 jest kodowana w większości przez geny DQA1*05:01 i DQB1*02:01 a HLA DQ2.2 przez DQA1*02/DQB1*02. HLA DQ 8 jest kodowana przez DQA1*03/DQB1*03:02 [63].

Zdecydowana większość chorych na celiakię (90–95%) wykazuje ekspresję HLA DQ2 natomiast pozostali (5–10%) są zwykle HLA DQ8 pozytywni. Występowanie HLA DQ2/DQ8 stwierdzane jest u około 20–30% zdrowej populacji i nie jest wystarczającym czynnikiem rozwoju choroby, ponieważ tylko 1 na 25 osób z obecnym antygenem HLA DQ2/DQ8 rozwinię chorobę. Pozytywne znaczenie predykcyjne wyników dodatnich HLA DQ2/DQ8 wynosi około 4% [4].

Poszukiwania innych poza HLA czynników genetycznych pozwoliły zidentyfikować kolejne CELIAC loci, odgrywające prawdopodobną rolę w rozwoju choroby. CELIAC 2 znajduje się na chromosomie 5q31-32. Ten region zawiera gen dla cytokiny pełniącej rolę w odpowiedzi immunologicznej i zapaleniu. CELIAC 3 to locus na chromosomie 2q33, które zawiera geny regulujące limfocyty T CD28 i CTLA4 (*ang. cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) częsteczki hamującej aktywację limfocytów T. CELIAC 4 -locus na chromosomie 19p13.1 związany jest z genem dla miozyny IXB

(MYO9B), która może odgrywać rolę w remodelingu nabłonka jelit i uszkodzeniu bariery jelitowej, które umożliwiają przenikanie immunogennych peptydów glutenu.

Celiakia rozwija się u osób predysponowanych genetycznie, a obecność antygenów zgodności tkankowej HLA-DQ2/DQ8 jest niezbędnym wstępnym warunkiem do rozwoju choroby. Mniej niż 1% chorych na celiakię nie wykazuje obecności ani HLA DQ2, ani HLA DQ8 [64]. Przeprowadzanie typowania HLA DQ2/DQ8 nie jest zalecane w pierwszym etapie diagnozowania celiakii [11]. Wg wytycznych ESsCD 2019 wskazaniem do przeprowadzenia tego badania są następujące przypadki:

- chorzy, u których wyniki badań serologicznych i badania histopatologicznego w kierunku celiakii są rozbieżne;
- osoby obciążone występowaniem celiakii w rodzinie pierwszego stopnia, aby wyodrębnić wśród nich tych, którzy wykazują predyspozycję genetyczną do rozwoju celiakii i wymagają dalszego monitorowania;
- pacjenci stosujący dietę bezglutenową bez przeprowadzonej wcześniej diagnostyki w kierunku celiakii.

Nieobecność HLA DQ2/DQ8 ma praktyczne znaczenie w diagnostyce choroby – wyklucza rozpoznanie celiakii prawie w 100% i wskazuje na zbędność dalszej diagnostyki w tym kierunku [65].

1.1.8. Znaczenie diagnostyczne autoprzeciwciał występujących w celiakii

Istotne znaczenie w diagnostyce serologicznej celiakii mają badania przeciwciał skierowanych przeciw: transglutaminazie tkankowej (TG), endomysium mięśni gładkich (EMA), deaminowanym peptydom gliadyny (DPG) [11]. Czułość i swoistość testów serologicznych wykorzystywanych w diagnostyce celiakii przedstawiono w tabeli 1. W przeszłości badano występowanie przeciwciał antygliadynowych (AGA) i antyretikulinowych (ARA), jednak obecnie ich oznaczanie nie jest zalecane z uwagi na mniejszą dokładność diagnostyczną.

Najbardziej czułym testem serologicznym w kierunku celiakii jest badanie TG IgA (98%) a najbardziej swoistym EMA IgA (99%) i dlatego wg zaleceń Europejskiego Towarzystwa ds. Badań nad Celiakią z 2019 r. (ESsCD 2019) pierwszym krokiem w diagnostyce serologicznej celiakii powinno być badanie TG IgA u osób bez niedoboru IgA [11]. Badanie EMA IgA może być użyte jako test potwierdzenia

zwłaszcza w przypadkach stężenia TG IgA nie przekraczającego dwukrotnie górnej granicy normy. Im większe stężenie TG tym większe jest prawdopodobieństwo prawdziwie pozytywnego wyniku. Zalecaną metodą badania TG jest test immunoabsorpcji ELISA (*ang. enzyme –like immunosorbent assay*) jako bardziej czuły, swoisty i mniej kosztowny niż test radioimmunologiczny RIA (*ang. radioimmunoassay*).

Tabela 1. Znaczenie testów serologicznych w diagnostyce celiakii [9][11]

Rodzaj przeciwciał	Czułość % (zakres)	Swoistość % (zakres)	Pozytywna wartość predycyjna %	Negatywna wartość predycyjna %	Dokładność diagnostyczna %
TG IgA	98 (78-100)	98 (90-100)	91	97	98
TG IgG	70 (45-95)	95 (94-100)	nd	nd	nd
EMA IgA	95 (86-100)	99 (97-100)	100	94	97
DGP IgA	88 (74-100)	90 (80-95)	89	85	87
DGP IgG	80 (70-95)	98 (95-100)	98	87	92
AGA IgA	85 (57-100)	90 (47-94)	84	77	80
AGA IgG	80 (42-100)	80 (50-94)	75	75	75

TG–p/c przeciw transglutaminazie tkankowej, EMA–p/c przeciwko endomyzium, DGP–p/c przeciw deaminowanym peptydom gliadyny, AGA–p/c antygliadynowe nd–dane niedostępne, Ig–immunoglobuliny

Wybór klasy badanych przeciwciał TG (IgA czy IgG) uzależniony jest od poziomu Immunoglobuliny A (IgA). U chorych z niedoborem Ig A, który jest stwierdzany u 0,2% populacji ogólnej, a występuje u 2% chorych na celiakię, zalecane jest przeprowadzenie badania przeciwciał TG IgG i/lub DGP IgG [11][13][46][66].

Fałszywie pozytywne wyniki badań serologicznych mogą występować w przypadku zakażeń jelitowych, przewlekłych chorób wątroby, zastoinowej niewydolności serca [67]. Natomiast fałszywie negatywne wyniki związane są głównie z wykonywaniem badań w trakcie stosowania diety bezglutenowej lub z ograniczeniem ilości spożywanego glutenu. Innym powodem może być oznaczaniem poziomu przeciwciał TG IgA u pacjentów z niedoborem IgA [68].

1.1.9. Znaczenie zmian histologicznych w diagnostyce celiakii

W celu diagnostyki w kierunku celiakii zalecana jest biopsja błony śluzowej jelita cienkiego, wykonywana podczas endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wg ESsCD 2019 rekomendowane jest pobranie co najmniej 5 wycinków: w tym 1–2 wycinki z opuszki dwunastnicy oraz minimum 4 wycinki z błony śluzowej dalszej części dwunastnicy [11]. Wykonanie biopsji zalecane jest niezależnie od obrazu endoskopowego, nawet wtedy, gdy nie stwierdza się zmian w trakcie badania. Biopaty podlegające ocenie powinny zawierać przynajmniej 3–4 kosmki prawidłowo zorientowane.

W badaniu histopatologicznym ocenia się:

- obecność prawidłowych kosmków lub stopień ich zaniku,
- głębokość krypt jelitowych,
- stosunek długości kosmków do krypt,
- liczbę limfocytów śród nabłonkowych w przeliczeniu na 100 enterocytów.

Zmiany histologiczne są klasyfikowane wg skali Marsha zmodyfikowanej przez Oberhubera (tabela 2). Na rozpoznanie celiakii wskazuje stwierdzenie zmian w jelicie typu Marsh II, III [11][13].

Tabela 2. Klasyfikacja histopatologiczna zmian wg skali Marsha - Oberhubera [50][51]

Stopień	Opis zmian
Marsh 0	Prawidłowa błona śluzowa, liczba limfocytów śród nabłonkowych (< 25 na100 enterocytów)
Marsh I	Wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych (> 25 na100 enterocytów) Prawidłowa architektura błony śluzowej - stadium naciekowe
Marsh II	Wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych (> 25 na100 enterocytów), rozrost krypt (pogłębienie krypt), skrócenie i poszerzenie kosmków, stosunek długości kosmków do krypt 2:1, - stadium przerostowe
Marsh III	Wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych (> 25 na100 enterocytów), rozrost krypt i zanik kosmków jelitowych -stadium zanikowe

Stopień	Opis zmian
III A	Częściowy zanik kosmków jelitowych, stosunek długości kosmków do krypt 1:1
III B	Subtotalny zanik kosmków jelitowych, stosunek długości kosmków do krypt \leq 1:2
III C	Całkowity zanik kosmków jelitowych,
Marsh IV	Całkowity zanik kosmków jelitowych i hipoplazja krypt liczba limfocytów śród nabłonkowych ($< 25 \times 100$ enterocytów)

Zanik kosmków jelitowych może występować również w innych niż celiakia schorzeniach, dlatego stwierdzenie go u chorych, u których są nieobecne przeciwciała typowe dla choroby trzewnej, wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej. Schorzenia oraz terapie w przebiegu, których spotykany jest zanik kosmków jelitowych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Choroby w których może wystąpić zanik zaniku kosmków jelitowych (inne niż celiakia) wg ESsCD 2019 [11]

Przyczyny zaniku kosmków jelitowych inne niż celiakia
<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia: Giardia intertinalis , Mycobacterium avium complex, • spru tropikalna, • AIDS enteropatia, • rozrost bakteryjny, • choroba Leśniowskiego–Crohna, • eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, • enteropatia autoimmunologiczna, • enteropatia towarzysząca chłoniakowi T-komórkowemu, • amyloidoza, • pospolity zmienny niedobór odporności, • choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, • niedożywienie, • leki: mycofenolan mofetilu, kolchicyna, olmesartan, losartan, • immunomodulatory: przeciwciało anty-CTLA4 (ipilimumab), • radio- i chemioterapia.

1.2. Układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne

1.2.1. Wprowadzenie

Układowe choroby tkanki łącznej (UChTŁ) i spondyloartropatie zapalne (SpZ), zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego (*ang. American Rheumatism Association, ARA*) z 1983 r., należą do chorób reumatycznych. Charakteryzują się przewlekłym procesem zapalnym, o podłożu immunologicznym [69]. Typowa dla UChTŁ jest aktywacja układu immunologicznego i wytwarzanie specyficznych autoprzeciwciał. Układowy charakter tych schorzeń wynika z faktu, że procesem chorobowym mogą być zajęte liczne narządy i układy organizmu ludzkiego. Cechą wspólną UChTŁ i spondyloartropatii zapalnych jest występowanie dolegliwości związanych z układem mięśniowo-szkieletowym oraz objawów pozastawowych, w tym uczucia zmęczenia. UChTŁ stanowią liczną grupę chorób autoimmunologicznych, wśród których najczęściej w populacji dorosłych występują: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU), twardzina układowa (TU) i pierwotny zespół suchości (PZS). Spondyloartropatie zapalne to druga, pod względem częstości występowania (po UChTŁ) grupa zapalnych chorób reumatycznych.

1.2.2. Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną błony maziowej stawów prowadzącą do uszkodzenia struktur tworzących staw.[70]. Zapalenie stawów jest przeważnie symetryczne i dotyczy zwłaszcza stawów drobnych i średnich. Ogólnoustrojowy charakter przejawia się zmianami pozastawowymi, zajęciem narządów wewnętrznych oraz przyśpieszonym rozwojem miażdżycy. Częstość występowania RZS wśród dorosłych wynosi 0,5–1% populacji ogólnej, w Polsce 0,9% (wg. badań z 2015 r.). Kobiety chorują częściej niż mężczyźni (3–4:1). Początek choroby pojawia się najczęściej u kobiet ok. 40–50 r.ż. a u mężczyzn nieco później [70].

W literaturze publikowane są sugestie, że przewód pokarmowy może odgrywać rolę w patogenezie RZS [71]. Hipoteza ta wywodzi się z epidemiologicznego związku

między RZS a zapaleniem przyzębia. Stwierdzenie tego powiązania doprowadziło badaczy do podejrzenia, że zapalenie przyzębia pełni przyczynową rolę w rozwoju RZS. Przypuszcza się, że dysbioza lub zaburzenia homeostazy bakterii komensalnych powodują zmianę równowagi oddziaływań przeciwzapalnych i prozapalnych oraz prowadzą do rozregulowania miejscowej odpowiedzi immunologicznej [71]. W wyniku tej dysregulacji miejscowe limfocyty T mogą migrować do tkanki limfatycznej, znajdującej się w różnych lokalizacjach, powodując wywoływanie efektów odległych od miejsca aktywacji w jelicie. Te odkrycia, sugerują złożoną rolę mikrobiomu jamy ustnej i jelit w patogenezie RZS. Wpływ mikrobiomu jest prawdopodobnie modulowany przez: genom gospodarza, bakterie komensalne i inne czynniki środowiskowe [72][73].

1.2.2.1. Objawy z przewodu pokarmowego w przebiegu RZS

Objawy z przewodu pokarmowego rzadko są opisywane w przebiegu RZS, ich występowanie wiąże się z następstwami reumatoidalnego zapalenia naczyń, które może objawiać się bólami brzucha i krwawieniami z przewodu pokarmowego. Powikłanie RZS jakim jest amyloidoza, w obrębie układu pokarmowego prowadzi do dysfagii, zaburzeń motoryki, zaburzeń wchłaniania w jelitach, nadciśnienia wrotnego. W przebiegu RZS opisywano również zapalenie trzustki i wątroby [74]. Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w przebiegu RZS wymaga różnicowania z wpływem stosowanych w terapii LMPCh. Hipertransaminazemia występująca z powiększeniem wątroby, śledziony i neutropenią może być objawem zespołu Felty'ego.

1.2.2.2. Współwystępowanie RZS i celiakii

Reumatoidalne zapalenie stawów i celiakia należą do kręgu chorób autoimmunologicznych. Pomimo tego, że są odrębnymi schorzeniami, mają wiele wspólnych aspektów. Porównywalna jest ich częstość występowania ok. 1% w populacji ogólnej. Na poziomie klinicznym celiakia wykazuje pozajelitowe objawy reumatyczne a RZS żołądkowo-jelitowe. Teorie dysbiozy i zwiększonej przepuszczalności jelit, jako czynników napędzających kaskadę autoimmunologiczną,

mają zastosowanie do obu chorób. Niedawno zwrócono uwagę na interakcję pomiędzy genetyką gospodarza, a składem mikroflory jelitowej, w odniesieniu do podatności na celiakię, RZS i autoimmunizację [72]. Występowanie celiakii wśród chorych na RZS stanowiło temat kilku badań. Raportowana w nich częstość występowania celiakii waha się od mniejszej niż w populacji ogólnej do zwiększonej (0-3%) co przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Występowanie celiakii wśród chorych na RZS na podstawie wybranych badań [75-81]

Choroba reumatyczna	Częstość występowania celiakii potwierdzonej lub podejrzewanej %	Dane źródłowe/ rok publikacji	Grupa badana N	Metoda badania	Wykonana biopsja dwunastnicy
Reumatoidalne zapalenie stawów	0,6	Francis[75] / 2002	160	EMA	tak
	0,3	Bizzaro[76] / 2003	ND	TG, EMA	tak
	2,0	Luft[77] / 2003	50	TG, EMA	tak
	1,5	Caio[78] / 2018	67	TG IgA, EMA, DPG	nie
	3,0	Elhami[79] / 2018	111	TG IgA, TG IgG	tak
	1,6	AlEnzi[80] / 2020	62	AGA, EMA, TG, HLA	tak
	0,0	Montaderi[81]/ 2016	55	TG IgA	tak

N–liczba badanych, EMA–przeciwciała p/emdomyzjum, TG–przeciwciała p/transglutaminazie tkankowej, DPG–przeciwciała p/deaninowanym peptydom gliadyny, HLA– HLA DQ2/DQ8

1.2.3. Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to ogólnoustrojowa choroba autoimmunologiczna, która uszkadza wiele narządów i ma zróżnicowany obraz

kliniczny. Objawy TRU wynikają z rodzaju zajętych procesem zapalnym narządów i układów (stawów, mięśni, skóry, błon śluzowych, nerek, układu krwiotwórczego, ośrodkowego układu nerwowego, płuc, pokarmowego, nerwowego). TRU jest chorobą rzadziej występującą niż RZS, w populacji europejskiej choruje około 25-39/100 tys., w populacji ogólnej około 0,02%. Wśród chorych przeważają kobiety 9:1 (w przedziale wiekowym 14–64 r.ż.). Początek choroby przypada w okresie od 15 do 40 r.ż. [82].

1.2.3.1. Objawy z przewodu pokarmowego w przebiegu TRU

Około 50% chorych na TRU odczuwa dolegliwości żołądkowo-jelitowe [83]. W przebiegu TRU może wystąpić: dyspepsja spowodowana zapaleniem górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwiększenie aktywności transaminaz wynikające z hepatopatii lub zapalenia wątroby. Bóle brzucha u chorych na toczeń układowy mogą być objawem zapalenia naczyń lub ich niedrożności w obrębie jamy brzusznej (np. zatorem tętnicy kreskowej związanej z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym). Toczeniowe zapalenie naczyń krezki występuje u ok. 1–2% chorych na TRU [84]. Powikłania mogą prowadzić do wystąpienia niedokrwienia i perforacji jelit z następczym zapaleniem otrzewnej. Inną przyczyną zapalenia otrzewnej jest charakterystyczne dla TRU aseptyczne zapalenie błon surowiczych.

1.2.3.2. Współwystępowanie TRU i celiakii

Zagadnienie współistnienia tocznia rumieniowatego układowego i choroby trzewnej było przedmiotem zainteresowania badaczy. Objawy, takie jak aftowe zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia neurologiczne i zmiany skórne występują w obu tych chorobach. Podobieństwo objawów, w przypadku współwystępowania tych schorzeń, powoduje maskowanie obecności choroby jeszcze nierozpoznanej. Jonas Ludvigsson w badaniu kohortowym wykazał u chorych na celiakię aż trzykrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia TRU [85]. Natomiast badania u pacjentów z rozpoznanym TRU wykazują różne częstości występowania celiakii od 0% do 6% (tabela 5). Tak zróżnicowane wyniki powodują, że powiązania pomiędzy TRU i celiakią pozostają nadal nieustalone.

Tabela 5. Występowanie celiakii wśród chorych na TRU na podstawie wybranych badań

Choroba reumatyczna	Częstość występowania celiakii potwierdzonej lub podejrzewanej %	Dane źródłowe/rok publikacji	Grupa badana N	Metoda badania	Wykonana biopsja dwunastnicy
Toczeń rumieniowaty układowy	1	Elhami[79]/2018	100	TG IgA	tak
	2,8	Caio [78]/2018	35	TG IgA, EMA, DPG	nie
	1	Marai[86]/2004	100	TG, HLA	tak
	0	Rensch[87]/2001	103	AGA,EMA	tak
	6	Luft[77]/2003	50	TG , EMA	nie
	4,1	Ben-Abdelghani[88]/2012	24	TG	tak
	1,4	Bartoloni[89]/2019	580	TG IgA	tak

N–liczba badanych, EMA–p/c p/emdomyzjum, TG–p/c p/ transglutaminazie tkankowej, DPG–p/c p/ deaminowanym peptydom gliadyny, HLA–HLA DQ2/DQ8

1.2.4. Zespół suchości

Zespół suchości (zespół Sjögrena) to autoimmunologiczna układowa choroba tkanki łącznej. W jego przebiegu następuje zajęcie procesem zapalnym (nacieki limfocytarne) gruczołów wydzielania zewnętrznego, takich jak ślinianki, gruczoły łzowe i trzustka. Zespół suchości występuje w każdym wieku, szczyt zachorowań przypada na starszy wiek, a początek choroby po 40 r.ż. Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni (9:1). Częstość występowania wynosi 0,1–4% populacji ogólnej [90].

Powszechną manifestacją choroby są objawy suchości błon śluzowych, głównie oczu i/lub jamy ustnej (94%) oraz powiększenie ślinianek przyusznych (30%). Inne układowe przejawy choroby dotyczą układu mięśniowo–szkieletowego, skóry, układu

oddechowego i krążenia, wątroby, zmian neurologicznych, zajęcia naczyń i zwiększonego ryzyka rozwoju chłoniaka [91]. Klasyczny podział choroby wyróżnia zespół suchości wtórny w przebiegu innych schorzeń oraz pierwotny zespół suchości (PZS) będący samoistną jednostką chorobową.

1.2.4.1. Objawy z przewodu pokarmowego w przebiegu zespołu suchości

Zajęcie przewodu pokarmowego w przebiegu zespołu suchości wydaje się być obszarem jeszcze niezbadanym gruntownie. Uszkodzenie gruczołów wydzielania zewnętrznego w tym enzymów trawiennych prowadzi do zaburzeń w układzie pokarmowym: zapalenia żołądka, jelita grubego, wątroby czy trzustki. Niedobór śliny powoduje: suchość jamy ustnej i wynikające z tego uszkodzenie zębów, zaburzenia początkowej fazy trawienia oraz połykania [84]. Choroba może przejawiać się dodatkowo upośledzeniem motoryki przełyku, refluksiem żołądkowo-przełykowym oraz zaburzeniami wchłaniania (możliwe, że wynikającymi z nierozpoznanej, współistniejącej celiakii). E. Tsianos i wsp. wykazali wśród chorych na PZS zaburzenia motoryki przełyku u 40,71%, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby (potwierdzone biopsyjnie) u 9% a zwiększone stężenie amylazy u 24% (jako prawdopodobny przejaw subklinicznego, bezobjawowego procesu zapalnego trzustki) [92].

1.2.4.2. Współwystępowanie PZS i celiakii

Wśród chorych na zespół suchości występowanie nieklasycznych objawów celiakii może nie wzbudzać podejrzenia choroby trzewnej. Spowodowane jest to ich podobieństwem do tych, które występują w przebiegu PZS. Częstość występowania celiakii wśród chorych na PZS, w zależności od badań, jest bardzo zróżnicowana od 0,3% aż do prawie 15% (tabela 6) [76][78][93]. Badanie Sari Iltanen i wsp. z 1999 r. wykazało, istotnie większą niż w populacji ogólnej (14,7%) częstość występowania celiakii rozpoznanej w badaniu biopsyjnym [93]. Wynik ten chociaż niepowtórzony w innych badaniach zwrócił uwagę na korelacje pomiędzy celiakią a PZS. Przeprowadzane w ostatnich latach badania dostarczają przekonujących dowodów na znacząco zwiększone ryzyko występowania choroby trzewnej wśród chorych na zespół suchości. Giacomo Caio i wsp. w 2018 r. wykazali częstość 5,8% [78]. Również Elena Bartoloni i wsp. w badaniu z 2019 r. obejmującym grupę chorych na PZS (n = 354, kobiet 97%, średni wiek 55 lat ± 12) wykazali istotnie statystycznie (p < 0.0001) zwiększone rozpowszechnienie występowania celiakii 6,8% w porównaniu do 0,6%

w grupie kontrolnej (n = 14 298) [89]. Co istotne w grupie chorych na PZS współistniejący z celiakią, rozpoznanie PZS było ustalane w młodszym wieku, w porównaniu do chorych na PZS bez celiakii. Rozpoznanie zespołu suchości u młodych chorych może nasuwać przypuszczenie współistnienia celiakii i w takim przypadku wskazane jest wykonanie badań w kierunku choroby trzewnej.

Badania przeprowadzone wśród chorych na celiakię odnotowują zwiększoną częstość występowania PZS w porównaniu do grup kontrolnych. Pekka Collin i wsp. zaobserwowali zespół suchości u 3,3 % chorych na celiakię, a Funda Erbasan i wsp. u 1,2% [94][95].

Tabela 6. Występowanie celiakii u chorych na PZS na podstawie wybranych badań

Choroba reumatyczna	Częstość występowania celiakii potwierdzonej lub podejrzanej %	Dane źródłowe/rok publikacji	Grupa badana N	Badania serologiczne	Wykonana biopsja dwunastnicy
Pierwotny zespół suchości	14,7	Iltanen[93]/1999	44	AGA, EMA	tak
	0,3	Bizzaro[76]/2003	ND	TG, EMA	tak
	10,0	Luft[77]/2003	50	TG, EMA	nie
	2,0	Fasano[97]/2003	ND	TG IgA, EMA IgA	tak
	5,8	Caio[78]/2018	52	TG IgA, EMA DPG	nie
	6,8	Bartoloni[89]/2019	354	TG IgA, EMA IgA	tak
	4,5	Szodoray[98]/2004	111	AGA, TG IgA, EMA IgA	tak

N–liczba badanych, EMA–p/c p/emdomyzjum, TG–p/c p/ transglutaminazie tkankowej, DPG–p/c p/ deaminowanym peptydom gliadyny, HLA–HLA DQ2/DQ8

Kompleksowy przegląd literatury opublikowanej w latach 1966–2020 wykazał łącznie 17 publikacji opisujących 32 chorych, u których stwierdzono współwystępowanie zespołu suchości i celiakii [96]. Średni wiek chorych wynosił 45 lat (w przedziale od 10–73 lat). Przeważały kobiety, 21/32 (65%) chorych. Badania sugerują, że chorzy na zespół suchości mogą należeć do grupy ryzyka

współwystępowania celiakii i odnosić korzyści z przeprowadzania badań przesiewowych w jej kierunku. Jednak nie zostało to jeszcze potwierdzone i wymaga dalszych badań.

1.2.5. Twardzina układowa

Twardzina układowa (TU) to układowa choroba tkanki łącznej, która charakteryzuje się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych oraz uszkodzeniem naczyń krwionośnych [99]. W jej przebiegu występuje również zajęcie układu kostno–stawowego, mięśniowego, płuc, serca, nerek i przewodu pokarmowego. Średnia częstość występowania wynosi ok. 0,02% populacji, kobiety chorują częściej niż mężczyźni (6,7:1), a początek choroby przypada najczęściej na 30–50 r.ż.

1.2.5.1. Objawy z przewodu pokarmowego w przebiegu twardziny układowej

W przebiegu twardziny układowej u około 70–90% chorych może wystąpić zajęcie przewodu pokarmowego [99][100]. Jest to druga co do częstości występowania, po skórze, manifestacja narządowa choroby. W obrębie struktur przewodu pokarmowego opisywano zmiany takie jak: waskulopatia, włóknienie błony podstawnej nabłonka, włóknienie komórek mięśniówki gładkiej oraz dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego [101]. Prowadzą one do zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, której klinicznymi objawami mogą być: zaburzenia połykania, zgaga, nudności, wymioty, bóle brzucha i wzdęcia, zwolnienie pasażu jelitowego oraz rzekoma niedrożność jelit. U 1/3 chorych pojawiają się zmiany w przełyku – metaplazja Barreta, zwiększająca ryzyko wystąpienia gruczolaka [84]. W obrębie błony śluzowej jelita cienkiego i grubego mogą występować teleangiektazje, stanowiące źródło krwawienia z przewodu pokarmowego prowadzącego do niedokrwistości.

Kolejnym powikłaniem twardziny układowej jest zespół złego trawienia i wchłaniania. Przejawia się biegunką, bólami brzucha, wzdęciami oraz zmniejszeniem masy ciała i prowadzi do szeregu następstw niedoborów substancji odżywczych i witamin. Twardzina układowa może współistnieć z pierwotną żółciową marskością wątroby.

Wg konsensusu Scleroderma Study Group z 2014 r. objawy wynikające z zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu twardziny układowej, występują z następującą częstością [102]:

- ból brzucha i wzdęcia u ok. 50%,
- utrata masy ciała i problemy żywieniowe u ok. 18%,
- biegunka u ok. 50%,
- niemożność utrzymania stolca 50-70%,
- zaparcia 20-50%.

1.2.5.2. Współwystępowanie twardziny układowej i celiakii

Występuje podobieństwo objawów celiakii i wynikających z zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu twardziny układowej. Zespół niedoborowy w wyniku złego wchłaniania może objawiać się w obu tych chorobach prowadząc do niedokrwistości, osteoporozy, osteomalacji, ataksji i neuropatii obwodowej (spowodowanej niedoborami witamin z grupy B) oraz do niedożywienia ilościowego: niedowagi, sarkopenii i wyniszczenia organizmu. Współistnienie utajonej celiakii u chorych na twardzinę układową stanowi istotny problem kliniczny i rokowniczy. Badania tego tematu wykazały rozbieżności; od niewykrywania przypadków celiakii wśród chorych na twardzinę przez Lindsay Forbess i wsp. oraz Nikola Bizzaro i wsp. do wykazania istotnie zwiększonej częstości jej występowania (8%) przez Edoardo Rosato i wsp. (tabela7) [76][103][104].

Tabela 7. Występowanie celiakii u chorych na TU na podstawie wybranych badań

Choroba reumatyczna	Częstość występowania celiakii potwierdzonej lub podejrzewananej %	Dane źródłowe/rok publikacji	Grupa badana N	Badania serologiczne	Wykonana biopsja dwunastnicy
Twardzina układowa	8	Rosato[103]/2009	50	TG, EMA	tak
	7	Luft[77]/2003	30	TG, EMA	nie
	0	Forbess[104]/2013	72	TG, EMA, DPG	tak
	0	Bizzaro[76]/2003	ND	TG, EMA	tak
	4,8	Caio[78]/2018	42	TG, EMA, DPG	nie
	1,3	Bartoloni[89]/2019	524	TG, EMA	tak

N–liczba badanych, EMA–p/c p/emdomyzjum, TG–p/c p/ transglutaminazie tkankowej, DPG–p/c p/ deaminowanym peptydom gliadyny, HLA–HLA DQ2/DQ8

Z drugiej strony przeprowadzone nieliczne badania, nad występowaniem twardziny wśród chorych na celiakię wykazują jej zwiększoną częstość (0,6%) w stosunku do populacji ogólnej (0,02%) [95].

1.2.6. Spondyloartropatie zapalne

Spondyloartropatie zapalne to nazwa grupy przewlekłych chorób o podłożu immunologicznym charakteryzujących się występowaniem zmian zapalnych w zakresie kręgosłupa, stawów krzyżowo- biodrowych, stawów obwodowych i przyczepów ścięgnistych (enthesitis) oraz objawami pozastawowymi. Oprócz podobieństwa obrazu klinicznego cechuje je związek z antygenem HLA B27. Obecność HLA B27 u chorych z zapalnym bólem krzyża zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania SpZ. Występują w populacji ogólnej z częstością ocenianą na 0,2–1,6%, a wśród dorosłych szacowaną na 0,9-1,4%, częściej chorują mężczyźni [105][106]. Schorzenia te określane są jako seronegatywne z uwagi na niewystępowanie czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi chorych [107]. Do spondyloartropatii zapalnych zaliczane są według Europejskiej Grupy Badawczej ds. Spondyloartropatii (*ang. European Spondyloarthritis Study Group, EESG*) z 1991 r.: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszcycowe zapalenie stawów (ŁZS), spondyloartropatia związana z nieswoistym zapaleniem jelit, reaktywne zapalenie stawów i spondyloartropatia nieodróżniona. Na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych ASAS (*ang. Assessment in Spondyloarthritis International Society*) z 2009 r. dokonano podziału na postać osiową i obwodową oraz wyróżniono spondyloartropatię nieradiograficzną (nrSpZ) [107]. Jest to jednostka chorobowa rozpoznawana u chorych na dominującą postać osiową w stadium, gdy nie występują jeszcze zmian radiograficzne typowe dla ZZSK. Do najczęściej występujących SpZ w praktyce klinicznej należą ZZSK (0,5–1,3%) i ŁZS (0,05–0,3%) [108][109].

W przebiegu SpZ mogą występować zmiany pozastawowe: enthesitis, zapalenie palców (daktylitis), oraz objawy ze strony innych narządów i układów w tym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie spojówek oraz zapalenie aorty, niedomykalność zastawki mitralnej i/lub aortalnej, bloki przewodnictwa przedsionkowo-komorowego czy odnóg pęczka Hisa oraz uczucie zmęczenia [110]. ŁZS dodatkowo może towarzyszyć łuszczyca skóry i/lub paznokci.

Dokładny patomechanizm spondyloartropatii pozostaje niejasny, ale badania wskazują na wzajemne zależności pomiędzy genomem, mikrobiomem jelit i układem immunologicznym. Czynniki takie jak predyspozycja genetyczna, dysbioza jelit i zmiana przepuszczalności bariery jelitowej, zakażenia oraz dieta wywołują kaskadę odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do rozwoju SpZ [111].

1.2.6.1. Objawy z przewodu pokarmowego w przebiegu SpZ

Zmiany zapalne jelit są wykazywane w badaniu histopatologicznym u 30–60% chorych na spondyloartropatie zapalne, a subkliniczne zapalenie dotyczy nawet do 2/3 przypadków [112]. Związane są nie tylko z przebiegiem SpZ, ale także spowodowane stosowanymi w leczeniu SpZ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Zmiany zapalne jelit mogą mieć charakter ostry lub przewlekły. Ostre zapalenie jelit najczęściej związane jest z reaktywnym zapaleniem stawów, zwłaszcza spowodowanym zakażeniem przewodu pokarmowego przez: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* i przejawiają się biegunką. Zmiany przewlekłe są trudne do odróżnienia od tych w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, powodują bóle brzucha, spadek masy ciała i biegunkę. Zaobserwowano związek pomiędzy SpZ a nieswoistymi zapaleniami jelit (NZJ) W populacji amerykańskiej zbadano korelacje pomiędzy ŁZS a chorobami układu pokarmowego i metodą regresji wieloczynnikowej wykazano powiązania pomiędzy ŁZS a NZJ. W przypadku ŁZS i choroby Leśniowskiego–Crohna, iloraz szans (OR) wynosił 1,95; (95% CI: 1,7–2,2), a dla ŁZS i WZJG: OR = 2,66; (95% CI: 2,4–2,9) [113]. Również badacze izraelscy stwierdzili związek pomiędzy ŁZS a chorobą Leśniowskiego–Crohna, OR wynosił 2,2; (95% CI: 1,6–3,0) a dla WZJG OR = 1,9; (95% CI: 1,2–3,0) [114]. Podobieństwa między tymi chorobami dotyczą również zaburzeń układu immunologicznego [111].

1.2.6.2. Współwystępowanie spondyloartropatii zapalnych i celiakii

W piśmiennictwie opublikowane są nieliczne badania dotyczące występowania celiakii wśród chorych na spondyloartropatie zapalne, a ich wyniki są rozbieżne. Oceniana w badaniach częstość występowania celiakii wśród chorych na SpZ waha się od 0 do 4% co przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Powiązania pomiędzy celiakią a SpZ na podstawie wybranych badań.

Choroba reumatyczna	Częstość występowania celiakii potwierdzonej lub podejrzewanej %	Dane źródłowe/rok publikacji	Grupa badana N	Badania serologiczne	Wykonana biopsja dwunastnicy
ZZSK	2,3	Riente[115] /2004	43	TG	nie
ŁZS	4	Riente[115] /2004	75	TG	nie
ŁZS	0	Coaccioli[116] /2010	27	TG,EMA	nie
SpZ	3,3	Togrol[117] /2009	30	AGA,EMA	tak
SpZ	1,3	Kallikorm[118] /2000	74	AGA,EMA HLA	tak

N–liczba badanych, EMA–p/c p/emdomyzjum, TG–p/c p/ transglutaminazie tkankowej, DPG–p/c p/deaminowanym peptydom gliadyny, HLA–HLA DQ2/DQ8

W badaniu amerykańskim wykazano związek pomiędzy ŁZS a celiakią wyrażony ilorazem szans (OR) wynoszącym 2,63; (95% CI: 2,1–3,2), $p < 0,001$ Odmienny wynik uzyskano w badaniu izraelskim obejmującym 3161 chorych na ŁZS, w którym nie stwierdzono istotnego powiązania ŁZS z celiakią [114].

1.3. Występowanie zmęczenia w celiakii i chorobach reumatycznych oraz wizualna analogowa skala (VAS) jako narzędzie pomiarowe do oceny nasilenia objawu.

Etiologia zmęczenia jest prawdopodobnie wieloczynnikowa. Coraz więcej dowodów wskazuje na związek (dwukierunkową sygnalizację) pomiędzy układem immunologicznym i mózgiem, odgrywający rolę w rozwoju przewlekłego zmęczenia [119]. Występowanie zmęczenia i jego nasilenie wpływa na jakość życia chorych i jest uważane za istotny wskaźnik stanu zdrowia [120]. Przewlekłe zmęczenie stanowi znaczący problem dla chorych na choroby reumatyczne. Często występuje (41–59%) w przebiegu RZS, TRU, TU, PZS, ŁZS i SpZ (tabela 9) [121]. Współistnienie więcej niż jednej choroby reumatycznej u badanych chorych, związane było ze zwiększoną częstością (59%) występowania nasilonego zmęczenia (określonego jako ≤ 35 punktów wg kwestionariusza-SF36). W przypadkach chorych na jedną chorobę reumatyczną występowanie zmęczenia wahało się w zakresie min. 41% (w RZS) do max. 57% (w PZS i ŁZS).

Tabela 9. Występowanie nasilonego zmęczenia (określonego jako ≤ 35 punktów wg -SF36) w wybranych chorobach reumatycznych na podstawie międzynarodowego badania Cecile Overman i wsp. [121]

Choroba reumatyczna	N	Częstość występowania nasilonego zmęczenia
RZS	542	41%
TRU	530	52%
TU	77	48%
PZS	230	57%
ZZSK	457	45%
ŁZS	118	57%
Zespoły nakładania chorób reumatycznych (z wykluczeniem fibromialgii)	540	59%

N– liczba badanych

Wśród osób diagnozowanych z powodu przewlekłego zmęczenia przeprowadzone badanie wykazało 3,3% (3/92) nowo rozpoznanych przypadków celiakii [122]. Również chorzy na celiakię uskarżają się na zmęczenie, a jego częstość waha się od 8 do 100% i wynosi średnio 52% [17]. W polskim badaniu przewlekłe zmęczenie było najczęstszym objawem, zgłaszanym przez 74,5% dorosłych chorych na celiakię (n=574) przy ustalaniu rozpoznania [14]. Stwierdzono, że u niektórych chorych może być to jedyny objaw celiakii. Występowanie przewlekłego zmęczenia jest jednym ze wskazań do przeprowadzenia diagnostyki serologicznej, w kierunku celiakii wg zaleceń europejskich (ESsCD 2019) i amerykańskich (AGA uaktualnienie 2019) [11][13].

Wśród metod oceny zmęczenia wymieniane są: skala MAF (*ang. Multi-Dimensional Assessment of Fatigue*), BFI (*ang. Brief Fatigue Inventory*) SF-36 (*ang. Medical Outcomes Study Short Form 36*) oraz wizualna skala analogowa (VAS - *ang. Visual Analogue Scale*). W badaniach dotyczących występowania zmęczenia u chorych na celiakię stosowano VAS [123]. VAS jest narzędziem prostym do zastosowania i nieczasochłonnym, w przeciwieństwie do kwestionariuszy wymagających odpowiedzi na liczne pytania. Badania porównawcze potwierdziły, że jest to metoda wiarygodna i odpowiednia do stosowania w codziennej praktyce klinicznej [124]. Za istotną klinicznie uznano wartość VAS zmęczenia co najmniej 50 mm [125]. Zbadana średnia wartość VAS zmęczenia wśród chorych na celiakię wynosiła 59 mm i była wyższa w porównaniu do populacji zdrowej, gdzie średnia VAS wynosiła 39 mm [17]. W badaniach chorych na nowo rozpoznaną celiakię, jeszcze przed zastosowaniem leczenia dietą bezglutenową, średnia wartość VAS zmęczenia była większa i wahała się od 57 mm do 79 mm (średnio 66 mm). Leczenie dietą bezglutenową było związane z mniejszą średnią wartością VAS zmęczenia (51 mm).

W badaniu oceniającym zmęczenie wśród chorych na choroby reumatyczne średni VAS zmęczenia przedstawiał się następująco: RZS (n= 92) 56,7 mm ± 32; TRU (n=21) 61 mm ± 29; ŁZS (n=27) 45,3 mm ± 30; SpZ (n=24) 57,2 mm ± 26 [126].

Współwystępowanie chorób reumatycznych i celiakii może być związane z nasilonym odczuwaniem przewlekłego zmęczenia przez chorych.

1.4. Diagnozowanie celiakii

1.4.1. Metody diagnozowania celiakii

Rozpoznawanie choroby trzewnej u dorosłych oparte jest na trzech filarach: obrazie klinicznym, badaniach serologicznych i histopatologicznych, a dodatkowym wsparciem są badania genetyczne. Kluczowe znaczenie dla ustalenia rozpoznania jest przeprowadzanie badań diagnostycznych w trakcie spożywania diety bez ograniczenia glutenu, ponieważ zarówno serologiczne jak i histologiczne zmiany są odwracalne pod wpływem diety wykluczającej gluten. Wyniki badań serologicznych i histopatologicznych są wiarygodne, gdy dieta zawierająca 10 g glutenu dziennie jest stosowana przez okres co najmniej 2–8 tygodni przed badaniem. Wybór właściwego testu serologicznego uzależniony jest od poziomu IgA. U chorych bez niedoboru IgA całkowitego preferowanym testem diagnostycznym jest oznaczenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej klasy IgA (TG IgA), które cechuje wysoka czułość 98% (78–100%) oraz swoistość 98% (90–100%) [2][11][66][68]. Uzyskanie dodatniego wyniku TG u dorosłych jest wskazaniem do przeprowadzenia biopsji dwunastnicy. Wykazanie w badaniu histopatologicznym zmian wg klasyfikacji Marsha II lub III potwierdza rozpoznanie celiakii.

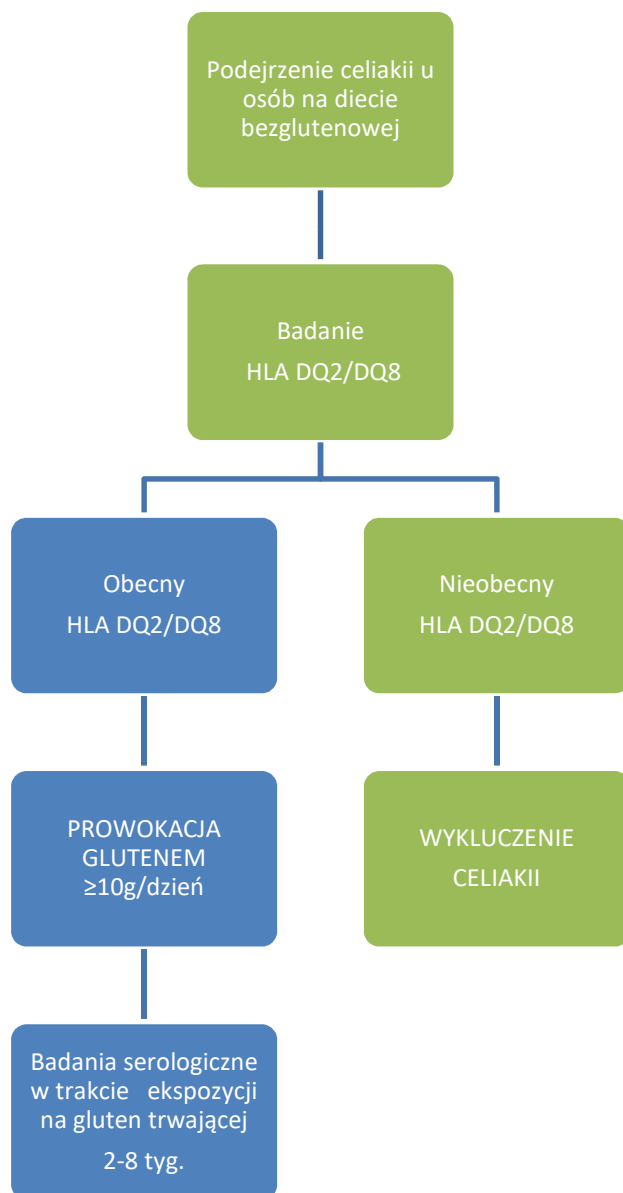
W przypadku dzieci postępowanie diagnostyczne zależy od uzyskanej wartości stężenia TG IgA. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Dziecięcej Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia (ESPGHAN) stwierdzenie: stężenia TG IgA co najmniej 10x powyżej górnej granicy normy (GGN) oraz obecności przeciwciał endomyszjalnych IgA (EMA IgA) wykazanych w kolejnej próbkce krwi jest wystarczające do rozpoznania celiakii bez wykonywania biopsji dwunastnicy i według rewizji zaleceń dokonanej w 2020 r. w tej sytuacji nie są wymagane badania HLA DQ2/DQ8 [12]. Wg zaleceń ESPGHAN z 2020 r. pozytywny wynik badania histopatologicznego dwunastnicy nie jest niezbędnym warunkiem do rozpoznania celiakii wśród tej grupy dzieci.

Odmienne postępowanie dotyczy chorych z wykazaniem niedoborem IgA całkowitego, u których zalecane jest wykonanie badania TG IgG i/ lub DPG IgG [11][12][66]. Uzyskanie wyniku dodatniego TG IgG i/lub DPG IgG niezależnie od jego wartości, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, jest wskazaniem do wykonania biopsji dwunastnicy.

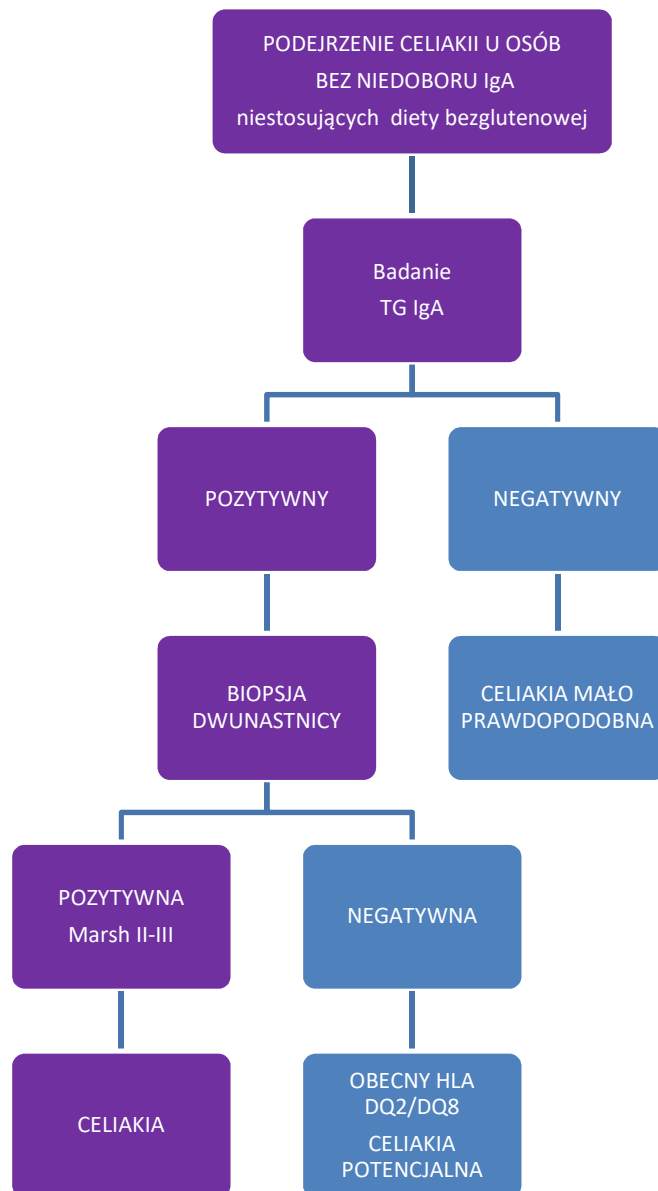
Wśród dorosłych decydujące znaczenie w ustaleniu rozpoznania celiakii ma wynik badania histopatologicznego wykazujący obraz zmian w jelicie typu Marsh III lub II i uzyskany u chorych seropozytywnych TG. Występowanie zmian o typie Marsh I lub brak zmian wraz ze współistnieniem dodatniego wyniku badania serologicznego wskazuje na postać potencjalną celiakii. Postać potencjalna celiakii może być rozpoznana u chorych seropozytywnych, u których stwierdzono obecność HLA DQ2/DQ8 [1][12].

Zalecenia ESsCD 2019 rekomendują przeprowadzenie biopsji dwunastnicy u chorych objawowych, wysoce podejrzanych o celiakię, nawet w przypadku nieobecności markerów serologicznych celiakii [11]. Jednak pozytywny wynik biopsji uzyskany u chorych seronegatywnych nie decyduje o rozpoznaniu. Wymaga dalszej weryfikacji i diagnostyki różnicowej, ponieważ zanik kosmków występuje nie tylko w chorobie trzewnej. Wykazana nieobecność HLA DQ2/DQ8 praktycznie wyklucza rozpoznanie celiakii. Poprawa w kontrolnym badaniu histopatologicznym po zastosowanej diecie bezglutenowej przemawia za jej rozpoznaniem.

W przypadku chorych stosujących dietę bezglutenową przed ustaleniem rozpoznania celiakii wyniki badań diagnostycznych zarówno serologicznych, jak i histopatologicznych są niemiernodajne. W takiej sytuacji wytyczne ESSCD 2019 zalecają wykonanie testów genetycznych HLA DQ2/DQ8. Wynik negatywny wyklucza możliwość wystąpienia celiakii i niepotrzebna jest dalsza diagnostyka. W przypadku obecności HLA DQ2/DQ8 w celu potwierdzenia występowania choroby trzewnej u tych pacjentów, zaleca się powrót do spożywania produktów zawierających gluten w ilości co najmniej 10 g dziennie. Dalsze badania diagnostyczne powinny być przeprowadzone w trakcie diety zawierającej gluten, trwającej nieprzerwanie przez 2–8 tygodni. Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia celiakii u osób stosujących dietę bezglutenową przedstawiono na rycinie 1, a u niestosujących diety bezglutenowej i bez niedoboru IgA na rycinie 2 [11][13].



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia celiakii u chorych stosujących dietę bezglutenową na podstawie Amerykańskiego Towarzystwa Gastrologicznego z 2019 r. [13]



Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostycznego u dorosłego chorego w trakcie diety bez ograniczenia glutenu na podstawie zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Gastrologicznego z 2019 r. i ESsCD 2019 [11][13]

1.4.2. Wskazania do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku celiakii

Celiakia może przejawiać się na wiele sposobów, z uwagi na różnorodność występujących w jej przebiegu objawów. Według rekomendacji ESsCD 2019 u dorosłych diagnostyka w kierunku choroby trzewnej zalecana jest w przypadku: biegunki z objawami zespołu złego wchłaniania, chorych na cukrzycę typu 1 oraz osób posiadających krewnych pierwszego stopnia chorych na celiakię. U dzieci podejrzenie celiakii wzbudzają dodatkowo: niskorosłość i zaburzenia rozwoju, opóźnione

dojrzewanie płciowe, brak miesiączki, słaby apetyt, bóle i wzdęcia brzucha, zaparcia, powtarzające się złamania, nadwrażliwość i przewlekłe zmęczenie, zaburzenia nastroju i senność [12]. Wśród dzieci wg ESPGHAN do grupy ryzyka wystąpienia celiakii zaliczani są: krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię, chorzy na choroby autoimmunizacyjne takie jak; cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby ponadto chorzy na niedobór IgA, zespół Downa, zespół Turnera, zespół Williama i w takich przypadkach zalecane jest wykonanie badań przesiewowych [12].

W zaleceniach ESsCD 2019 [11] dotyczących dorosłych wyszczególniono następujące liczne wskazania do badań serologicznych w kierunku celiakii, takie jak:

1. przewlekłe objawy żołądkowo-jelitowe u chorych na choroby autoimmunologiczne,
2. zespół jelita drażliwego,
3. zwiększona aktywność transaminaz o nieustalonej przyczynie,
4. mikroskopowe zapalenie jelita grubego,
5. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto, choroba Graves-Basedow);
6. osteoporoza/osteopenia,
7. niewyjaśniona ataksja lub polineuropatia obwodowa,
8. nawracające afty jamy ustnej,
9. defekty szkliwa zębów,
10. bezpłodność, nawracające poronienia, opóźnienie miesiączkowania, wczesna menopauza;
11. zespół przewlekłego zmęczenia;
12. ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki o nieustalonej etiologii pomimo przeprowadzonej diagnostyki,
13. padaczka o nieustalonej etiologii,
14. bóle głowy, zaburzenia nastroju, deficyty uwagi i poznawcze;
15. hiposplenizm lub czynnościowa asplenia,
16. łuszczyca lub inne niż choroba Durhinga zmiany skórne,
17. zespół Downa i zespół Turnera,
18. hemosyderoza płuc,
19. nefropatia IgA.

W wymienionych powyżej przypadkach wg ESsCD 2019 uzyskanie pozytywnego wyniku badania przeciwciał TG jest wskazaniem do przeprowadzenia biopsji jelita cienkiego.

Wykonanie biopsji jest według ESsCD 2019 zalecane także w przypadkach seronegatywnych TG u chorych objawowych, w celu ustalenia przyczyny występujących dolegliwości takich, jak:

- przewlekła biegunka bez domieszki krwi,
- biegunka z objawami zespołu złego wchłaniania, szczególnie z utratą masy ciała;
- niedokrwistość z niedoboru żelaza, po wykluczeniu innych przyczyn;
- objawy żołądkowo-jelitowe u osób obciążonych celiakią w rodzinie,
- niskorosłość u dzieci,
- opryszczkowe zapalenie skóry potwierdzone wynikiem biopsji,
- wynik badania endoskopii kapsułkowej sugerujący zaniki kosmków,
- zwiększenie ilości stolca u pacjentów z ileo- lub kolostomią, o niewyjaśnionej przyczynie.

1.5. Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych

Chorzy na pojedyncze choroby autoimmunologiczne mają zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnych schorzeń autoimmunologicznych [127][128]. Około 25% chorych na choroby autoimmunologiczne (ChA) wykazuje taką tendencję [129]. Występowanie co najmniej dwóch ChA u jednego chorego określane jest jako poliautoimmunizacja. Współwystępowanie co najmniej trzech ChA nazywane jest zespołem multiautoimmunologicznym (MAS–*ang. multiple autoimmune syndrome*) [129].

W dotychczasowych badaniach wykazano zwiększone występowanie ChA wśród chorych na celiakię (tabela 10) [95][130]. W badaniach Stefano Bibbo i wsp. wśród dorosłych chorych na celiakię u 64,7% nie stwierdzono współistnienia ChA [130]. W grupie badanej częściej występowały ChA niż w grupie kontrolnej (35,3% vs 15,2%) [130].

Tabela 10. Występowanie wybranych chorób autoimmunologicznych wśród pacjentów z celiakią

Choroba autoimmunologiczna	Występowanie wśród chorych na celiakię %	Dane źródłowe
Cukrzyca typu 1	2,7	S. Bibbo i wsp.[130]
	5,4	P. Collin i wsp.[95]
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	26,3	Bibbo i wsp.
	5,4	Collin i wsp.
Choroba Addisona	0,6	Collin i wsp.
Łuszczyca	4,3	Bibbo i wsp.
	2	Collin i wsp.
Choroba Gravesa-Basedowa	2,0	Bibbo i wsp.
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1,2	Bibbo i wsp.
Choroba Leśniowskiego-Crohna	1,2	Bibbo i wsp.
Pierwotne zapalenie dróg żółciowych	0,4	Bibbo i wsp.
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	0,4	Bibbo i wsp.
Sarkoidoza	1,5	Bibbo i wsp.

Występowanie UChTŁ wśród chorych na celiakię wykazano u 7,2% w populacji fińskiej, 3,6% w populacji szwedzkiej, 1,8–6,1% w angielskiej i 2,2 % we włoskiej [95]. Częstość występowania poszczególnych chorób reumatycznych u chorujących na celiakię jest zmienna w zależności od schorzenia i wynosi odpowiednio: PZS 2,4–3,3%; TRU 0,3–0,4%; TU 0,6–0,8%; RZS 0,4–1,8%; ZZSK 0,3–0,4%.

Natomiast analizując występowanie celiakii u chorych na wybrane ChA zaobserwowano, że rozpoznanie celiakii wśród nich jest częstsze niż w populacji ogólnej. Knut Lundin i wsp. szacują występowanie celiakii na 3–6% wśród chorych na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [131]. U około 15% chorych na cukrzycę typu 1 wykazano współwystępowanie celiakii. W badaniach przeprowadzonych wśród dzieci

i młodzieży z cukrzycą typu 1, celiakię wykryto u 2,2–15,1%, czyli około 20-krotnie częściej niż w populacji bez cukrzycy, natomiast wśród dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 celiakia występuje u 6,8–13,8% [132]. W wyniku tych badań, uznano chorych na cukrzycę typu 1 za grupę ryzyka wystąpienia celiakii, w której wskazane jest wykonywanie badań przesiewowych w jej kierunku [11].

Badania przeprowadzone wśród chorych na autoimmunologiczne choroby reumatyczne wykazały występowanie poliautoimmunizacji u 32,6–52% chorych na PZS, u 33–45% chorych na TRU, u 25,7% chorych na TU i u 13–32,3% chorych na RZS [133].

Przyczyny związków pomiędzy tymi chorobami są różne: wspólna predyspozycja genetyczna (np. celiakii i cukrzycy typu 1), podobne czynniki środowiskowe, utrata bariery jelitowej w wyniku osłabienia połączeń międzykomórkowych i zwiększenia przepuszczalności jelit dla antygenów. Powiązania pomiędzy wybranymi ChA a układem HLA, mogące wpływać na związki między chorobami przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Powiązania pomiędzy wybranymi chorobami autoimmunologicznymi a układem HLA [134]

Choroba	Antygen HLA
Celiakia	DQ2/DQ8
Choroba Hashimoto	DR11
Choroba Gravesa- Basedowa	DR3
Toczeń rumieniowaty układowy	DR3
Cukrzyca typu 1	DR3
Choroba Addisona	DR3
Zapalenie wątroby	B8
Miastenia	B8
Reumatoidalne zapalenie stawów	DR4

HLA (*ang. human leukocyte antigens*)– ludzkie antygeny leukocytarne

Przypadki MAS były opisywane w literaturze np. współistnienie celiakii, choroby Hashimoto i toczenia rumieniowatego [135]. Współwystępowanie TRU, TU, zespołu suchości, pierwotnej marskości żółciowej i łuszczycy oraz wtórnego zespołu antyfosfolipidowego opisały Ewa Wielosz i Maria Majdan [136].

Występowanie u chorego jednej choroby autoimmunologicznej jest wskazaniem do zachowania czujności i obserwacji w kierunku rozwoju kolejnych. Poznanie zależności i częstszego współwystępowanie ChA dostarcza wskazówek przydatnych do zachowania czujności i rozpoznawania niezdiagnozowanych wcześniej przypadków zwłaszcza skąpoobjawowych.

1.6. Leczenie celiakii

Leczenie celiakii polega na przewlekłym stosowaniu ścisłej diety bezglutenowej. Wymaga to znajomości produktów zawierających gluten, które należy wykluczyć z diety. Leczenie dietą bezglutenową przynosi poprawę: łagodzenie objawów i zmian histologicznych oraz redukuje wytwarzanie przeciwciał. Wpływa również na choroby towarzyszące. W cukrzycy typu 1 współistniejącej z celiakią dieta bezglutenowa umożliwia lepszą kontrolę cukrzycy i zmniejsza ryzyko wystąpienia nefropatii cukrzycowej [137]. Badanie P. Collina i wsp. wykazało skuteczność diety bezglutenowej, u 90% chorych ściśle jej przestrzegających po 6–12 miesiącach leczenia polegającą na ustąpieniu zmian w badaniu histopatologicznym [95]. Kolejne spożycie glutenu powoduje nawrót aktywności choroby.

Zastosowanie leczenia dietą bezglutenową poprawia ogólny przebieg kliniczny celiakii i zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań.

2. ZAŁOŻENIA I CEL BADAŃ

Celiakia należy do kręgu chorób autoimmunologicznych. Występuje z częstością średnią 1% ogółu populacji. Obecnie jest coraz częściej rozpoznawana u dorosłych. Oprócz objawów celiakii dotyczących przewodu pokarmowego, takich jak: biegunka z zaburzeniami wchłaniania, bóle brzucha, wzdęcia i zaparcia w przebiegu choroby mogą występować manifestacje pozajelitowe. Wśród nich wymieniane są: dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, aftowe zapalenie jamy ustnej, defekty szkliwa, niewyjaśniona niepłodność, zaburzenia neurologiczne, zmiany skórne, niedokrwistość oraz zmęczenie. Podobieństwo pozajelitowych manifestacji celiakii i objawów zapalnych chorób reumatycznych powoduje, że ich pojawienie się u osób z chorobą reumatyczną, nie nasuwa podejrzania współistnienia choroby trzewnej. Dolegliwości utrzymujące się, pomimo leczenia choroby reumatycznej, mogą być skutkiem utajonej choroby trzewnej. Maskowanie objawów sprawia, że diagnostyka w kierunku celiakii może być opóźniona lub pominięta.

Nieleczona celiakia powoduje różnorodne powikłania: niedobory żywieniowe, witaminowe, zaburzenia mineralizacji kości i wyniszczenie organizmu; zwiększa również ryzyko wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego.

W literaturze istnieją doniesienia, że wystąpienie jednej choroby autoimmunologicznej zwiększa ryzyko rozwoju kolejnej. Dlatego chorzy na autoimmunologiczne choroby reumatyczne mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnej choroby autoimmunologicznej w tym również celiakii.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań oceniających częstość występowania celiakii w populacji polskiej wśród osób dorosłych z chorobami reumatycznymi, takimi jak: układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne. Wyniki dotychczasowo opublikowanych prac skłaniają do zastanowienia nad zagadnieniem: czy częstość występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne przewyższa częstość w populacji ogólnej? Badania przesiewowe w kierunku celiakii nie są zalecane [11]. Wskazane jest aktywne poszukiwanie objawów celiakii i na tej podstawie kwalifikowanie chorych do badań diagnostycznych. Czy takie postępowanie przyczyni się do zwiększonego wykrywania choroby trzewnej wśród chorych na choroby reumatyczne? A tym samym zoptymalizuje leczenie, poprawi jakość życia chorych i zmniejszy ryzyko wystąpienia

powikłań. Nie zostały jeszcze precyzyjnie określone kryteria kliniczne wyznaczające chorych, u których należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku celiakii. Stąd celowe są badania poszukujące czynników predykcyjnych.

CEL BADAŃ:

1. Ocena częstości występowania celiakii u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.
2. Ocena częstości występowania objawów mogących sugerować celiakię u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.
3. Zwiększenie wykrywalności celiakii.
4. Ustalenie czynników ryzyka występowania celiakii.
5. Ocena częstości współwystępowania kilku chorób autoimmunologicznych.

3. MATERIAŁY I METODY BADAŃ

3.1. Zagadnienie etyczne

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu nr KB-43/2019 z dnia 21.01.2019.

Uczestnicy badania zostali szczegółowo poinformowani o celu i przebiegu badania. Otrzymali pisemną informację odnośnie badania. Wszyscy mieli czas na zastanowienie i możliwość zadawania pytań odnośnie badania. W badaniu uczestniczyły osoby, które wyraziły dobrowolną, świadomą, pisemną zgodę na udział.

Część wyników badań laboratoryjnych wykorzystanych w pracy uzyskano w ramach rutynowego postępowania diagnostycznego, w trakcie hospitalizacji chorych lub ich kontroli w poradniach specjalistycznych.

3.2. Grupa badana i grupa kontrolna

Badaniem objęto 285 osób dorosłych podzielonych na grupę badaną (B) i kontrolną (K). Grupę badaną stanowili chorzy (n = 214), pacjenci Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz Poradni Przyklinicznych w latach 2019-2021 z ustalonym rozpoznaniem jednej z wymienionych chorób: reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), toczenia rumieniowatego układowego (TRU), pierwotnego zespołu suchości (PZS), twardziny układowej (TU), zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszcycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz spondyloartropatii zapalnej nieradiograficznej (nrSpZ). Wszyscy chorzy objęci badaniem mieli ukończony 18 r.ż. oraz spełniali odpowiednie kryteria: dla RZS kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR (*ang. American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism*) z 2010 r., dla TRU kryteria klasyfikacyjne wg SLICC (*ang. Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) z 2012 r., i/lub EULAR/ACR z 2019 r., dla twardziny układowej wg ACR/EULAR z 2013 r., dla PZS wg ACR/EULAR z 2016 r., dla ŁZS kryteria klasyfikacyjne CASPAR (*ang. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) z 2006 r., dla spondyloartropatii nieradiograficznej wg ASAS (*ang. Assesment in Spondyloarthritis International Society*) z 2010 r., dla ZZSK kryteria nowojorskie z 1984 r. [109][138][139][140][141][142].

Grupę kontrolną stanowiło 71 dorosłych ochotników, mieszkańców Dolnego Śląska, którzy byli dobierani odpowiednio do grupy badanej pod względem wieku i płci. Kryterium wykluczającym udział w grupie kontrolnej było rozpoznanie choroby reumatycznej takiej jak: RZS, TRU, PZS, TU, ZZSK, ŁZS i spondyloartropatii zapalnej nieradiograficznej oraz wiek poniżej 18 r.ż.

Do grupy K należało: 47 kobiet (66,2%) o średniej wieku 49 lat \pm 15,6 w przedziale 22–81 lat oraz 24 mężczyzn (33,8%) o średniej wieku 49,5 lat \pm 15,2 (18–77 lat). W grupie B było 142 (66,4%) kobiet o średniej wieku 53 lat \pm 14 (19–81 lat) oraz 72 (33,6%) mężczyzn o średniej wieku 46 lat \pm 14,6 (19–75 lat).

Charakterystyka grupy badanej w zależności od rozpoznania poszczególnych chorób reumatycznych z uwzględnieniem podziału wg. płci chorych została przedstawiona w tabeli 12. W badanym materiale najczęściej występującym schorzeniem było RZS (28,5%), a najrzadziej spondyloartropatia nieradiograficzna (8,4%). Udział procentowy pozostałych 5 chorób mieścił się w zakresie 10–15%. Przewaga kobiet (92%) w PZS czy mężczyzn (75%) w ZZSK wynikała ze specyfiki chorób.

Tabela 12. Charakterystyka grupy badanej w zależności od rozpoznania poszczególnych chorób reumatycznych z uwzględnieniem podziału wg. płci chorych

Choroba reumatyczna	Ogółem N = 214	Kobiety N = 142	Mężczyźni N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
RZS	61 (28,5)	48 (78,7)	13 (21,3)
TRU	32 (15,0)	26 (81,2)	6 (18,8)
TU	22 (10,3)	17 (77,3)	5 (22,7)
PZS	27 (12,6)	25 (92,6)	2 (7,4)
ZZSK	28 (13,1)	7 (25,0)	21 (75,0)
ŁZS	26 (12,1)	10 (38,5)	16 (61,5)
nrSpZ	18 (8,4)	9 (50,0)	9 (50,0)

Na podstawie ustalonego rozpoznania w grupie B wyodrębniono 3 podgrupy:

1. podgrupa RZS obejmująca chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (n = 61),
2. podgrupa UChTŁ składająca się z osób chorych na: PZS / TRU / TU (n = 81),
3. podgrupa SpZ zawierająca chorych na: ZZSK/ ŁZS / nrSpZ (n=72).

3.3. Dane ankietowe

Wszyscy uczestnicy z grup B i K zostali poproszeni o wypełnienie ankiety opracowanej na potrzeby badania i dostarczającej informacji odnośnie następujących danych:

1. płci, roku urodzenia,
2. wzrostu i masy ciała,
3. statusu palenia papierosów (palący, niepalący),
4. rozpoznania choroby reumatycznej i roku rozpoznania,
5. ustalonego rozpoznania celiakii przed rozpoczęciem badania i roku jej rozpoznania,
6. stosowania diety bezglutenowej oraz innych ograniczeń dietetycznych,
7. wystąpienia ubytku masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy i liczby utraconych kilogramów,
8. występowania dolegliwości związanych z przewodem pokarmowym takich jak:
 - a. zaburzenia oddawania stolca,
 - i. luźne stolce i liczby wypróżnień /dzień
 - ii. zaparcia i liczby dni bez oddawania stolca
 - b. wzdęcia brzucha, z oceną nasilenia na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS),
 - c. bóle brzucha, z oceną nasilenia na podstawie VAS,
9. występowania uczucia przewlekłego zmęczenia, z oceną jego nasilenia na podstawie VAS,
10. występowania dolegliwości związanych z układem mięśniowo- szkieletowym takich jak:
 - a. ból stawów obwodowych,
 - b. ból mięśni,
 - c. ból kości długich,

- d. ból kręgosłupa,
11. występowania dolegliwości mogących wynikać z nierozpoznanej celiakii takich jak:
- a. opryszczkowe zapalenie skóry,
 - b. aftowe zapalenie jamy ustnej,
 - c. przebarwienia i utrata szkliwa (defekty szkliwa),
 - d. niewyjaśniona niepłodność (nieudane próby prokreacyjne o niewyjaśnionej etiologii),
 - e. zaburzeń neurologicznych (padaczka, polineuropatia) o nieznanym przyczynie,
12. współwystępowania schorzeń autoimmunologicznych i/lub zwiększających ryzyko wystąpienia celiakii takich jak:
- a. cukrzyca typu 1,
 - b. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy,
 - c. autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
 - d. choroba Addisona,
 - e. wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
 - f. choroba Leśniowskiego–Crohna,
 - g. sarkoidoza,
 - h. zespół Downa / zespół Turnera,
13. współwystępowania innych chorób mogących być przyczyną dolegliwości (bólów brzucha, wzdęć, zaburzeń oddawania stolca):
- a. zespołu jelita drażliwego,
 - b. choroby wrzodowej,
14. stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCH), GKS, NLPZ w grupie badanej.

W czasie wypełniania ankiety przez uczestników badania, badacz był dostępny i odpowiadał na pytania chorych związane z treścią ankiety.

3.4. Ocena nasilenia objawów zmęczenia, wzdęcia i bólu brzucha przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS)

W celu oceny nasilenia objawów wzdęć, bólów brzucha oraz zmęczenia zastosowano wizualną skalę analogową (VAS) – poziomą linię w zakresie od 0–100 mm, gdzie 0 mm odpowiada braku danego objawy a 100 mm jego maksymalnemu nasileniu. Badani zgłaszający występowanie powyższych dolegliwości, dokonali subiektywnej oceny objawu (występującego w ciągu poprzedzającego tygodnia), poprzez zaznaczenie pionowej kreski przecinającej linię poziomą skali, w punkcie odpowiadającym jego nasileniu.

Wynik VAS jest to liczba podana w milimetrach, uzyskana po przeprowadzeniu przez badacza pomiaru odległości, od początku skali do pionowej kreski zaznaczonej przez uczestnika badania. Wszystkie pomiary były dokonane przy użyciu tej samej linijki z podziałką milimetrową. Za istotny klinicznie uznano wynik VAS wynoszący co najmniej 50 mm.

3.5. Analiza stanu odżywienia grup badanej i kontrolnej

U wszystkich uczestników badania dokonano oceny stanu odżywienia wyliczając wskaźnik masy ciała (BMI - *ang. body mass index*) korzystając z wzoru:

$$BMI = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{\text{wzrost}^2 [m]}$$

Gdzie: masa ciała podana w kilogramach jest dzielona przez kwadrat wysokości podanej w metrach.

3.6. Analizy wyników badań laboratoryjnych

W grupie badanej dokonano analizy wyników badań laboratoryjnych, wykonywanych rutynowo (wynikających ze specyfiki choroby) w trakcie hospitalizacji lub porady w poradni specjalistycznej, takich jak: OB, CRP, morfologii krwi, aktywności aminotransferaz, stężenia białka całkowitego, cholesterolu, triglicerydów, IgA całkowitego, czynnika reumatoidalnego (RF), przeciwciał p/cyklicznym cytrulinowanym peptydom (ACPA), przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

W grupie badanej u chorych, podejrzanych o możliwość współistnienia nierozpoznanej wcześniej celiakii i zakwalifikowanych do badań serologicznych przeprowadzono, w ramach rutynowego postępowania w trakcie hospitalizacji, badanie metodą immunoenzymatyczną - ELISA (*ang. enzyme-linked immunosorbent assay*) przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej klasy IgA (TG IgA) (u chorych bez niedoboru IgA całkowitego) lub TG IgG (u chorych z niedoborem IgA całkowitego).

Interpretacja wyników przeciwciał p/ transglutaminazie tkankowej przedstawia się następująco:

- TG IgA ≥ 20 RU/ml – wynik pozytywny,
- TG IgA w zakresie 0–19,99 RU/ml – wynik negatywny,
- TG IgG $> 18,0$ AU/ml – wynik pozytywny,
- TG IgG w zakresie 12,0–18,0 AU/ml – wynik wątpliwy, a $< 12,0$ AU/ml – wynik negatywny.

3.7. Metoda diagnozowania celiakii w grupie badanej

Diagnostyka w kierunku celiakii została przeprowadzona tylko w grupie badanej. Do badania przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej nie kwalifikowano ani chorych na celiakię rozpoznaną wcześniej, ani stosujących dietę bezglutenową. Badanie serologiczne przeciwciał TG IgA lub TG IgG na podstawie zaleceń ESsCD z 2019 r. wykonano u pacjentów, u których występował czynnik ryzyka lub był obecny co najmniej jeden z wybranych objawów, sugerujących podejrzenie celiakii, wymienionych w tabeli 13. Obecność co najmniej jednego warunku była wskazaniem do przeprowadzenia badania przeciwciał TG.

Tabela 13. Czynniki ryzyka celiakii i objawy sugerujące podejrzenie celiakii warunkujące przeprowadzenie badania przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (TG) w grupie badanej

Lp.	Czynniki ryzyka i objawy sugerujące celiakię warunkujące w badaniu przeprowadzenie badania serologicznego - TG
1.	Obciążenie występowaniem celiakii u krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci)
2.	Współwystępowanie cukrzycy typu 1
3.	Rozpoznanie zespołu Downa lub zespołu Turnera

Lp.	Czynniki ryzyka i objawy sugerujące celiakię warunkujące w badaniu przeprowadzenie badania serologicznego - TG
4.	Występowanie opryszczkowego zapalenia skóry
5.	Niedowaga wyrażona indeksem masy ciała BMI poniżej 18,5 kg/m ²
6.	Utrata masy ciała o co najmniej 5 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy
7.	Występowanie luźnych stolców (powyżej 3 dziennie) w ciągu ostatnich 6 miesięcy
8.	Występowanie zaparć (powyżej 3 dni bez oddawania stolca) w ciągu ostatnich 6 miesięcy
9.	Wzdęcia brzucha o nasileniu wyrażonym w VAS co najmniej 50 mm
10.	Bóle brzucha o nasileniu wyrażonym w VAS co najmniej 50 mm
11.	Niedokrwistość o stężeniu hemoglobiny poniżej 10 g/dl
12.	Zmęczenie o nasileniu wyrażonym w VAS co najmniej 50 mm

Badanych zakwalifikowanych do diagnostyki w kierunku celiakii podzielono na dwie grupy w zależności od wyniku IgA: z niedoborem IgA całkowitego, bez niedoboru IgA całkowitego. U chorych bez niedoboru IgA przeprowadzono badanie TG IgA, natomiast u chorych z niedoborem IgA przeprowadzono badanie TG IgG.

Chorym, u których wykazano stężenie przeciwciał TG IgA lub TG IgG powyżej górnej granicy normy wyjaśniono znaczenie wyniku, jako markera serologicznego celiakii i zalecono dalszą rutynową diagnostykę gastrologiczną - badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją jelita cienkiego i oceną histopatologiczną wycinka wg skali Marsha.

W przypadku nieuzyskania wyniku biopsji stwierdzającego rozpoznanie celiakii u chorych seropozytywnych TG IgA lub TG IgG przeprowadzono badanie HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 celem sprawdzenia czy występuje genetyczna predyspozycja do rozwoju celiakii.

Stwierdzenie obecności HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 u chorych seropozytywnych TG było podstawą do rozpoznania postaci potencjalnej celiakii.

3.8. Badanie genetycznej predyspozycji do rozwoju celiakii

Badanie predyspozycji genetycznej HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 nie było wykonywane u wszystkich uczestników badania. Osoby wytypowane do badania genetycznego spełniały co najmniej jeden z ustalonych, zgodnie z zaleceniami ESsCD

2019 warunków wymienionych w tabeli 14. Przeprowadzenie badania było uwarunkowane wyrażeniem, przez uczestnika świadomej pisemnej zgody na badanie genetyczne.

Tabela 14. Czynniki warunkujące przeprowadzenie badania genetycznego HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 w grupie badanej

Lp.	Czynniki warunkujące przeprowadzenie badania genetycznego w grupie badanej
1	Rozpoznanie celiakii ustalone we wczesnym dzieciństwie bez badań serologicznych.
2	Występowanie celiakii w rodzinie o pierwszym stopniu pokrewieństwa.
3	Stosowanie diety bezglutenowej lub ograniczenia glutenu w diecie przez osobę bez wcześniejszego rozpoznania celiakii (mogące spowodować złagodzenie objawów oraz niewiarygodność badań diagnostycznych serologicznych i endoskopowych)
4	Obecność przeciwciał TG IgA lub TG IgG powyżej górnej granicy normy w przypadku niewykonania badania endoskopowego i histopatologicznego lub jego negatywnego wyniku

Od osób zakwalifikowanych do badania genetycznego, które wyraziły świadomą pisemną zgodę na badanie genetyczne, pobrano około 5ml krwi żyłnej do probówki z EDTA (*ang. ethylenediaminetetra acetic*, kwas etylenodiaminotetraoctowy).

Oznaczenie obecności alleli HLA DQ2.2/DQ2.5/DQ8 wykonano przy użyciu łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (*ang. Real-Time PCR*) z użyciem starterów i allelospecyficznych sond znakowanych fluorescencyjnie. Jako matrycy użyto genomu DNA izolowanego z krwi pobranej od badanego. Analizowano allele: HLA DQ2.2 (DQA1*02/DQB1*02), HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) i HLA DQ8 (DQA1*03/DQB1*03:02).

Badania zostały wykonane przez „Diagnostyka laboratoria medyczne sp. z oo” zgodnie z umową o współpracy z badaczem (nr 29481/9151341382/RPZ).

Chorych informowano o uzyskanym wyniku badania genetycznego i wynikających z niego implikacji. W przypadku wykazania obecności HLA DQ2.2 (DQA1*02/DQB1*02) i/lub HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) i/lub HLA DQ8 (DQA1*03/DQB1*03:02) o posiadaniu predyspozycji genetycznej do wystąpienia celiakii i konieczności dalszej diagnostyki gastrologicznej, a w przypadku nieobecności braku podstaw do rozpoznania tej choroby i do stosowania diety bezglutenowej.

3.9. Ustalenie rozpoznania celiakii

Chorym, u których stwierdzono występowania przeciwciał TG IgA lub TG IgG metodą ELISA w stężeniu powyżej górnej granicy normy, zalecano zgodnie z wytycznymi ESsCD 2019, dalszą rutynową diagnostykę gastrologiczną celiakii – badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem wycinków z dwunastnicy do badania histopatologicznego oraz poproszono o udostępnienie uzyskanych wyników.

O rozpoznaniu celiakii decydował pozytywny wynik badania TG oraz wykazanie w badaniu histopatologicznym zmian wg Marsha stopień II lub III.

Celiakię potencjalną zgodnie z klasyfikacją z Oslo 2013 rozpoznano u chorych u których stwierdzono pozytywny wynik TG IgA oraz obecność HLA DQ2.2/DQ2.5/DQ8 a badanie histopatologiczne było nieprzeprowadzone lub wynik nie wykazywał zmian wg Marsha III lub II.

Za przypadki wymagające dalszej obserwacji w kierunku celiakii uznano chorych stosujących dietę bezglutenową, u których stwierdzono obecność antygeny HLA DQ2.2/DQ2.5/DQ8.

Stwierdzenie nieobecności antygeny HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 stanowiło podstawę do nieprzeprowadzania dalszej diagnostyki w kierunku celiakii oraz do podważenia i zanegowania rozpoznania celiakii ustalonego, we wczesnym dzieciństwie chorych, tylko na podstawie objawów klinicznych i bez wykonywania badań serologicznych.

3.10. Ocena częstości występowania celiakii w grupie badanej

W ocenie częstości występowania celiakii w grupie badanej uwzględniono:

1. przypadki celiakii rozpoznanej przed rozpoczęciem badania,
2. nowe przypadki celiakii wykryte w wyniku przeprowadzonego procesu diagnostycznego,
3. przypadki postaci potencjalnej celiakii,
4. obecność antygeny HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 u osób z celiakią rozpoznaną, we wczesnym dzieciństwie, tylko na podstawie objawów klinicznych.

3.11. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Za poziom istotności testów statystycznych w niniejszej analizie uznano wartość $\alpha = 0,05$.

3.11.1. Środowisko i pakiety statystyczne

Analizy przeprowadzono przy użyciu języka statystycznego R (wersja 4.1.1; R Core Team, 2021) w systemie Windows 10 64 bit (build 19044), z wykorzystaniem pakietów effectsize (wersja 0.6.0.1; Ben-Shachar M i wsp., 2020), sjPlot (wersja 2.8.9; Lüdtke D, 2021), report (wersja 0.5.1; Makowski i wsp., 2020), ggstatsplot (wersja 0.9.0; Patil, 2021), psych (wersja 2.1.6; Revelle, 2021), MASS (wersja 7.3.57; Venables i wsp., 2002) i rcompanion (wersja 2.4.15; Mangiafico S, 2022).

3.11.2. Normalność rozkładów

Normalność rozkładu zmiennych ciągłych zbadano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ponadto brano pod uwagę wartości miary asymetrii (skośność) i kształtu (kurtoza). Rozkład, w którym parametr skośności nie przekraczał 2,0; a parametr kurtozy był mniejszy niż 7,0; uznawano za taki, który spełnia założenia normalności.

3.11.3. Miara tendencji centralnej

W przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym podawano średnią z odchyleniem standardowym, jako miarę tendencji centralnej wraz z miarą wariancji. W przypadku zmiennych o rozkładzie innym niż normalny stosowano medianę z rozstępem ćwiartkowym.

3.11.4. Testowanie hipotez

Zmienne ciągłe

W przypadku dwóch grup i jednej zmiennej o rozkładzie normalnym stosowano test t -Welcha¹, w postaci miary wielkości efektu obliczono g Hedgesa. Wielkość efektu interpretowano zgodnie z konwencją Cohena.

1 zakładając populacje o różnych wariancjach.

W przypadku testów parametrycznych z liczbą grup powyżej dwóch zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA) Welcha z obliczeniem omegi kwadrat (ω_p^2) jako wielkości efektu. Wielkość efektu interpretowano zgodnie z konwencją Fielda.

W przypadku testów nieparametrycznych z liczbą grup powyżej dwóch zastosowano ANOVA Kruskalla-Wallisa z obliczeniem epsilon kwadrat ($\epsilon_{ordinal}^2$) jako wielkości efektu. Wielkość efektu interpretowano zgodnie z konwencją Fielda

Korekcję wartości p dla wielokrotnych porównań przeprowadzono za pomocą metody Holma ($p_{Holm-adj}$).

Zmienne nominalne

Zależność między dwiema zmiennymi nominalnymi badano za pomocą dokładnego testu Fishera lub testu chi kwadrat Pearsona. Przy badaniu zależności dwóch zmiennych dychotomicznych jako miarę związku podawano współczynnik phi Yule'a (ϕ_c). Wielkość efektu współczynnika phi Yule'a interpretowano zgodnie z konwencją Fundera. W przypadku zmiennych o dwóch lub więcej stopniach swobody zastosowano miarę asocjacji Cramera V. Wielkość efektu współczynnika Cramera V również interpretowano zgodnie z konwencją Fundera.

Porównanie zaobserwowanych proporcji zmiennej z oczekiwanymi prawdopodobieństwami przeprowadzono za pośrednictwem testu dobroci dopasowania chi-kwadrat.

3.11.5. Analiza korelacji

Korelację dwóch zmiennych na skali przedziałowej lub ilorazowej obliczono z zastosowaniem metody Pearsona.

W przypadku badania korelacji pomiędzy zmiennymi na skali porządkowej, a ilorazowej w postaci odpowiedniej miary związku obliczono współczynnik korelacji rang Kendalla (τ_b).

W przypadku obliczenia korelacji pomiędzy zmienną na skali porządkowej a zmienną na skali nominalnej (dychotomicznej) w postaci współczynnika korelacji oszacowano korelację dwupunktową.

W przypadku badania powiązania dwóch zmiennych dychotomicznych zastosowano miarę powiązania phi Yule'a (ϕ_c).

3.11.6. Analiza regresji

Oszacowanie wpływów zmiennych wyjaśniających w przypadku zmiennej wyjaśnianej na skali nominalnej (dychotomicznej) przeprowadzono w oparciu o model logistyczny z oszacowaniem maksymalnego prawdopodobieństwa. Wielkość efektu oszacowano na podstawie konwencji Chena.

W obecnej analizie model regresji logistycznej został zaimplementowany w oparciu o uogólniony model liniowy z binominalnym rozkładem zmiennej zależnej. W celu dopasowania modelu użyto metody iterowanych przeważonych najmniejszych kwadratów (*ang. Iterated Reweighted Least Squares, IRLS*). Opis rozkładu błędów i funkcji łączenia zaprojektowano na podstawie obiektów rodziny Gaussa.

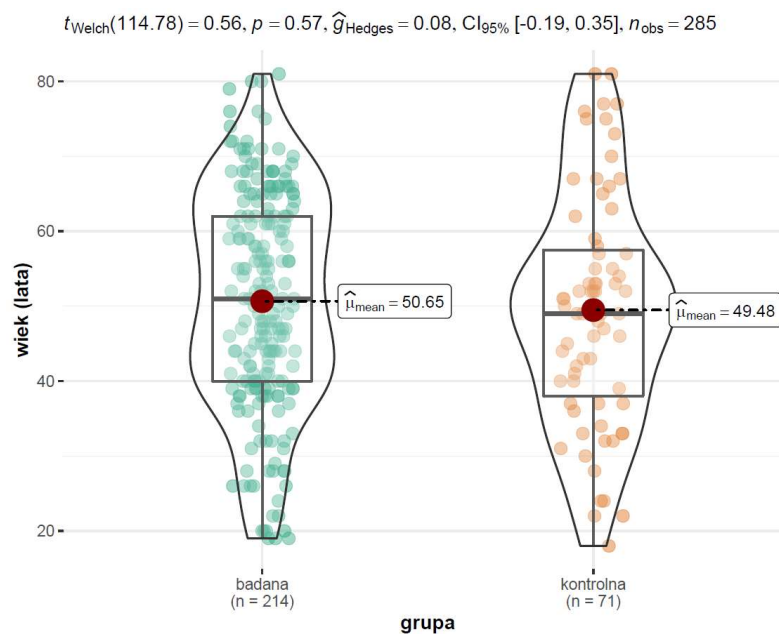
4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Ogólny opis grup

Badaniem objęto łącznie 285 osób ($N=285$), które były podzielone na grupę badaną (B) $n=214$ oraz grupę kontrolną (K) $n=71$. W grupie badanej wyróżniono 3 podgrupy, w zależności od rozpoznanej choroby reumatycznej: RZS, UChTŁ oraz SpZ, które poddano również analizie porównawczej.

4.1.1. Analiza grupy badanej i kontrolnej pod względem wieku, płci i BMI

Średni wiek w grupie badanej wynosił $50,65 \text{ lat} \pm 14,62$, a w kontrolnej $49,48 \text{ lat} \pm 15,39$ (rycina 3). Przeprowadzony test t Welcha nie wykazał istotnych różnic w wieku uczestników badania pomiędzy grupami B i K ($p = 0,570$). Wielkość efektu oszacowano jako bardzo małą.



Rycina 3 . Porównanie średnich wieku pomiędzy grupą badaną a kontrolną wraz z raportowaniem wyniku testu statystycznego

t_{Welch} – statystyka testu t Welcha, \hat{g}_{Hedges} – rozmiar efektu Hedgesa; $CI_{95\%}$ – przedział ufności 95%; n_{obs} – wielkość próby; μ_{median} – mediana;

Obie grupy B i K były jednorodne pod względem udziału kobiet (ok. 66%) i mężczyzn (ok. 34%) co przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem płci wraz z wynikami testu niezależności

Płeć	Grupa			χ^2	df	p	ϕ_c
	Badana (B) n=214	Kontrolna (K) n=71	Ogółem (B+K) N=285				
Kobiety, n (%)	142 (66,4)	47 (66,2)	189 (66,3)	<0,01	1	1,000	0,01
Mężczyźni, n (%)	72 (33,6)	24 (33,8)	96 (33,7)				

χ^2 statystyka testu chi-kwadrat Pearsona, df-stopnie swobody, ϕ_c miara siły związku, p-wartość p testu

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną ($p = 0,1545$) w zakresie średniego BMI, które w grupie B wynosiło $25,95 \pm 5,4$ kg/m²; a w grupie K $24,95 \pm 3,68$ kg/m². Prawidłowa masa ciała (wyrażona wartościami BMI w zakresie od 18,5 do 24,9 kg/m²) występowała najczęściej, bo w 41,1% grupy B i 59,1% grupy K. Niedowaga (BMI poniżej 18,5 kg/m²) występowała u 7,9% w grupie B i u 1,4% grupy K (tabela 16).

Tabela 16. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej w zależności od wskaźnika BMI [kg/m²].

BMI [kg/m ²]	Ogółem (B+K) N=285	Grupa badana (B) N=214	Grupa kontrolna (K) N=71
BMI [kg/m²] Średnia \pm SD	25,71 \pm 5,08	25,95 \pm 5,4	24,95 \pm 3,68
Niedowaga n (%) BMI < 18,5	18 (6,3)	17 (7,9)	1 (1,4)
Prawidłowa masa ciała n (%) 18,5 \leq BMI < 25	130 (45,6)	88 (41,1)	42 (59,1)
Nadwaga n (%) 25 \leq BMI < 30	71 (24,9)	58 (27,1)	22 (30)
Otyłość n (%) BMI > 30	55 (19,3)	51(23,8)	6 (8,4)

BMI - indeks masy ciała, SD –odchylenie standardowe, N, n- liczba badanych

4.1.2. Charakterystyka podgrup grupy badanej (RZS, UChTŁ i SpZ) pod względem płci, wieku, BMI, palenia tytoniu i czasu trwania choroby

Udział procentowy kobiet i mężczyzn różnił się w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ co przedstawia tabela 17. Kobiety przeważały w grupach UChTŁ (84%) i RZS (78,7%), a mężczyźni w grupie SpZ (63,9%).

Tabela 17. Charakterystyka podgrup RZS, UChTŁ i SpZ wg płci wraz z wynikami testu statystycznego

Płeć	Podgrupy grupy badanej				χ^2	df	p	V
	RZS n=61	UChTŁ n=81	SpZ n=72	Ogółem N=214				
Kobiety, n (%)	48 (78,7)	68 (84)	26 (36,1)	142 (66,4)	44,89	2	<0.001	0,46
Mężczyźni, n (%)	13 (21,3)	13 (16)	46 (63,9)	72 (33,6)				

N, n - liczba badanych, χ^2 statystyka testu chi-kwadrat Pearsona, df-stopnie swobody, p-wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie, V – miara siły związku Cramera

Przeprowadzony test post hoc wykazał istotne różnice w zakresie płci pomiędzy parami podgrup RZS (większy udział kobiet) vs SpZ (większy udział mężczyzn), $p < 0,001$, $V = 0,43$ oraz UChTŁ (większy udział kobiet) vs SpZ (większy udział mężczyzn), $p < 0,001$; $V = 0,49$.

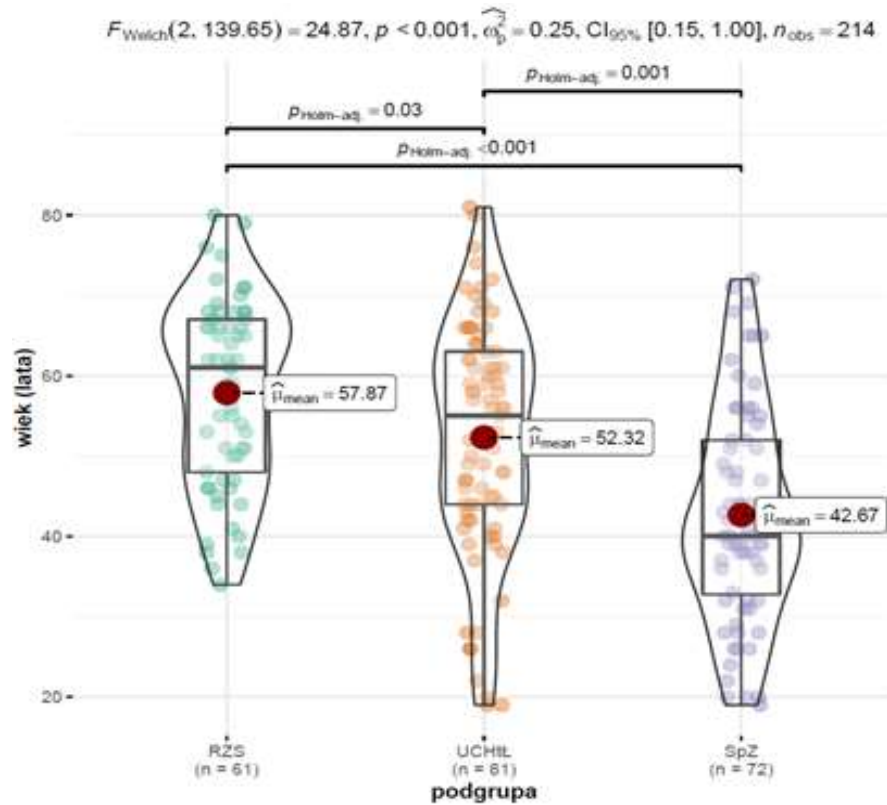
Podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ różniły się pod względem wieku badanych (tabela 18). Średni wiek w podgrupie chorych na SpZ wynosił $42,67 \pm 13,34$ lat i był mniejszy niż w podgrupach UChTŁ ($52,32 \pm 14,47$ lat) i w RZS ($57,87 \pm 11,63$ lat).

Tabela 18. Charakterystyka podgrup RZS, UChTŁ i SpZ pod względem wieku wraz z wynikami testu statystycznego

Zmienna	Podgrupa	n	M \pm SD	Mdn	IQR	Min.-Max.	W	p
Wiek [lat]	RZS	61	57,87 \pm 11,63	61	19,00	34 - 80	0,98	0,003
	UChTŁ	81	52,32 \pm 14,47	55	19,00	19 - 81		
	SpZ	72	42,67 \pm 13,34	40	19,25	19 - 72		

N-liczba badanych, M-średnia, SD-dchylenie standardowe, Mdn-mediana, IQR-rozstęp międzykwartyłowy, Min. i Max.-najniższa i najwyższa wartość rozkładu, W-statystyka testu Shapiro-Wilka, p-wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie

Przeprowadzony post hoc test ANOVA Welcha wykazał istotne różnice w średnim wieku pacjentów pomiędzy wszystkimi podgrupami grupy badanej, $p < 0,001$. Wielkość efektu została oszacowana jako duża (rycina 4).



Rycina 4 Porównanie średnich wieku pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ wraz z raportowaniem wyników testu statystycznego

F_{Welch} – statystyka testu ANOVA Welcha, $CI_{95\%}$ – przedział ufności 95%; n_{obs} – liczba badanych; $\hat{\mu}_{mean}$ – średnia; $\hat{\omega}_p^2$ – wielkość efektu omega kwadrat

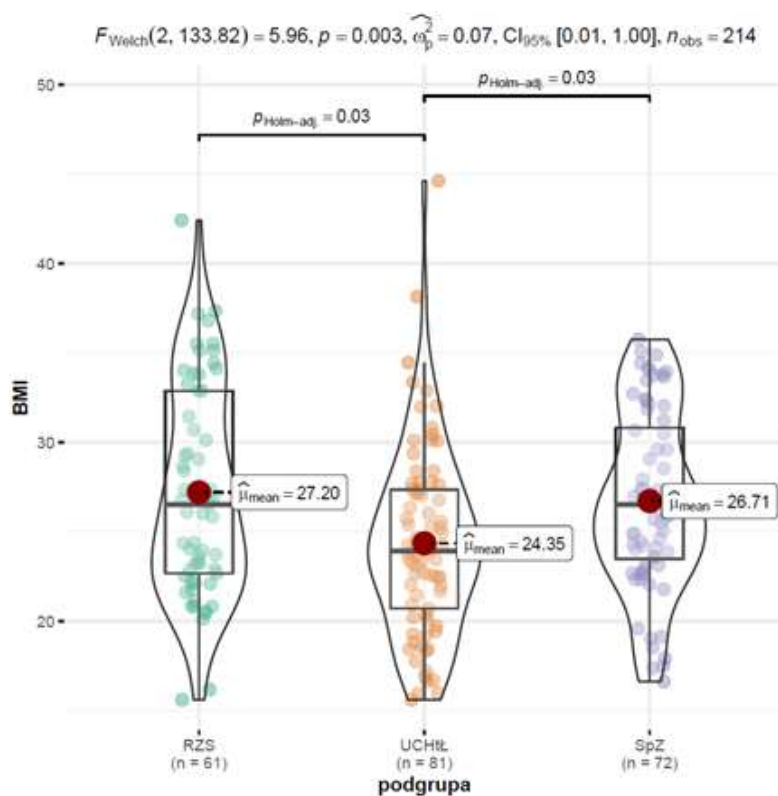
Analiza BMI w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ wykazała różnice (tabela 19). Średnie BMI było największe wśród chorych na RZS ($27,20 \pm 5,87 \text{ kg/m}^2$) a najmniejsze w podgrupie UChTŁ ($24,35 \pm 5,24 \text{ kg/m}^2$).

Tabela 19. Charakterystyka BMI w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu statystycznego

Zmienna	Podgrupa	n	M ± SD	Mdn	IQR	Min. - Max.	W	p
BMI [kg/m ²]	RZS	61	27,20 ± 5,87	26,51	10,19	15,6 - 42,40	0,98	0,002
	UChTŁ	81	24,35 ± 5,24	23,94	6,64	15,6 - 44,60		
	SpZ	72	26,71 ± 4,94	26,52	7,34	16,6 - 35,80		

n–liczba badanych, M–średnia arytmetyczna, SD–odchylenie standardowe, Mdn–mediana, IQR–rozstęp międzykwartyłowy, Min. i Max.–najniższa i najwyższa wartość rozkładu, W–statystyka testu Shapiro-Wilka, p - wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie

Przeprowadzony test ANOVA Welcha wykazał, że średnie BMI w podgrupie UChTŁ (24,35 ± 5,24 kg/m²) było istotnie mniejsze w porównaniu do BMI w podgrupach RZS (27,2 ± 5,87 kg/m²) oraz SpZ (26,7 ± 4,94 kg/m²), p = 0.003 (rycina 5). Wielkość efektu została oszacowana jako umiarkowana.



Rycina 5. Porównanie średnich BMI pomiędzy podgrupami grupy badanej wraz z raportowaniem wyników testu ANOVA Welcha

F_{Welch} – statystyka testu ANOVA Welcha, $CI_{95\%}$ – przedział ufności 95%; n_{obs} – wielkość próby; $\hat{\mu}_{\text{mean}}$ – średnia; $\hat{\omega}_p^2$ – wielkość efektu omega kwadrat

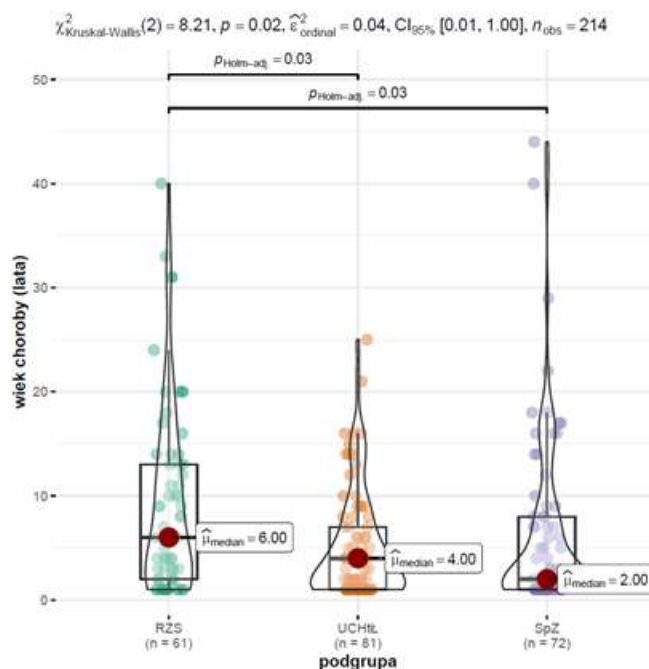
Czas trwania choroby reumatycznej, w grupie badanej, mieścił się w przedziale od ok. 1 roku do 44 lat. W podgrupie RZS średni czas trwania choroby wynosił 9,18 lat \pm 9,10 lat, w SpZ 6,50 \pm 8,63 lat a w UChTŁ 5,16 \pm 5,21 lat (tabela 20).

Tabela 20. Charakterystyka czasu trwania choroby w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu statystycznego

Zmienna	Podgrupa	n	M \pm SD	Mdn	IQR	Min.-Max.	W	p
Czas trwania choroby [lat]	RZS	61	9,18 \pm 9,10	6,00	11,00	1 - 40	0,74	<0,001
	UChTŁ	81	5,16 \pm 5,21	4,00	6,00	1 - 25		
	SpZ	72	6,50 \pm 8,63	2,00	7,00	1 - 44		

M-średnia, SD – odchylenie standardowe, Mdn- mediana, IQR - rozstęp międzykwartyłowy, Min. i Max.- najniższa i najwyższa wartość rozkładu, W –statystyka testu Shapiro-Wilka, p–wartość p testu

Przeprowadzony test ANOVA Kruskala-Wallisa wykazał, że czas trwania choroby w podgrupie RZS (Mdn 6,00; IQR 11,00) był istotnie większy w porównaniu do czasu trwania choroby w podgrupach UChTŁ (Mdn 4,00; IQR 6,00) oraz SpZ (Mdn 2,00; IQR 7,00), $p = 0,02$ (rycina 6). Wielkość efektu została oszacowana jako mała.



Rycina 6. Porównanie średniego czasu trwania choroby pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ wraz z raportowaniem wyniku testu statystycznego ANOVA Kruskala-Wallisa

$\chi^2_{Kruskal-Wallis}$ – statystyka testu ANOVA Kruskala-Wallisa, $\epsilon^2_{ordinal}$ – wielkość efektu epsilon do kwadratu; $CI_{95\%}$ – przedział ufności 95%; n_{obs} – wielkość próby; $\hat{\mu}_{median}$ -mediana

W grupie badanej 210 osób udzieliło odpowiedzi na pytanie odnośnie palenia tytoniu. Wśród nich palących było 48,6% (n=104). Analizując podgrupy badane nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odsetku palących tytoń (tabela 21).

Tabela 21. Porównanie podgrup RZS, UChTŁ, SpZ pod względem palenia tytoniu z wynikiem testu niezależności.

Zmienna	Obecność	n	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
			RZS n(%)	UChTŁ n(%)	SpZ n(%)	p	V	Efekt
Palenie tytoniu	Nie	210	30 (50,80)	41 (51,20)	35 (49,30)	0,969	0,02	B. mały
	Tak		29 (49,20)	39 (48,80)	36 (50,70)			

n-liczba badanych, p- wartość „p” testu; V- miara siły związku Cramera, n- liczba badanych

4.1.3. Charakterystyka grupy badanej pod względem stosowania w terapii wybranych leków.

W grupie badanej (w trakcie zbierania danych) najczęściej stosowanym lekiem modyfikującym przebieg choroby (LMPCh) był metotreksat 31,3%; a najrzadziej azatiopryna 1,8%. Glikokortykosteroidy (GKS) stosowało 38,8% chorych, a niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) 13,1%. Częstość stosowania wybranych leków modyfikujących przebieg choroby, GKS i NLPZ przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Częstość stosowania wybranych leków (LMPCh, GKS, NLPZ) w grupie badanej (B) i z podziałem na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ.

Lek	Grupa B n (%)	RZS n (%)	UChTŁ n (%)	SpZ n (%)
metotreksat ¹	67 (31,3)	29 (47,5)	17 (20,9)	21 (29,2)
sulfasalazyna ¹	15 (7,0)	6 (9,8)	1 (1,2)	8 (11,1)
chlorochina ¹	6 (2,8)	0 c	6 (7,4)	0 (0)
hydroksychlorochina ¹	36 (16,8)	5 (8,2)	30 (37,0)	1 (1,4)
leflunomid ¹	11 (5,1)	10 (16,4)	0 (0)	1 (1,4)
azatiopryna ¹	4 (1,8)	1 (1,6)	3 (3,7)	0 (0)
mykofenolan mofetilu ¹	6 (2,8)	1 (1,6)	5 (6,1)	0 (0)
leki biologiczne ¹	26 (12,1)	2 (3,3)	0 (0)	24 (33,3)
GKS ²	83 (38,8)	34 (55,7)	37 (45,7)	12 (16,7)
NLPZ ³	28 (13,1)	2 (3,3)	1 (1,2)	25 (34,7)

¹ LMPCh- leki modyfikujące przebieg choroby, ² GKS- glikokortykosteroidy, ³NLPZ- niesterydowe leki przeciwzapalne, n- liczba badanych

4.1.4. Charakterystyka grupy badanej pod względem wybranych wyników badań laboratoryjnych

W grupie badanej dokonano analizy wyników badań laboratoryjnych wykonywanych rutynowo w trakcie hospitalizacji lub porady w poradni specjalistycznej: OB, CRP, morfologii krwi, aktywności aminotransferaz, stężenia białka całkowitego, cholesterolu, triglicerydów, IgA całkowitego (tabela 23).

Tabela 23. Analiza wyników wybranych badań laboratoryjnych w grupie badanej

Parametr	M ± SD	Zakres Min. Max.	Zakres Wartości referencyjne	Częstość występowanie wybranych istotnych klinicznie nieprawidłowych wyników N (%)	
OB po 1h [mm/h]	24,3 ± 22,5	1 131	1 - 15	OB > 15 119 (56,3)	OB > 3 x GGN 31(14,6)
CRP [mg/l]	13,9 ± 27,5	0,8 165,1	0 - 5,0	CRP > 5,0 87 (41,4)	CRP>3x GGN 51 (24,3)
Hemoglobina [g/dl]	13,2 ± 1,7	7,2 17,9	Kobiety: 12,0 - 16,0 Mężczyźni: 14,0 - 18,0	HB < 10,0 7 (3,3)	
MCV [fl]	89,2 ± 5,3	67,7 103,8	80,0 - 97,0	MCV <80,0 8 (3,7)	MCV>97,0 12 (5,6)
Leukocyty [tys/uł]	7,59 ± 3,1	1,26 24,9	4,0 - 10,0	Leukocyty < 4,0 6 (2,8)	Leukocyty > 10,0 38 (17,8)
ALAT [U/l]	23,9 ± 16,5	6 158	0 - 35	GGN<ALAT < 3 x GGN 33 (15,4)	ALAT> 3 x GGN 1 (0,5)
ASPAT [U/l]	26,1 ± 11,4	6,8 88	0 - 31	GGN<ASPAT< 3 x GGN 41 (19,4)	ASPAT> 3 x GGN 0 (0)
Cholesterol całk. [mg/dl]	206,9 ± 47,8	106 381	130 - 200	Cholesterol < 130 11 (5,4)	Cholesterol > 200 114 (57)
Triglicerydy [mg/dl]	123 ± 71,6	35 550	0 - 150	Triglicerydy > 150 45 (21)	
IgA całk. [g/l]	2,7 ± 1,4	0,45 9,37	0,7 - 4	Niedobór < 0,7 2 (1)	Nadmiar > 4 24 (11,2)
Białko [g/dl]	7,21 ± 0,6	5,5 9,7	6,6 - 8,3	Białko < 6,6 24 (7,7)	Białko > 8,3 8 (3,7)

M–średnia, SD–odchylenie standardowe, GGN–górną granicą normy

W grupie badanej przeanalizowano również udostępnione wyniki badań czynnika reumatoidalnego (RF), przeciwciał antycytrulinowych (ACPA) i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). U 199 pacjentów były dostępne wyniki RF, w tym 105 seropozytywnych RF. 187 chorych dysponowało wynikami ACPA i w 36 przypadkach były one dodatnie. Badanie ANA było przeprowadzone w przeszłości u 165 pacjentów. Rozkład wyników ANA przedstawiał się następująco: u 67 osób wynik w zakresie 0–1:100; u 70 chorych miano w zakresie 1:320 - 1:1000 oraz u 28 w mianie 1: 10000.

4.1.5. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pod względem stosowanych ograniczeń dietetycznych

4.1.5.1. Częstość stosowania wybranych ograniczeń dietetycznych w grupach badanej i kontrolnej

Tabela 24. Częstość i rodzaje stosowanych ograniczeń dietetycznych w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)

Stosowana dieta	Razem B+K N = 285 n (%)	Grupa badana (B) N = 214 n (%)	Grupa Kontrolna (K) N = 71 n (%)	P
Bez ograniczeń dietetycznych	198 (69,5)	141 (65,9)	57 (80,3)	0,022
Stosujących ograniczenia dietetyczne	87 (30,5)	73 (34,1)	14 (19,7)	0,022
Bezglutenowa	19 (6,6)	17 (7,9)	2 (2,8)	0,133
Ograniczenie glutenu	5 (1,7)	5 (2,3)	0	0,194
Cukrzycowa	21 (7,3)	16 (7,5)	5 (7)	0,903
Wegetariańska	9 (3,1)	7 (3,3)	2 (2,8)	0,850
Wegańska	5 (1,7)	3 (1,4)	2 (2,8)	0,431
Bezmleczna	13 (4,5)	12 (5,6)	1 (1,4)	0,142
Inne¹	40 (14)	36 (16,8)	4 (5,6)	0,042

Inne¹- diety zgłaszane przez badanych: bezlaktozowa, niskotłuszczowa, redukująca, o niskim indeksie glikemicznym, owocowa, owocowo-warzywna, n - liczba badanych, p- wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie

Stosowanie ograniczeń dietetycznych przedstawionych w tabeli 24 zgłosiło 30,50% osób biorących udział w badaniu. Najczęściej zgłaszanymi ograniczeniami dietetycznymi były: dieta cukrzycowa (7,3%) i bezglutenowa (6,6%). Najrzadziej stosowane były: dieta wegańska i ograniczenie glutenu w diecie (1,7%).

Analiza stosowania diety bezglutenowej wśród chorych na celiakię rozpoznaną przed rozpoczęciem badania: w grupie 5 chorych na celiakię rozpoznaną przed rozpoczęciem badania 4 zgłosiły stosowanie diety bezglutenowej, a 1 osoba ograniczała gluten w diecie. Była to chora na celiakię rozpoznaną w pierwszym roku życia.

4.1.6. Ocena częstości stosowania diety bezglutenowej u osób bez wcześniejszego rozpoznania celiakii

Wśród uczestników badania (grupy B+K) bez wcześniejszego rozpoznania celiakii, samodzielne stosowanie diety bezglutenowej (DBG) zgłosiło 5,4% (n=5). W grupie badanej bez uzasadnienia rozpoznaniem celiakii DBG stosowało 6,2% a w grupie kontrolnej 2,8%. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,369$), wielkość efektu oszacowano jako bardzo małą (tabela 25).

Tabela 25. Częstość stosowania diety bezglutenowej u osób bez wcześniejszego rozpoznania celiakii z podziałem na grupy badaną i kontrolną wraz z wynikami testu niezależności ($N = 280$)

Grupa	Stosowanie diety bezglutenowej przez osoby bez rozpoznanej celiakii			df	p	ϕ_c
	Nie n (%)	Tak n (%)	Razem n (%)			
Badana (B)	196 (93,8)	13 (6,2)	209	1	0,369	0,07
Kontrolna (K)	69 (97,2)	2 (2,8)	71			
Razem B+K	265 (94,6)	15 (5,4)	280			

df–stopnie swobody, p–wartość p testu, ϕ_c –miara siły związku phi Yule’a

4.2. Diagnozowanie celiakii w grupie badanej

4.2.1. Badania serologiczne w kierunku celiakii przeprowadzone w grupie badanej

W grupie badanej na podstawie analizy zgłaszanych przez chorych objawów, do badania przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (TG) zakwalifikowano łącznie 111 osób, co stanowiło 51,9% grupy B. W tabeli 26 przedstawiono liczbę wykonanych badań TG IgA i TG IgG w grupie B, na podstawie wybranych zgłaszanych objawów, po wykluczeniu osób stosujących dietę bezglutenową i/lub chorujących na celiakię wcześniej rozpoznaną. Przebadano serologicznie najwięcej chorych w podgrupie UChTŁ (65,4 %). W pozostałych dwóch podgrupach zbadano: w RZS 47,5% i w SpZ 40,3 %. Badanie TG wykonano u 86/142 (60,5%) kobiet i u 25/72 (34,7%) mężczyzn. Kobiety stanowiły 77,5%, a mężczyźni 22,5 % zbadanych serologicznie (tabela 27).

W grupie (n=111) zakwalifikowanej do badania serologicznego TG u 109 chorych nie stwierdzono niedoboru IgA całkowitego i przeprowadzono badanie TG IgA. Natomiast u dwóch (kobiet z podgrupy RZS) występował niedobór IgA całkowitego i w tych przypadkach wykonano badania TG IgG. Nie stwierdzono pozytywnych wyników TG IgG o wartościach powyżej zakresu normy (> 18,0 AU/ml).

Uzyskane wyniki TG IgA w 97,3% mieściły się w granicach normy (0– 19,99 RU/ml), przeważały wyniki w dolnej granicy normy (< 2,0 RU/ml) u 72% zbadanych.

Wynik pozytywny TG IgA ($\geq 20,0$ RU/ml) stwierdzono u 2,7% zbadanych (3 kobiety), w tym w podgrupie RZS u 3,7% (n=1) oraz 3,8% w UCHTŁ (n=2). Stężenia TG IgA wynosiły odpowiednio: 52,33 RU/ml (RZS); 63,01 RU/ml (TRU) i 142,94 RU/ml (PZS).

Wśród badanych mężczyzn nie wykazano dodatnich wyników przeciwciał ani TG IgA, ani TG IgG.

Tabela 26. Liczba osób u których wykonano badanie TG na podstawie występowania wybranych objawów w grupie badanej, po wykluczeniu osób stosujących DBG i chorych na celiakię wcześniej rozpoznaną

Objaw / czynnik ryzyka	Grupa Badana N=214			Liczba wykonanych badań TG Ig A liczba wyników ujemnych (-) / liczba wyników dodatnich (+)	Liczba wykonanych badań TG Ig G liczba wyników ujemnych (-) / liczba wyników dodatnich (+)
	Chorzy zgłaszający objaw n (%)	Chorzy zgłaszający objaw i stosujący DBG n	Chorzy zgłaszający objaw i z celiakią wcześniej rozpoznaną n		
Niedowaga BMI < 18,5	17 (7,9)	3	0	13(-) / 1(+)	–
Luźne stolce > 3 dziennie	32 (14,9)	1	1	28(-) / 0(+)	2(-) / 0(+)
Zaparcia > 3 dni bez stolca	18 (8,5)	4	0	12(-) / 2(+)	–
Utrata masy ciała (≥ 5 kg/6 mies.)	31 (15)	1	1	27(-) / 0(+)	2(-) / 0(+)
Wzdęcia (VAS ≥ 50 mm)	46 (21,6)	5	1	37(-) / 1(+)	2(-) / 0(+)
Bóle brzucha (VAS ≥ 50 mm)	31 (14,5)	4	0	26(-) / 0(+)	1(-) / 0(+)
Zmęczenie (VAS ≥ 50 mm)	92 (43,2)	10	3	74(-) / 3(+)	2(-) / 0(+)
Niedokrwistość Hb < 10g/dl	7 (3,3)	1	0	6(-) / 0(+)	–
Obciążenie występowaniem celiakii u krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci)	2 (0,9)	1	0	1(-)/0(+)	–
Współwystępowanie cukrzycy typu	1	0	0	1 (-)/ 0(+)	–
Rozpoznanie zespołu Downa lub zespołu Turnera	0	–	–	–	–
Występowanie opryszczkowego zapalenia skóry	1	1	1	–	–

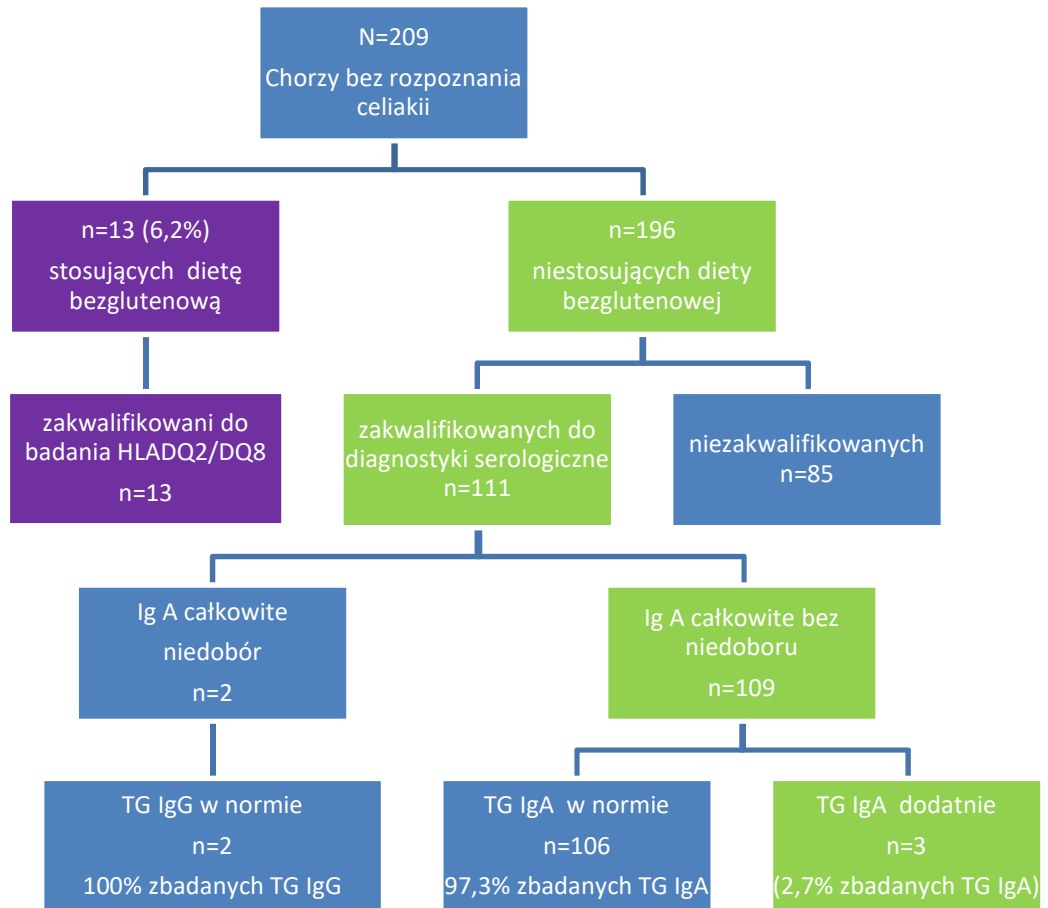
DBG–dieta bezglutenowa, n–liczba badanych, TG–przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej, VAS–wizualna skala analogowa, H– hemoglobina, „–” badania nie wykonywano

Tabela 27. Ilość badanych zakwalifikowanych do badań serologicznych w grupie B niestosujących diety bezglutenowej, bez uprzednio rozpoznanej celiakii z podziałem na podgrupy i uzyskane wyniki badań TG IgA i TG IgG

Parametr		Grupa badana N=214	RZS N=61	UChTŁ N=81	SpZ N=72
Zakwalifikowano do bad. TG	n	111	29	53	29
	% grupy	51,9%	47,5%	65,4%	40,3%
Zbadano TG IgA	n	109	27	53	29
	% grupy	50,9%	44,3%	65,4%	40,3%
Wyniki pozytywne, TG IgA ≥ 20 RU/ml	n	3	1	2	0
	% grupy	2,7%	3,7%	3,8%	0
Zbadano TG IgG,	n	2	2	0	0
	% grupy	0,9%	3,3%	0	0
Pozytywne TG IgG $>18,0$ AU/ml	n	0	0	-	-

N, n – liczba badanych, TG – przeciwciała p/transglutaminazie tkankowej,

Na rycinie 7 przedstawiono algorytm przeprowadzonych badań diagnostycznych w kierunku celiakii w grupie badanej wśród chorych bez wcześniejszego rozpoznania celiakii.



Rycina 7. Schemat przeprowadzonej diagnostyki laboratoryjnej w kierunku celiakii w grupie badanej

Na podstawie uzyskanych pozytywnych wyników badań TG u trzech osób zalecono dalszą rutynową diagnostykę w kierunku celiakii - przeprowadzenie badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopsji z jelita cienkiego i uzyskanie wyniku badania histopatologicznego.

4.2.2. Analiza udostępnionych wyników badań histopatologicznych

U chorych seropozytywnych TG IgA przeanalizowano udostępnione wyniki badań histopatologicznych uzyskanych w wyniku rutynowej diagnostyki gastrologicznej.

Badania były wykonywane w różnych placówkach i przez różnych endoskopistów i histopatologów.

1. Chora na RZS, dodatnie TG IgA (52,33 RU/ml) – wynik badania histopatologicznego biopsji dwunastnicy wykazał zmiany wg Marsh typ III - na tej podstawie u chorej rozpoznano celiakię.
2. Chora na PZS, dodatnie TG IgA (142,94 RU/ml) – wynik badania histopatologicznego biopsji dwunastnicy oceniony wg. Marsh typ 0. Chorą zakwalifikowano do badania genetycznego.
3. Chora na TRU, dodatnie TG IgA (63,01 RU/ml) – brak wyniku badania histopatologicznego ponieważ chora nie wyraziła zgody na diagnostykę endoskopową. Chorą zakwalifikowano do badania genetycznego.

4.2.3. Badania genetycznej predyspozycji do rozwoju celiakii przeprowadzone w grupie badanej

W grupie badanej do badania genetycznego zakwalifikowano:

- dwie kobiety, obciążone występowaniem celiakii wśród rodziny o pierwszym stopniu pokrewieństwa (w tym jedna stosująca DBG i jedna ograniczająca spożycie glutenu);
- jedną kobietę u której celiakia została rozpoznana w pierwszym roku życia (w 1974 r.) bez wykonania badań serologicznych, stosująca ograniczenie glutenu w diecie;
- 13 osób stosujących dietę bezglutenową bez zaleceń gastrologicznych (w tym ww. jedna kobieta obciążona celiakią w rodzinie pierwszego stopnia);
- pięć osób stosujących ograniczenie glutenu w diecie (w tym jedna z celiakią rozpoznaną w pierwszym roku życia, jedna z pozytywnym wynikiem TG IgA i jedna obciążona występowaniem celiakii wśród rodziny o pierwszym stopniu pokrewieństwa);
- dwie kobiety z pozytywnym wynikiem TG IgA i niepotwierdzonym rozpoznaniem celiakii badaniem histopatologicznym (w tym jedna stosująca również dietę z ograniczeniem glutenu).

Zalecono badanie genetycznej predyspozycji w kierunku celiakii łącznie 19 chorym. Badanie genetyczne zostało przeprowadzone u 17 osób (13 kobiet i 4

mężczyzn), które wyraziły świadomą, pisemną zgodę. Pomimo kwalifikacji, badania nie wykonano u 2 kobiet, ponieważ nie wyraziły zgody. 35,3% (6/17) zbadanych genetycznie miało pozytywny wynik wykazujący predyspozycję genetyczną do wystąpienia celiakii. Wykazano obecność allelu HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) u 6 kobiet. Nie stwierdzono obecności ani HLA DQ2.2 (DQA1*02/DQB1*02), ani HLA DQ8 (DQA1*03/DQB1*03:02). Największy odsetek wyników dodatnich (55,6%) wystąpił wśród badanych z podgrupy UChTŁ. Natomiast u zbadanych osób z podgrupy RZS nie stwierdzono wyniku dodatniego (tabela 28).

Tabela 28. Wyniki badania genetycznego alleli HLA DQ 2.5/ DQ2.2/ DQ8 w grupie badanej z podziałem na podgrupy

Parametr	Grupa badana N=214	RZS N=61	UChTŁ N=81	SpZ N=72
Zbadanych genetycznie, n (%) K/M	17 (7,9) 12/4	1 (1,6) 1/0	9 (11,1) 8/1	7 (9,7) 4/3
HLA DQ2.5(DQA1*05/DQB1*02), n – wyników dodatnich K/M	6 6/0	0	5 5/0	1 1/0
HLA DQ2.2 (DQA1*02/DQB1*02), n– wyników dodatnich	0	0	0	0
HLA DQ8 (DQA1*03/DQB1*03:02) n– wyników dodatnich	0	0	0	0
% wyników dodatnich wśród zbadanych genetycznie	35,3 %	0	55,6%	14,3%

N, n – liczba badanych, K–kobiet , M–mężczyzn,

Wśród dwóch zbadanych genetycznie, z powodu obciążenia występowaniem celiakii w rodzinie o pierwszym stopniu pokrewieństwa, wykazano u obu (100%) obecność HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02).

U dwóch chorych, u których stwierdzono obecności przeciwciał TG IgA, a rozpoznanie celiakii nie zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym wykazano u obu (100%) obecność HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02). Spośród 13 zbadanych genetycznie chorych stosujących samodzielnie dietę bezglutenową (bez wcześniejszego rozpoznania celiakii) u trzech (23,1%) obecny był antygen HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) (tabela 29).

Tabela 29. Występowania wyników dodatnich HLA DQ w podgrupach grupy badanej w zależności od kryterium kwalifikacji do badania genetycznego

Powód wykonania badania genetycznej predyspozycji do rozwoju celiakii, n – liczba wykonanych badań	Badanie HLA DQ2.5/DQ2.2/DQ2.8 dodatnie			
	Grupa B	RZS	UChTŁ	SSZ
Obciążenie celiakią w rodzinie 1 stopnia, n=2	2	0	1	1
Stosowanie DBG, n=13	3	0	2	1
Seropozytywne TG IgA, ale bez potwierdzenia rozpoznania celiakii biopsją, n=2	2	0	2	0
Celiakia rozpoznana w 1 r.ż., niepotwierdzona n=1	0	0	0	0

n–liczba badanych, B–grupa badana, DBG–dieta bezglutenowa, TG–przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej

Wszystkich chorych poinformowano o uzyskanych wynikach badań genetycznych i przeprowadzono szczegółową analizę przypadków.

U dwóch chorych obciążonych występowaniem celiakii w rodzinie o pierwszym stopniu pokrewieństwa potwierdzono występowanie predyspozycji genetycznej do rozwoju choroby. Jedna z tych dwóch pacjentek stosowała dietę bezglutenową. Druga chora, która ograniczała gluten w diecie, miała wynik badania TG IgA w zakresie normy, jednak wobec stosowanych ograniczeń dietetycznych wynik uznano za niemiernodajny. U tej chorej z uwagi występowania objawów celiakii (biegunka z niedowagą) była przeprowadzona, niezależnie od prowadzonego badania, diagnostyka gastrologiczna - endoskopia z biopsją jelita cienkiego. Przedstawiony wynik badania histopatologicznego nie wykazał zmian – wynik negatywny. Jednak wobec stosowanego ograniczenia glutenu w diecie wynik wydaje się niemiernodajny. Wyniki badań serologicznych i biopsyjnego wymagają weryfikacji po zastosowaniu diety zawierającej gluten. Na proponowaną zmianę diety chore nie wyraziły zgody. U obu chorych zalecono dalszą obserwację w kierunku celiakii z uwagi na możliwość rozwoju choroby.

U dwóch pacjentek seropozytywnych TG IgA bez potwierdzenia rozpoznania celiakii wynikiem badania histopatologicznego (u jednej chorej - wynik biopsji negatywny, u drugiej chorej - brak zgody na endoskopię) wobec wykazania obecności HLA DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) oraz objawów, mogących mieć związek z celiakią, rozpoznano postać potencjalną celiakii i zalecono dalszą obserwację gastrologiczną.

U dwóch kobiet stosujących samodzielnie DBG stwierdzono predyspozycję genetyczną do wystąpienia celiakii (obecność HLA DQ 2.5). Z uwagi na wpływ diety na obraz kliniczny (objawy, wyniki badań serologicznych i histopatologicznych) oraz brak zgody pacjentek na zmianę diety zalecono chorym dalszą obserwację gastrologiczną z uwagi na możliwość rozwoju celiakii.

Analiza przypadków z negatywnym wynikiem badania genetycznego wykazała, że:

- Nie wykazano predyspozycji genetycznej do wystąpienia celiakii u pacjentki z celiakią rozpoznaną we wczesnym dzieciństwie bez badań serologicznych. Wobec nieobecności HLA DQ2.5/DQ2.2/DQ8 rozpoznanie choroby trzewnej u tej pacjentki uznano za mało prawdopodobne. Zweryfikowało to liczbę uprzednio rozpoznanych celiakii w badanej grupie do czterech przypadków.
- U 10 osób stosujących samodzielnie dietę bezglutenową bez rozpoznania celiakii nie wykazano obecności HLA DQ2.5/DQ2.2/DQ8, brak predyspozycji genetycznej w 99% wyklucza możliwość wystąpienia choroby, a tym samym stosowanie diety bezglutenowej jest niewskazane. Pacjenci zostali poinformowani o braku wskazań do stosowania i możliwych działaniach niepożądanych DBG.

4.3. Częstość występowania celiakii

4.3.1. Częstość występowania celiakii w grupach badanej i kontrolnej

W grupie kontrolnej nie występowały przypadki celiakii rozpoznanej przed rozpoczęciem badania. W grupie badanej wykazano pięć przypadków (3 kobiety i 2 mężczyźni) celiakii rozpoznanej przed przystąpieniem do badania. U czterech chorych celiakia została rozpoznana w wieku dorosłym w okresie 40-60 r.ż. na podstawie badania histopatologicznego. U jednej chorej choroba trzewna została zdiagnozowana w pierwszym roku życia. W trakcie badania uznano za wątpliwe rozpoznanie celiakii postawione w pierwszym roku życia u chorej na twardzinę układową, z uwagi na wykazany brak predyspozycji genetycznej do rozwoju choroby (nieobecny HLA DQ 2.5/DQ2.2./DQ8). Ostatecznie uznano, że w grupie badanej występowały 4/214 (1,9%) przypadki celiakii rozpoznanej wcześniej. Występowanie celiakii wcześniej rozpoznanej w podziale na podgrupy przedstawiało się następująco: RZS n = 2 (kobieta

i mężczyzna), UChTŁ n = 2 (chora na PZS oraz mężczyzna chorujący na TRU), SpZ n = 0.

W wyniku przeprowadzonej w trakcie badania diagnostyki w grupie badanej rozpoznano jeden nowy przypadek celiakii potwierdzony histopatologicznie (w podgrupie RZS) oraz dwa nowe przypadki postaci potencjalnej celiakii w podgrupie UChTŁ, razem trzy nowe przypadki.

W celu oceny częstości występowania celiakii w grupie badanej uwzględniono łącznie przypadki choroby trzewnej rozpoznanej przed rozpoczęciem badania oraz nowe przypadki, wykryte w wyniku przeprowadzonego w badaniu procesu diagnostycznego, w tym przypadki celiakii potencjalnej. Łącznie grupa badana zawierała 7 (3,3%) przypadków celiakii w obrębie próby N = 214, u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem wybranych układowych chorób tkanki łącznej i spondyloartropatii zapalnych - uwzględniając celiakię (n = 5; 2,3%) i celiakię potencjalną (n = 2; 0,9%).

4.3.2. Porównanie częstości występowania celiakii w grupie badanej w stosunku do częstości celiakii w populacji ogólnej

Częstość występowania celiakii w populacji ogólnej wynosi średnio około 1%. Uwzględniając wszystkie rozpoznane postacie celiakii n = 7 (3,3%) w grupie badanej przeprowadzony test chi-kwadrat dobroci dopasowania wykazał istotność różnicy w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną a populacją ogólną ($p = 0,001$).

Biorąc pod uwagę w grupie badanej, tylko przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie, n = 5 (2,3%) przeprowadzony test chi-kwadrat dobroci dopasowania nie wykazał istotnej różnicy, w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną, a populacją ogólną, tylko tendencję statystyczną ($p = 0,056$).

4.3.3. Porównanie częstości występowania celiakii w podgrupach RZS, UChTŁ oraz SpZ w stosunku do częstości celiakii w populacji ogólnej

Reumatoidalne zapalenie stawów

Częstość występowania celiakii wśród chorych na RZS (4,9%; $n = 3$ $N = 61$) różniła się istotnie statystycznie od częstości występowania celiakii w populacji ogólnej (1%), co wykazano testem chi-kwadrat dobroci dopasowania ($p = 0,002$).

Układowe choroby tkanki łącznej (TRU, TU , PZS)

Celiakia (uwzględniając postać potencjalną) wśród chorych w podgrupie UChTŁ (4,9%; $n = 4$, $N = 81$) występowała częściej niż w populacji ogólnej (1%) i było to istotne statystycznie, jak wyliczono przy zastosowaniu testu chi-kwadrat dobroci dopasowania ($p < 0,001$).

Spondyloartropatie zapalne (ŁZS, ZZSK , nrSpZ)

Częstość występowania celiakii wśród pacjentów chorych na spondyloartropatie zapalne (0%, $n = 0$, $N = 72$) nie różniła się istotnie statystycznie od częstości występowania w populacji ogólnej (1%), ($p = 0,394$ – wynik testu chi-kwadrat dobroci dopasowania).

4.3.4. Porównanie występowania celiakii w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ.

W podgrupie RZS stwierdzono dwa przypadki celiakii rozpoznanej przed rozpoczęciem badania i jeden nowy przypadek choroby rozpoznany w trakcie badania, łącznie trzy osoby. W podgrupie UChTŁ występowały dwie osoby z celiakią rozpoznaną wcześniej oraz dwie z rozpoznaną w trakcie badania postacią potencjalną celiakii, w sumie cztery przypadki. W obrębie tej podgrupy celiakię stwierdzono u dwóch chorych na PZS i u dwóch chorych na TRU. Natomiast w podgrupie SpZ nie było przypadków celiakii ani rozpoznanych przed rozpoczęciem badania, ani nowo wykrytych (tabela 30).

W wyniku przeprowadzonego badania (uwzględniając postaci potencjalne choroby) stwierdzono jednakową częstość występowania celiakii w RZS 4,9% ($n = 3$) i UChTŁ 4,9% ($n = 4$) co przedstawiono w tabeli 30. Nie wykazano statystycznej istotności różnicy w częstości występowania celiakii w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ, wielkość efektu oszacowano jako małą.

Tabela 30. Częstość występowania celiakii (uwzględniono postać potencjalną choroby) wg. podgrup RZS, UChTŁ, SpZ wraz z wynikami testu niezależności (N = 214)

Podgrupa badana	Występowanie celiakii			df	p	V
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
RZS	58 (95,1)	3 (4,9)	61	2	0,113	0,13
UChTŁ	77 (95,1)	4 (4,9)	81			
SpZ	72 (100)	0	72			
Razem	207 (96,7)	7 (3,3)	214			

n–liczba badanych, df–stopnie swobody, p–wartość p testu, V– miara siły związku Cramera;

4.4. Analiza występowania grup ryzyka celiakii w grupie badanej i kontrolnej

4.4.1. Obciążenie celiakią u członka rodziny pierwszego stopnia pokrewieństwa (rodzice, rodzeństwo, dzieci)

Wykazano dwa przypadki (0,7%) obciążenia występowaniem celiakii u członka rodziny pierwszego stopnia wśród uczestników badania (łącznie grupy B i K). Występowały one tylko w grupie badanej, w której pięć osób nie udzieliło odpowiedzi na to pytanie. Statystycznie wyliczono, że częstość występowania osób, które były obciążone występowaniem celiakii w rodzinie o pierwszym stopniu pokrewieństwa nie różniła się istotnie pomiędzy grupami B i K (tabela 31).

Tabela 31. Częstość występowania osób, które były obciążone celiakią w rodzinie pierwszego stopnia w grupie badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności (N = 280)

Grupa	Występowanie celiakii u członka rodziny pierwszego stopnia			df	p	φ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana (B)	207 (99,0)	2 (1,0)	209	1	1,000	0,05
Kontrolna (K)	71 (100)	0 (0)	71			
Razem (B+K)	278 (99,3)	2 (0,7)	280			

n- liczba badanych, df - stopnie swobody, p - wartość p testu, φ_c - miara siły związku phi Yule'a

4.4.2 Występowanie cukrzycy typu 1

Występowanie cukrzycy typu 1 wykazano wśród 0,40% ($n = 1$) osób całej próby analizowanej (N = 285). Był to jeden chory w grupie badanej (tabela 32).

Tabela 32. Częstość występowania cukrzycy typu 1 w grupie badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności (N = 285)

Grupa	Cukrzyca typu 1			df	p	φ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana (B)	213 (99,5)	1 (0,5)	214	1	1,000	0,03
Kontrolna (K)	71 (100)	0 (0)	71			
Razem(B+K)	284 (99,6)	1 (0,4)	285			

n-liczba badanych, df - stopnie swobody, p - wartość p testu, φ_c - miara siły związku phi Yule'a

Wykazano, że częstość występowania cukrzycy typu 1 nie różniła się istotnie pomiędzy grupami B i K. Wielkość efektu oszacowano miarą siły związku phi Yule'a, jako bardzo małą.

4.4.3. Występowanie zespołu Downa i zespołu Turnera

Rozpoznanie zespołu Downa i/lub zespołu Turnera nie stwierdzono ani w grupie badanej, ani w kontrolnej ($n = 0$).

4.5. Występowanie opryszczkowego zapalenia skóry w grupie badanej i kontrolnej

Występowanie opryszczkowego zapalenia skóry (choroby Durhinga) wykazano wśród 0,5% ($n = 1$) grupy badanej. Rozkład częstości występowania opryszczkowego zapalenia skóry wraz z udziałami w obrębie grup przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33. Częstość występowania opryszczkowego zapalenia skóry w grupie badanej i kontrolnej z wynikami testu niezależności ($N = 285$)

Grupa	Opryszczkowe zapalenie skóry			df	p	φ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana (B)	213 (99,5)	1 (0,5)	214	1	1,000	0,03
Kontrolna (K)	71(100)	0 (0)	71			
Razem (B+K)	284 (99,6)	1 (0,4)	285			

n – liczba badanych, df - stopnie swobody, p - wartość p testu, φ_c - miara siły związku phi Yule'a

Statystycznie częstości występowania opryszczkowego zapalenia skóry nie różniły się istotnie pomiędzy grupami B i K, wielkość efektu oszacowano jako bardzo małą. Choroba Durhinga występowała u chorego na TRU z współistniejącą celiakią rozpoznaną przed rozpoczęciem badania.

4.6. Występowanie dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego w grupie badanej i kontrolnej

Dokonano porównania częstości występowania wybranych dolegliwości ze stronu układu mięśniowo-szkieletowego: bólu stawów, kręgosłupa, kości i mięśni.

Najczęściej występowały bóle stawów w 62,8% całej populacji objętej badaniem, a najrzadziej bóle kości u 23,5%. Stwierdzono statystycznie istotnie częstsze ($p < 0,001$) występowanie wszystkich badanych dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego w grupie chorych na choroby reumatyczne (grupa badana) w porównaniu do grupy kontrolnej (tabele 34–37).

Częstość występowania bólów stawów była większa w grupie badanej (75,7%) niż w kontrolnej (23,9%), wielkość efektu została oszacowana jako bardzo duża (tabela 34).

Tabela 34. Częstość występowania bólów stawów wraz z udziałami w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności

Grupa	Bóle stawów			df	p	φ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana (B)	52 (24,3)	162 (75,7)	214	1	<0,001	0,46
Kontrolna (K)	54 (76,1)	17 (23,9)	71			
Razem(B+K)	106(37,2)	179 (62,8)	285			

n – liczba badanych, df - stopnie swobody, p - wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie u, φ_c -miara siły związku phi Yule'a

Występowanie bólów kręgosłupa wykazano wśród 56,1% ($n = 160$) osób próby analizowanej. W grupie B 62,6% chorych zgłosiło bóle kręgosłupa natomiast w grupie K dolegliwość odczuwana była przez 36,6% ankietowanych (tabela 35). Różnica między grupami B i K była istotna statystycznie, a wielkość efektu oszacowano jako umiarkowaną.

Tabela 35. Częstość występowania bólów kręgosłupa w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności

Grupa	Bóle kręgosłupa			df	p	φ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana (B)	80 (37,4)	134 (62,6)	214	1	<0,001	0,23
Kontrolna (K)	45 (63,4)	26 (36,6)	71			
Razem(B+K)	125(43,9)	160 (56,1)	285			

n-liczba badanych, df-stopnie swobody, p-wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie u, φ_c -miara siły związku phi Yule'a

Występowanie bólów mięśni wykazano wśród 35,1% ($n = 100$) osób próby analizowanej. Częstości występowania bólów mięśni istotnie się różniła pomiędzy grupami B (43%) i K (11,3%), przeważała w grupie badanej, a wielkość efektu oszacowano jako umiarkowaną (tabela 36).

Tabela 36. Częstość występowania bólów mięśni w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności

Grupa	Bóle mięśni			df	p	ϕ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana (B)	122 (57)	92 (43)	214	1	<0,001	0,29
Kontrolna (K)	63 (88,7)	8 (11,3)	71			
Razem (B+K)	185 (64,9)	100 (35,1)	285			

n – liczba badanych, df - stopnie swobody, p - wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie, ϕ_c -miara siły związku phi Yule'a

Występowanie bólów kości wykazano wśród 23,5% ($n=67$) osób próby analizowanej. Częstości występowania bólów kości była większa w grupie badanej (29,4%), a różnica była istotna statystycznie, wielkość efektu oszacowano jako umiarkowaną (tabela 37).

Tabela 37. Częstość występowania bólów kości w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności

Grupa	Bóle kości			df	p	ϕ_c
	Nie n(%)	Tak n(%)	Razem n			
Badana(B)	151 (70,6)	63 (29,4)	214	1	<0,001	0,24
Kontrolna(K)	67 (94,4)	4 (5,6)	71			
Razem(B+K)	218 (76,5)	67 (23,5)	285			

n – liczba badanych, df - stopnie swobody, p - wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie u, ϕ_c -miara siły związku phi Yule'a

4.7. Nasilenie objawów zmęczenia, wzdęcia i bólu brzucha wg VAS w grupie badanej i kontrolnej

Średni VAS został wyliczony z uwzględnieniem wszystkich badanych w danej grupie. W przypadku badanych, którzy nie odczuwali danej dolegliwości uznano, że VAS = 0 mm. Średni VAS zmęczenia był większy w grupie badanej (39,1 mm) w porównaniu do grupy kontrolnej (15,3 mm). Chorzy z grupy badanej mieli również średni VAS bólu brzucha i VAS wzdęć większy niż w grupie kontrolnej (tabela 38).

Tabela 38. Charakterystyka VAS bólu brzucha, wzdęć i zmęczenia w grupach badanej i kontrolnej

VAS [mm] wybranego parametru	Ogółem (B+K)	Grupa Badana (B)	Grupa Kontrolna (K)
VAS bólu brzucha [mm] średnia ± SD min. - max.	13,6 ± 23,2 0 - 91	16,2 ± 24,9 0 - 91	5,7 ± 14,9 0 - 64
VAS wzdęcia [mm] średnia ± SD min. - max.	18,4 ± 26,9 0 - 95	21,7 ± 28,0 0 - 92	8,4 ± 20,5 0 - 95
VAS zmęczenia [mm] średnia ± SD min. - max.	33,1 ± 32 0 - 100	39,1 ± 31,0 0 - 100	15,3 ± 28,2 0 - 89

4.8. Występowanie w grupie badanej i kontrolnej wybranych objawów mogących mieć związek z celiakią

W grupie badanej (B) i kontrolnej (K) przeanalizowano występowanie wybranych objawów mogących mieć związek z celiakią (tabela 39). Niedowaga wyrażona indeksem masy ciała BMI poniżej wartości 18,5 kg/m² została wykazana wśród 6,3% (n = 18) osób próby analizowanej. Występowała wśród 7,9% chorych z grupy B i u 1% grupy K. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Natomiast stwierdzono statystycznie częstsze występowanie: utraty masy ciała (≥ 5 kg/6 mies.), biegunek, zaparcie, wzdęć o VAS ≥ 50 mm i bólów brzucha o VAS ≥ 50 mm w grupie B w porównaniu do grupy K. W tych przypadkach zbadana miara siły związku phi Yule'a (ϕ_c) została oszacowana jako mała (tabela 39). Utratę masy ciała,

o co najmniej 5 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wykazano wśród 12% (33/285) osób próby analizowanej. Objaw ten został zgłoszony przez 15% chorych w grupie B i 2,9% osób w grupie K. Oddawanie luźnych stolców – powyżej trzech razy dziennie zostało zgłoszone przez 11,6 % (33/285) osób próby analizowanej i przeważało w grupie B (15%) w porównaniu do K (1,4%). Zaparcia – (powyżej trzech dni bez oddawania stolca) występowały u 6,3% (18/285) uczestników badania, wszyscy należeli do grupy B i stanowili 8,5% tej grupy. Bóle brzucha zgłaszało 38,3% (82/214) osób z grupy badanej i 14,1%(10/71) z grupy kontrolnej. Na bóle brzucha (w skali VAS co najmniej 50 mm) uskarżało się 11,9% (n = 34) osób z 285 ankietowanych, w tym 14,5% chorych z grupy B i 4,2% z grupy K. Występowanie wzdęć brzucha o nasileniu wyrażonym w skali VAS co najmniej 50 mm zgłaszało 18,3 % (52/285) wszystkich uczestników, w grupach B i K odpowiednio: 21,6 i 8,5% .

Tabela 39 Porównanie występowania wybranych objawów mogących mieć związek z celiakią w grupie badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności

Parametr	Grupa Badana	Grupa Kontrolna	p	ϕ_c
	N (%)	N (%)		
Niedowaga BMI < 18,5	17 (7,9)	1 (0,7)	0,051	0,12
Luźne stolce >3 dziennie	32 (14,9)	1 (0,7)	0,001	0,18
Zaparcia > 3 dni bez stolca	18 (8,5)	0 (0)	0,009	0,15
Utrata masy ciała (≥ 5 kg/6 mies)	31 (15)	2 (2,9)	0,008	0,16
Wzdęcia (VAS ≥ 50 mm)	46 (21,6)	6 (8,5)	0,021	0,15
Bóle brzucha (VAS ≥ 50 mm)	31 (14,5)	3 (4,2)	0,020	0,14
Zmęczenie (VAS ≥ 50 mm)	92 (43,2)	12(16,9)	<0,001	0,23

BMI–index masy ciała, VAS–wizualna skala analogowa, n–liczba badanych, p–wartość p testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie, ϕ_c –miara siły związku phi Yule'a ,

Występowanie zmęczenia zgłosiło 58,9% (n = 168) uczestników badania, odczuwało je 69,6% (n = 149) z grupy B i 25,7% (n = 19) z grupy K. Zmęczenie

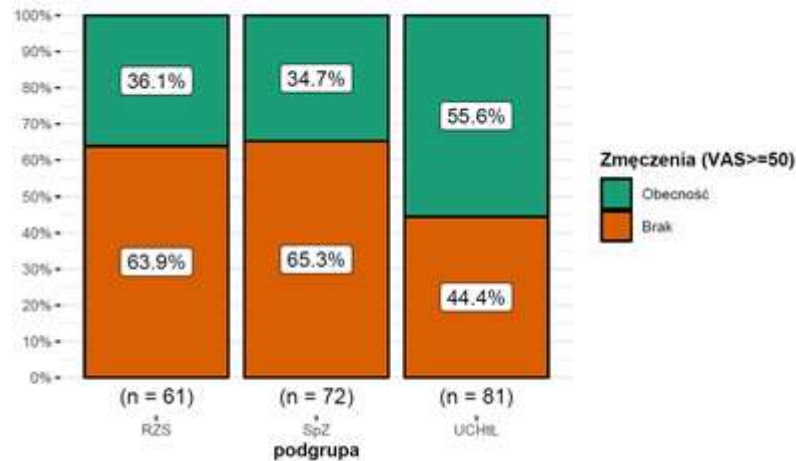
o nasileniu wyrażonym w VAS co najmniej 50 mm było zgłoszone przez 36,6% (n = 104) analizowanych. Odczuwało je 43,2% grupy B i 16,9% grupy K (tabela 39). Częstość występowania zmęczenia o VAS \geq 50 mm była istotnie statystycznie większa w grupie B niż w grupie K (p < 0.001), a obliczona wielkość efektu została uznana za umiarkowaną.

4.9. Analiza występowania wybranych objawów w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ.

Wobec zaobserwowania istotnie częstszego występowania w grupie badanej (chorych na choroby reumatyczne) utraty masy ciała, biegunek, zaparcie, wzdęcie i bólów brzucha przeanalizowano rozkład procentowy tych objawów wg podgrup grupy badanej oraz zbadano przy użyciu testu chi-kwadrat Pearsona istotność statystyczną wykazanych różnic.

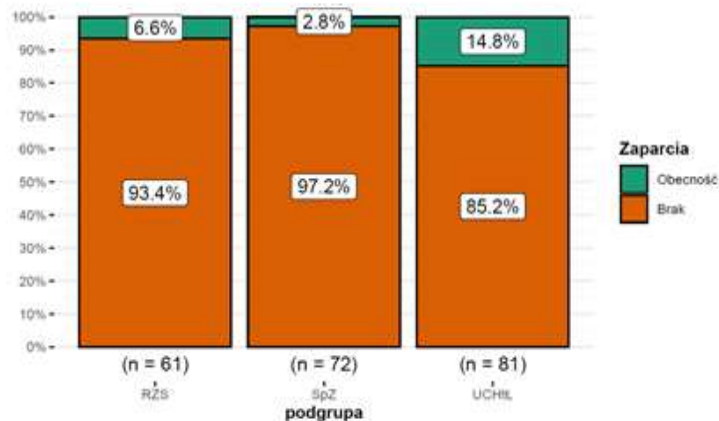
Odczuwanie przewlekłego zmęczenia zgłosiło: 59% (36/61) chorych na RZS; 68,1% (49/72) chorych na SpZ i 77,8% (64/81) chorych na UChTŁ. Średni VAS [mm] w podgrupach (uwzględniając chorych niezgłaszających zmęczenia jako VAS = 0 mm) wynosił : RZS 38,3 mm \pm 30,7; UChTŁ 39,0 mm \pm 30,7; SpZ 38,2 mm \pm 30,6. Analizując tylko chorych, którzy zgłosili zmęczenie i oceniali jego nasilenie, średni VAS w podgrupach wynosił odpowiednio : RZS 53,1 mm \pm 19,7; UChTŁ 59,4 mm \pm 18,3; SpZ 51,5 mm \pm 23,8.

Jako istotne klinicznie uznano występowanie zmęczenia o VAS \geq 50 mm, jego rozkład w podziale na podgrupy przedstawia rycina 8. Stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie zmęczenia o VAS \geq 50 mm (p = 0,01) w podgrupie chorych na UChTŁ, niż w podgrupach RZS i SpZ .



Rycina 8. Występowania zmęczenia o VAS ≥ 50 mm w podziale na podgrupy RZS, SpZ i UChTŁ

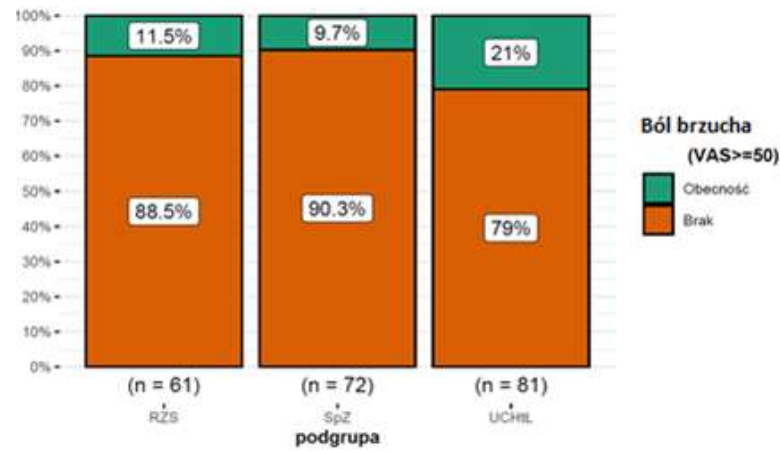
W badaniu wykazano statystycznie istotnie częstsze występowanie zaparć ($p = 0,02$) w podgrupie chorych na UChTŁ niż w podgrupach RZS i SpZ (rycina 9).



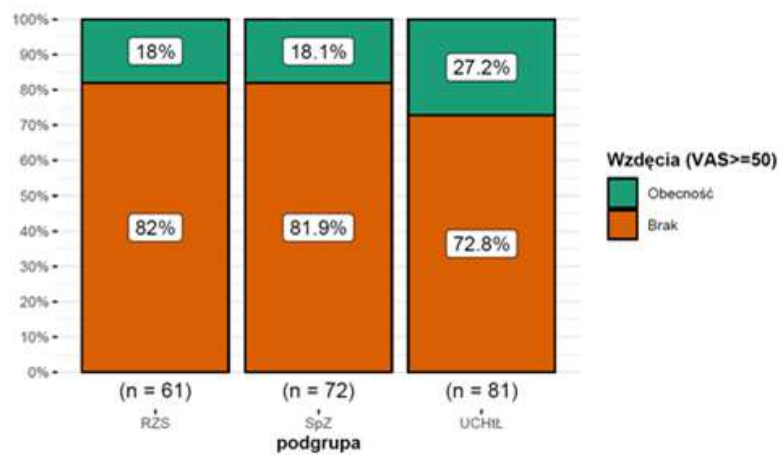
Rycina 9. Występowania zaparć w podziale na podgrupy RZS, SpZ i UChTŁ

Bóle brzucha zgłosiło: 31,1 % (19/61) chorych na RZS; 33,3% (24/72) chorych na SpZ i 48,1% (39/81) chorych na UChTŁ. Wzdęcia brzucha zgłosiło: 39,3% (24/61) chorych na RZS; 47,2 % (34/72) chorych na SpZ i 55,5 % (45/81) chorych na UChTŁ. Przeanalizowano częstość występowania bólu brzucha i wzdęć o VAS ≥ 50 mm (ryciny 10–11). Bóle brzucha o VAS ≥ 50 mm i wzdęcia o VAS ≥ 50 mm występowały najczęściej w podgrupie UChTŁ, a podobnie rzadziej w podgrupach RZS i SpZ.

Różnice te nie były istotne statystycznie, odpowiednio $p = 0,10$ (dla bólów brzucha o $VAS \geq 50$ mm) i $p = 0,29$ (dla wzdęć o $VAS \geq 50$ mm).

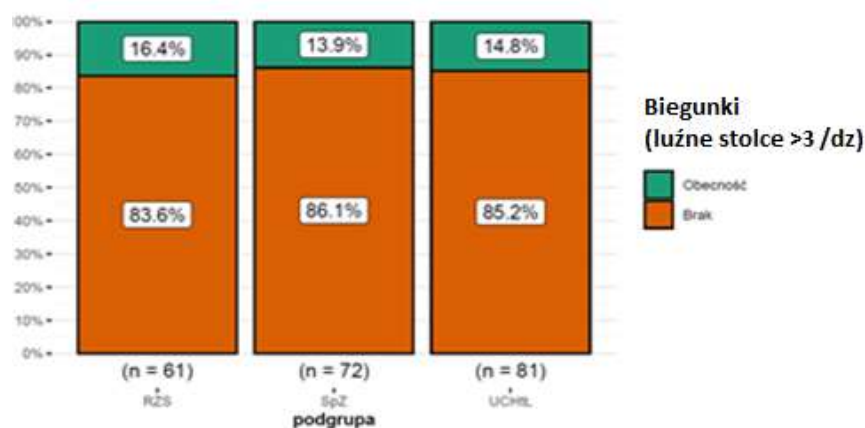


Rycina 10. Występowania bólów brzucha o $VAS \geq 50$ mm w podziale na podgrupy RZS, SpZ i UChTŁ



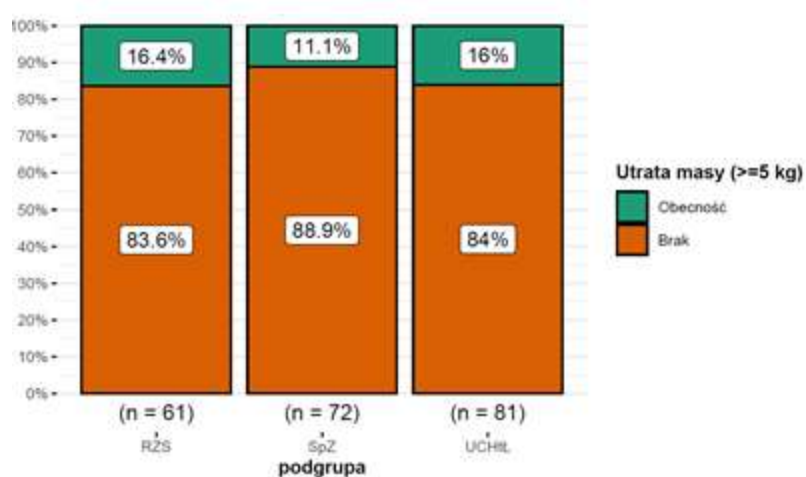
Rycina 11. Występowania wzdęć o $VAS \geq 50$ mm w podziale na podgrupy RZS, SpZ i UChTŁ

Rozkład procentowy występowania biegunek (liczba luźnych stolców > 3 dziennie) był następujący: RZS 16,4% ; UChTŁ 14,8% i SpZ 13,9% (rycina 12). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między podgrupami ($p = 0,92$).



Rycina 12. Występowania biegunek (liczba luźnych stolców > 3/dzień) w podziale na podgrupy RZS, SpZ i UChTŁ

Utrata masy ciała powyżej 5 kg/ 6 mies. najrzadziej występowała w podgrupie SpZ (11,9%), a w podgrupach RZS (16,4%) i UChTŁ (16%) z podobną częstością (rycina 13). Różnice były nieistotne statystycznie ($p = 0,6$).



Rycina 13. Występowania utraty masy ciała (> 5kg/6 mies.) w podziale na podgrupy RZS, SpZ i UChTŁ

Częstość występowania dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ przedstawiono w tabeli 40.

Tabela 40. Występowanie dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu niezależności

Objaw	Obecność	Grupa badana N=214 n	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
			RZS n(%)	UChTŁ n(%)	SpZ n(%)	p	V	Efekt
Bóle mięśni	Nie	122	27 (44,3)	43 (53,1)	52 (72,2)	0,003	0,23	Umiarkowany
	Tak	92	34 (55,7)	38 (46,9)	20 (27,8)			
Bóle stawów	Nie	52	4 (6,6)	34 (42,0)	14 (19,4)	<0,001	0,34	Duży
	Tak	162	57 (93,4)	47 (58,0)	58 (80,6)			
Bóle kości	Nie	151	37 (60,7)	56 (69,1)	58 (80,6)	0,040	0,17	Mały
	Tak	63	24 (39,3)	25 (30,9)	14 (19,4)			
Bóle kręgosłupa	Nie	80	21 (34,4)	37 (45,7)	22 (30,6)	0,132	0,14	Mały
	Tak	134	40 (65,6)	44 (54,3)	50 (69,0)			

N–liczba badanych, p–wartość „p” testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie; V–miara siły związku Cramera d–stopnie swobody

Z danych zobrazowanych na rycinach 10–13 oraz tabeli 40 po przeprowadzeniu testów post hoc dla wyników istotnych wykazano statystycznie, że:

- w podgrupie UChTŁ odnotowano istotnie większy udział zaparcie niż w SpZ, $p_{adj} = 0,035$;
- udział osób ze zmęczeniem o VAS ≥ 50 mm w podgrupie UChTŁ był istotnie większy niż w RZS, $p_{adj} = 0,040$ oraz większy niż w SpZ, $p_{adj} = 0,028$;
- udział osób ze bólem mięśni w podgrupie SpZ był istotnie mniejszy niż w RZS $p_{adj} = 0,004$ oraz mniejszy niż w UChTŁ, $p_{adj} = 0,029$;
- udział osób ze bólem stawów w podgrupie RZS był istotnie większy niż w SpZ $p_{adj} = 0,040$ oraz większy niż w UChTŁ, $p_{adj} < 0,001$; ponadto udział osób z bólem stawów w podgrupie SpZ był istotnie większy niż w UChTŁ, $p_{adj} = 0,005$;
- udział osób z bólem kości w podgrupie RZS był istotnie większy niż w SpZ, $p_{adj} = 0,039$.

4.10. Występowanie wybranych objawów w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ w zależności od współwystępowania celiakii .

Tabela 41. Występowanie wybranych objawów w zależności od współistnienia celiakii w grupie badanej z podziałem na podgrupy wraz z wynikami testu niezależności

Objawy	Celiakia współistniejąca	Grupa badana N=214 n	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
			RZS n(%)	UChTŁ n(%)	SpZ n(%)	p	V	Efekt
Zaparcia > 3 dni bez oddawania stolca	Nie	16	3 (5,1)	11 (14,3)	2 (2,8)	0,033	0,18	Mały
	Tak	2	1 (33,3)	1 (25)	0(0)	1,000	0,09	Mały.
Biegunki/Luźne stolce>3 dziennie	Nie	31	10 (16,9)	11 (14,3)	10 (13,9)	0,877	0,04	B. mały
	Tak	1	0(0)	1 (25)	0(0)	1,000	0,35	Umiark.
Wzdęcia brzucha (VAS ≥ 50)	Nie	45	11 (18,6)	21 (27,2)	13 (18,1)	0,269	0,11	Mały
	Tak	2	1 (33,3)	1 (25)	0(0)	1,000	0,09	Mały.
Bóle brzucha (VAS ≥ 50)	Nie	31	7 (11,9)	17 (22,1)	7 (9,7)	0,072	0,16	Mały
	Tak	0	-	-	-	-	-	-
Zmęczenia (VAS ≥ 50)	Nie	86	20 (33,9)	41 (53,3)	25 (34,7)	0,017	0,20	Umiark.
	Tak	6	3 (100)	3 (75)	0(0)	1,000	0,35	Umiark.
Utrata masy ciała (≥ 5 kg/6mies.)	Nie	30	9 (15,2)	13 (16,9)	8 (11,1)	0,538	0,08	B. mały
	Tak	1	1 (33,3)	0(0)	0(0)	0,285	0,47	B. duży
Bóle mięśni	Nie	89	33 (55,9)	36 (46,7)	20 (27,8)	0,003	0,24	Umiark.
	Tak	3	2 (66,7)	1 (25)	0(0)	0,486	0,42	B. duży
Bóle stawów	Nie	156	55 (93,2)	43 (55,8)	58 (80,6)	<0,001	0,35	Duży
	Tak	6	3 (100)	3 (75)	0(0)	1,000	0,35	Duży
Bóle kości	Nie	62	24 (40,7)	24 (31,1)	14 (19,4)	0,028	0,19	Mały
	Tak	1	0(0)	1 (25)	0(0)	1,000	0,35	Duży
Bóle kręgosłupa	Nie	129	39 (66,1)	40 (52)	50 (69,4)	0,084	0,16	Mały
	Tak	4	1 (33,3)	3 (75)	0(0)	0,486	0,42	B. duży

n – liczba badanych, p - wartość „p” testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie; V – miara siły związku Cramera, df – stopnie swobody

Częstość występowania wybranych objawów w powiązaniu ze współistniejącą celiakią w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ przedstawiono w tabeli 41. Z danych tabeli 41 wykazano testami post hoc, że wśród chorych bez współistniejącej celiakii:

- w podgrupie UChTŁ odnotowano istotnie większy udział zaparć niż w SpZ $p_{adj} = 0,018$;
- udział osób ze zmęczeniem o VAS ≥ 50 mm w podgrupie UChTŁ był istotnie większy niż w RZS $p_{adj} = 0,034$ oraz większy niż w SpZ, $p_{adj} = 0,034$;
- udział osób ze bólem mięśni w podgrupie SpZ był istotnie mniejszy niż w RZS $p_{adj} = 0,004$; oraz mniejszy niż w UChTŁ $p_{adj} = 0,027$;
- udział osób ze bólem stawów w podgrupie RZS był istotnie większy niż w SpZ $p_{adj} = 0,043$; oraz większy niż w UChTŁ, $p_{adj} < 0,001$. Ponadto udział osób z bólem stawów w podgrupie SpZ był istotnie większy niż w UChTŁ, $p_{adj} = 0,004$;
- udział osób ze bólem kości w podgrupie RZS był istotnie większy niż w SpZ, $p_{adj} = 0,035$.

Analizując częstość występowania wybranych objawów zgłaszanych przez chorych na współistniejącą celiakię, pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ, SpZ; nie wykazano istotnych statystycznie zależności. Najczęściej chorzy na współistniejącą celiakię uskarżali się na nasilone zmęczenie o VAS ≥ 50 mm 85,7% (6/7) i bóle stawów 85,7% (6/7). Bóle kręgosłupa były odczuwane przez 57,1% (4/7). Zaparcia zgłaszało 28,6% (2/7). Również wzdęcia o VAS ≥ 50 mm zgłaszało 28,6% (2/7). Rzadko występowały: utrata masy ciała (≥ 5 kg/6mies.), luźne stolce (> 3 dziennie) i bóle kostne - po 14,3% (1/7). Nikt z chorujących na celiakię nie zgłaszał bólu brzucha o VAS ≥ 50 mm.

4.11. Występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ

Przeanalizowano podgrupy badane pod względem występowania dolegliwości takich jak aftowe zapalenie jamy ustnej, defekty szkliwa, niepłodność (bezdziwność pomimo podejmowanych prób prokreacji) i zaburzenia neurologiczne (padaczka i/lub polineuropatia o nieustalonej etiologii), mogących wynikać z celiakii (tabela 42).

Tabela 42. Występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach wraz z wynikami testu niezależności

Dolegliwości	Grupa badana N = 214 n	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
		RZS n(%)	UChTŁ n(%)	SpZ n(%)	p	V	Efekt
Aftowe zapalenie jamy ustnej	27	5 (8,2)	16 (19,8)	6 (8,3)	0,049	0,17	Mały
Defekty szkliwa	40	11 (18)	18 (22,5)	11 (15,3)	0,515	0,08	B. mały
Niepłodność	3	0(0)	3 (3,7)	0(0)	0,114	0,15	Mały
Zaburzenia neurologiczne	13	3 (4,9)	9 (11,2)	1 (1,4)	0,041	0,18	Mały

Zaburzenia neurologiczne- dotyczy występowania padaczki i/lub polineuropatii o nieustalonej etiologii, niepłodność-bezdziwność pomimo prób prokreacji, p- wartość „p” testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie; V - miara siły związku Cramera, n - liczba badanych

Statystycznie wykazano że:

- aftowe zapalenie jamy ustnej występowało istotnie częściej w podgrupie UChTŁ niż w pozostałych podgrupach.
- najczęściej zaburzenia neurologiczne (padaczka i/lub polineuropatia o nieustalonej etiologii) występowały w podgrupie UChTŁ.

Zaburzenia neurologiczne występowały u w grupie badanej wśród chorych na celiakię u 28,6% (2/7) osób, a defekty szkliwa i aftowe zapalenie jamy ustnej po równo, u 14,3% (1/7). Osoby z grupy badanej ze współistniejącą celiakią nie zgłaszały niepłodności (bezdziwności pomimo prób prokreacji).

Dokonano analizy występowania ww. wymienionych dolegliwości z uwzględnieniem współistnienia celiakii w podgrupach grupy badanej (tabela 43).

Tabela 43. Występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach grupy badanej z uwzględnieniem współistniejącej celiakii wraz z wynikami testu niezależności

Dolegliwość	Celiakia	n	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
			RZS n(%)	UChTŁ n(%)	SpZ n(%)	p	V	Efekt
Niepłodność	Nie	3	0(0)	3 (3,7)	0(0)	0,329	0,13	Mały
	Tak	0	-	-	-	-	-	-
Aftowe zapalenie jamy ustnej	Nie	26	5 (8,5)	15 (18,7)	6 (8,3)	0,060	0,17	Mały
	Tak	1	0(0)	1 (25)	0(0)	1,000	0,35	Duży
Defekty szkliwa	Nie	39	11 (18,6)	17 (22,7)	11 (15,3)	0,519	0,08 0	B. mały
	Tak	1	0(0)	1 (25)	0(0)	1,000	0,35	Duży
Zaburzenia neurologiczne	Nie	11	3(5,1)	7 (9,3)	1 (1,4)	0,096	0,15	Mały
	Tak	2	0(0)	2 (50)	0(0)	0,429	0,55	B. duży

Zaburzenia neurologiczne - dotyczy występowania padaczki i/lub polineuropatii o nieustalonej etiologii, niepłodność -bezdzielnosc pomimo prób prokreacji, n- liczba badanych, p- wartosc „p” testu; V- miara sily związku Cramera

Po uwzględnieniu podziału na chorych na współistniejącą celiakię i bez niej pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ w częstości występowania aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych (padaczki i/lub polineuropatii o nieustalonej etiologii) nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

4.12. Występowanie choroby wrzodowej i zespołu jelita drażliwego w podgrupach RZS, UChTŁ i SpZ .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zespołu jelita drażliwego i choroby wrzodowej pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ (tabela 44). Wśród chorych na celiakię nie występowała choroba wrzodowa. Zespół jelita drażliwego był rozpoznany u 28,6% (2/7) osób chorujących na celiakię.

Tabela 44. Występowania zespołu jelita drażliwego i choroby wrzodowej w podgrupach z uwzględnieniem współistnienia celiakii wraz z wynikami testu niezależności, $df = 2$

Choroba współistniejąca	Celiakia	N	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
			RZSn (%)	UCHtŁn (%)	SpZn (%)	p	V	Efekt
Zespół jelita drażliwego	Nie	31	8 (13,6)	13 (17,3)	10 (14,1)	0,796	0,05	B. mały
	Tak	2	1 (33,3)	1 (2,5)	0(0)	1,000	0,09	B. mały
Choroba wrzodowa	Nie	16	3 (5,1)	7 (9,2)	6 (8,5)	0,651	0,07	B. mały
	Tak	0	-	-	-	-	-	-

N, n – liczba badanych p - wartość „p” testu; V - miara siły związku Cramera

4.13. Analiza wieloczynnikowa prognozowania wystąpienie celiakii na podstawie zgłaszanych objawów

W oparciu o uzyskane wyniki przeprowadzono analizę wieloczynnikową, której celem było wykazanie czynników, umożliwiających lepszą diagnostykę celiakii w grupie chorych na choroby reumatyczne. Uwzględnione w modelu objawy takie jak: zaparcia, luźne stolce w ilości > 3 dziennie, wzdęcia o $VAS \geq 50$ mm, bóle brzucha o $VAS \geq 50$ mm, zmęczenie o $VAS \geq 50$ mm i utrata masy ciała (≥ 5 kg/6mies.), które wstępnie wykazały istotnie częstsze występowanie w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model regresji logistycznej według poniższego wzoru: celiakia \sim zaparcia (> 3 dni bez oddawania stolca) + luźne stolce (>3 dziennie) + wzdęcia brzucha o $VAS \geq 50$ mm + ból brzucha o $VAS \geq 50$ mm + przewlekłe zmęczenie o $VAS \geq 50$ mm + utrata masy ciała (≥ 5 kg/6mies)

(Wyjaśnienie dotyczące wzoru: po lewej stronie od tyldy („~”) zamieszczono zmienną zależną, po prawej stronie – zmienne niezależne)

Wyniki dopasowania modelu wieloczynnikowego przedstawiono w tabeli 45. Iloraz szans (OR) wystąpienia celiakii w przypadku braku wymienionych czynników wynosił 0,01 (95%CI: 0,0-0,03; $p < 0,001$).

Tabela 45. Wyniki dopasowania modelu regresji logistycznej

Zmienne wyjaśniające	Celiakia		
	OR	CI	p
Zaparcia > 3 dni bez oddawania stolca	2,25	0,10–21,93	0,518
Luźne stolce >3 dziennie	0,89	0,04–6,56	0,918
Wzdęcia brzucha o VAS \geq 50 mm	0,36	0,02–2,78	0,400
Ból brzucha o VAS \geq 50 mm	0,00	-	0,992
Zmęczenie o VAS \geq 50 mm	17,61	2,61–348,09	0,011
Utrata masy ciała (\geq 5 kg/6mies.)	1,01	0,05–7,02	0,990

OR–iloraz szans, CI–przedział ufności 95%, p–wartość „p” testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie

Wykazano, że jedynym objawem, z analizowanych, mającym istotny wpływ na rozpoznanie celiakii było przewlekłe zmęczenie o nasileniu wg VAS \geq 50 mm. Szanse wystąpienia celiakii w przypadku obecności przewlekłego zmęczenia o VAS \geq 50 mm były o 17,61 razy większe niż w przypadku braku tego objawu. Wielkość efektu oszacowano jako dużą.

4.14. Korelacje wybranych parametrów

W grupie badanej obliczono zależności w postaci współczynników korelacji oraz istotności pomiędzy zgłaszanymi przez chorych objawami a celiakią, dietą bezglutenową, wartościami wybranych wyników badań laboratoryjnych, stosowanymi LMPCh i chorobami współistniejącymi. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 46–49.

Zaparcia

Wykazano sześć istotnych statystycznie zależności. Występowanie zaparcé było dodatnio skorelowane z paleniem papierosów, obecnością choroby wrzodowej, stosowaniem diety bezglutenowej oraz z większym mianem ANA. Korelacje ujemne dotyczyły wartości stężenia hemoglobiny oraz aktywności ALAT.

Biegunki (oddawanie powyżej 3 luźnych stolców dziennie)

Wykazano jedną istotną zależność pomiędzy biegunkami a analizowanymi parametrami. Wystąpienie luźnych stolców było istotnie skorelowane z obecnością zespołu jelita drażliwego.

Wzdęcia (VAS \geq 50 mm)

Obliczono, że wystąpienie wzdęć (VAS \geq 50 mm) było istotnie dodatnio powiązane z współistnieniem zespołu jelita drażliwego, stosowaniem diety bezglutenowej oraz chorobą wrzodową i stosowaniem hydroksychlorochiny.

Bóle brzucha (VAS \geq 50 mm)

Wykazano, że wystąpienie bólów brzucha (VAS \geq 50 mm) było istotnie skorelowane z zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, większym stężeniem Ig A całkowitego oraz chorobą wrzodową i stosowaniem chlorochiny oraz hydroksychlorochiny.

Przewlekłe zmęczenie (VAS \geq 50 mm)

Wyliczono, że przewlekłe, nasilone zmęczenie (VAS \geq 50 mm) było istotnie związane dodatnio z celiakią, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, zespołem jelita drażliwego, stosowaniem diety bezglutenowej, chlorochiny oraz niepłodnością. Jednocześnie wzrost nasilenia zmęczenia był powiązany ze zmniejszeniem stężenia CRP oraz hemoglobiny.

Utrata masy ciała (\geq 5 kg/6 mies)

Zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5 kg w przeciągu 6 mies. dodatnio korelowało ze zwiększeniem parametrów zapalnych (OB, CRP) oraz stężenia białka. Utrata masy ciała również wiązała się ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny.

Bóle mięśni

Wykazano, że bóle mięśni były istotnie dodatnio powiązane z występowaniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz z niepłodnością.

Bóle stawów

Istotne korelacje dodatnie stwierdzono pomiędzy bólami stawów, a przyśpieszeniem OB, zwiększeniem stężenia CRP, cholesterolu, stosowaniem metotreksatu, hydroksychlorochiny. Korelacje ujemne wykazano pomiędzy bólami stawów a mianem ANA.

Bóle kości

Występowanie bólu kości było powiązane istotnie z występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz choroby wrzodowej.

Bóle kręgosłupa

Wykazano, że występowanie bólu kręgosłupa było skorelowane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu, stosowaniem sulfasalazyny, zespołem jelita drażliwego oraz chorobą wrzodową. Ujemne powiązanie zaobserwowano w przypadku zwiększenia miana ANA oraz przyjmowania: mykofenolanu mofetilu, hydroksychlorochiny.

Aftowe zapalenie jamy ustnej

Wyliczono, że występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej istotnie korelowało dodatnio z zespołem jelita drażliwego, niepłodnością i aktywnością ALAT, a ujemnie ze stosowaniem metotreksatu.

Defekty szkliwa

Wystąpienie defektów szkliwa było dodatnio powiązane jedynie ze wzrostem triglicerydów.

Zaburzenia neurologiczne

Występowanie wybranych zaburzeń neurologicznych (padaczki i/lub polineuropatii o nieustalonej etiologii) było istotnie skorelowane z celiakią, niepłodnością oraz chorobą Leśniowskiego–Crohna i chorobą wrzodową, stosowaniem chlorochiny, zwiększeniem stężenia RF, zwiększeniem aktywności ASPAT i zmniejszeniem stężenia hemoglobiny.

Tabela 46. Wyniki analizy korelacji pomiędzy współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, a objawami występującymi w grupie badanej

Parametr	Celiakia	Cukrzyca typu 1	Autoimm. zap. tarczycy	Autoimm. zap. wątroby	WZJG	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Sarkoidoza
Biegunki	0,00	-0,03	0,11	-0,05	0,07	-0,05	-0,03
Utrata masy ciała	0,00	-0,03	-0,05	-0,05	-0,07	0,06	-0,03
Zaparcia	0,04	-0,02	0,00	0,00	-0,06	0,11	-0,02
Wzdęcia (VAS ≥ 50 mm)	-0,03	-0,04	0,00	0,03	-0,10	0,03	0,13
Ból brzucha (VAS ≥ 50 mm)	-0,07	-0,03	-0,01	0,06	-0,08	0,06	-0,03
Zmęczenie (VAS ≥ 50 mm)	0,16*	0,08	0,25***	-0,02	0,11	-0,10	0,08
Aftowe zap. jamy ustnej	0,00	-0,03	0,00	-0,05	0,09	-0,05	-0,03
Defekty szklivi	-0,02	-0,03	0,02	-0,06	-0,02	0,04	-0,03
Zaburzenia neurologiczne ¹	0,17**	-0,02	0,03	-0,03	-0,04	0,14*	-0,02
Bóle mięśni	0,00	0,09	0,09	0,14*	0,05	-0,02	0,08
Bóle stawów	0,04	0,04	0,09	0,07	0,04	-0,03	0,04
Bóle kości	-0,06	-0,04	0,14*	0,18**	-0,04	0,01	-0,04
Bóle kręgosłupa	0,03	0,05	0,02	0,09	0,03	0,00	0,05

Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie korelacje: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ WZJG – wrzodziejące zap. jelita grubego, ¹-padaczka i/lub polineuropatia o nieustalonej etiologii

Tabela 47. Wyniki analizy korelacji pomiędzy stosowanymi LMPCh, a objawami występującymi w grupie badanej

Parametr	metotreksat	sulfasalzyna	chlorochina	hydroksy-chlorochina	azatiopryna	leflunomid	mycofenolan mofetilu
Biegunki	-0,03	0,04	0,01	0,06	-0,06	0,02	-0,07
Utrata masy ciała $\geq 5\text{kg}/6\text{mies.}$	-0,02	0,05	-0,01	-0,08	0,06	0,04	0,17*
Zaparcia	-0,06	-0,02	0,05	0,04	-0,04	0,01	0,05
Wzdęcia(VAS ≥ 50)	-0,01	-0,01	0,12	0,18*	-0,07	0,03	-0,09
Ból brzucha (VAS ≥ 50)	-0,03	0,11	0,14*	0,13*	0,04	-0,04	0,01
Zmęczenie (VAS ≥ 50)	-0,02	0,06	0,14*	0,11	-0,12	0,10	0,08
Aftowe zap. jamy ustnej	-0,17*	0,06	0,02	0,05	-0,05	-0,02	-0,06
Defekty szkliva	-0,04	0,06	0,06	0,04	-0,07	0,00	-0,08
Zaburzenia neurologiczne ¹	-0,08	-0,07	0,19**	-0,07	-0,04	0,12	-0,04
Bóle mięśni	0,00	0,02	0,02	-0,04	-0,12	0,18**	0,08
Bóle stawów	0,24***	0,11	-0,10	-0,15*	0,08	-0,13	-0,10
Bóle kości	-0,04	0,02	0,01	-0,12	-0,09	0,13	-0,05
Bóle kręgosłupa	0,00	0,14*	0,01	-0,14*	-0,11	0,05	-0,22**

¹-padaczka i/lub polineuropatia o nieustalonej etiologii; pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie korelacje: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; ***- $p < 0.001$

Tabela 48. Wyniki analizy korelacji pomiędzy wybranymi wynikami badań laboratoryjnych a objawami występującymi w grupie badanej

Parametr	HB	OB	CRP	RF	ACPA	ANA	ALAT	ASPAT	Cholest.	Triglicer.	białko	IgA
Biegunki	-0,06	-0,02	-0,04	-0,08	-0,01	-0,13	-0,07	-0,05	-0,03	0,00	-0,01	-0,03
Utrata masy ciała $\geq 5\text{kg}/6\text{mies.}$	-0,21**	0,17*	0,12*	0,03	-0,08	0,03	0,06	-0,01	-0,11	-0,12	0,16*	-0,04
Zaparcia	-0,16*	0,07	0,01	-0,03	0,00	0,18*	-0,14*	0,01	0,01	-0,01	-0,03	-0,08
Wzdęcia (VAS ≥ 50)	-0,10	0,00	-0,06	-0,03	-0,05	-0,05	-0,03	0,08	0,03	0,01	-0,04	0,00
Ból brzucha (VAS ≥ 50)	-0,17*	0,02	-0,06	-0,03	-0,07	-0,01	-0,03	0,06	0,11	0,06	-0,03	0,16*
Zmęczenie (VAS ≥ 50)	-0,14*	0,05	-0,15*	-0,07	-0,02	-0,04	0,03	-0,07	-0,06	0,1	0,06	-0,07
Aftowe zap. jamy ustnej	0,00	-0,1	-0,04	0,00	-0,08	-0,04	0,14*	0,05	0,03	0,00	-0,03	-0,14
Defekty szkliwa	-0,01	-0,09	-0,07	-0,06	0,06	-0,09	-0,11	-0,05	0,11	0,15*	-0,02	0,03
Zaburzenia neurologiczne ¹	-0,22**	0,13	0,00	0,20**	0,14	0,04	0,00	0,21**	-0,01	-0,05	-0,01	0,11
Bóle mięśni	-0,11	0,01	0,03	0,08	0,11	-0,06	0,08	0,08	0,11	0,01	0,07	0,11
Bóle stawów	-0,10	0,21**	0,22**	0,07	0,14	-0,24**	0,00	-0,02	0,18*	0,09	0,04	-0,14
Bóle kości	-0,12	0,05	-0,04	-0,04	0,03	0,01	-0,06	-0,09	0,1	0,06	0,11	0,01
Bóle kręgosłupa	-0,05	0,00	-0,05	-0,11	-0,03	-0,2*	0,12	0,11	0,14*	0,04	0,06	0,03

¹-padaczka i/lub polineuropatia o nieustalonej etiologii; pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie korelacje: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$

Tabela 49. Wyniki analizy korelacji pomiędzy zespołem jelita drażliwego, chorobą wrzodową, paleniem tytoniu, dietą bezglutenową i niepłodnością, a objawami występującymi w grupie badanej

Parametr	Zespół jelita drażliwego	Choroba wrzodowa	Palenie tytoniu	Dieta bezglutenowa	Niepłodność
Biegunki	0,30***	-0,02	-0,08	-0,03	0,06
Utrata masy ciała ≥5kg/6mies.	0,01	-0,02	-0,03	-0,03	-0,05
Zaparcia	0,02	0,23***	0,17*	0,16*	-0,04
Wzdęcia (VAS≥50)	0,32***	0,15*	0,02	0,14*	0,13
Ból brzucha (VAS≥50)	0,09	0,19**	-0,04	0,08	0,06
Zmęczenie (VAS≥50)	0,23***	0,07	0,05	0,20**	0,14*
Aftowe zap. jamy ustnej	0,29***	0,05	0,02	0,10	0,19**
Defekty szkliwa	0,13	-0,04	0,01	0,08	0,04
Zaburzenia neurologiczne ¹	0,00	0,15*	0,06	0,07	0,14*
Bóle mięśni	0,15*	0,11	0,09	0,00	0,14*
Bóle stawów	0,03	0,00	-0,03	0,09	-0,03
Bóle kości	0,12	0,25***	0,05	0,00	0,01
Bóle kręgosłupa	0,17*	0,14*	0,13	0,05	0,09

¹-padaczka i/lub polineuropatia o nieustalonej etiologii; pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie korelacje: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; ***- $p < 0.001$

4.15. Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych

Wśród uczestników badania przeanalizowano występowanie wybranych 8 chorób autoimmunologicznych (ChA), a wyniki przedstawiono w tabeli 50. W grupie badanej u 21% (45/214) występowała co najmniej jedna z 8 badanych ChA. W grupie kontrolnej u 16,9% (12/71) występowała z wybranych 8 ChA tylko jedna - autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. W grupie B wykazano rozpoznanie 7 z 8 analizowanych ChA, nie występowała choroba Addisona. Najczęściej w grupie B, bo u 10,8% (23/214) występowało autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Celiakia i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zajmowały drugie miejsce, po równo 3,3% (7/214).

Tabela 50. Częstość występowania wybranych chorób autoimmunologicznych w grupach badanej i kontrolnej

Współistniejąca choroba autoimmunologiczna	Grupa Badana n (%)	Grupa Kontrolna n(%)	p
Celiakia (z uwzględnieniem postaci potencjalnej)	7 (3,3)	0	0,199
Cukrzyca typu 1	1 (0,5)	0	1,000
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	23 (10,8)	12 (16,9)	0,210
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	3 (1,4)	0	0,576
Sarkoidoza	1 (0,5)	0	1,000
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	7 (3,3)	0	0,199
Choroba Leśniowskiego–Crohna	3 (1,4)	0	0,576
Choroba Addisona	0	0	1,000

n–liczba chorych, p–wartość p testu

Z danych przedstawionych w tabeli 50 wynika, że różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną w częstości występowania wybranych poszczególnych chorób autoimmunologicznych nie były istotne statystycznie ($p > 0.05$).

Analizę występowania wybranych ChA w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ przedstawiono w tabeli 51.

Tabela 51. Występowanie wybranych chorób autoimmunologicznych w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ

Choroba współistniejąca	Obecność	Podgrupa			Wyniki testu niezależności		
		RZS n(%)	UChTŁ n(%)	SpZ n(%)	p	V	Efekt
Celiakia	Nie	58(95)	77(95)	72(100)	0,113	0,13	Mały
	Tak	3(4,9)	4(4,9)	0			
Cukrzyca typu 1	Nie	60(98,4)	81 (100)	72 (100)	0,301	0,11	Mały
	Tak	1 (1,6)	0	0			
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	Nie	52(85,2)	68 (85)	70(97,2)	0.026	0,19	Mały
	Tak	9 (14,8)	12 (15)	2 (2,8)			
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Nie	59(96,7)	80(98,8)	72(100)	0,297	0,11	Mały
	Tak	2(3,3)	1 (1,2)	0			
Sarkoidoza	Nie	61 (100)	81 (100)	71(98,6)	0,622	0,10	Mały
	Tak	0	0	1 (1,4)			
Wrzodzące zap. jelita grubego	Nie	60(98,4)	79(97,5)	68(94,4)	0,435	0,09	Mały
	Tak	1 (1,6)	2 (2,5)	4 (5,6)			
Choroba Leśniowskiego–Crohna	Nie	61 (100)	80(98,8)	70(97,2)	0,641	0,09	Mały
	Tak	0	1 (1,2)	2 (2,8)			
Choroba Addisona	Nie	61 (100) 0	81 (100) 0	72 (100) 0	0,245	-	-

p - wartość „p” testu, pogrubioną czcionką zaznaczono p istotne statystycznie; V- miara siły związku Cramera

Przeprowadzony test post hoc wykazał w podgrupie chorych na SpZ istotnie rzadsze występowanie autoimmunologicznego zap. tarczycy niż w RZS, $p_{adj} = 0,035$, $V = 0,22$ i niż w UChTŁ, $p_{adj} = 0,032$, $V = 0,21$.

W grupie kontrolnej nie występowały osoby ani z poliautoimmunizacją, ani z zespołem multiautoimmunologicznym (MAS). Współwystępowanie schorzeń autoimmunologicznych stwierdzono w grupie badanej. W podgrupie SpZ u 1,4% (1/71), występowało współistnienie chorób autoimmunologicznych. Była to kobieta chorująca

na nieradiograficzną spondyloartrypatię oraz równocześnie na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i WZJG. Natomiast w podgrupach RZS i UChTŁ łącznie u 23,2% (33/142) osób stwierdzono współwystępowanie z autoimmunologiczną chorobą reumatyczną co najmniej jednej innej choroby autoimmunologicznej (chorzy na przynajmniej dwie choroby autoimmunologiczne równocześnie). Występowanie zespołu multiautoimmunologicznego czyli co najmniej trzech chorób autoimmunologicznych równocześnie wykazano u 2,1% (3/142) osób z podgrup RZS i UChTŁ łącznie. W podgrupie RZS jedna kobieta chorowała na RZS i dodatkowo na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W podgrupie UChTŁ: chora na TU miała rozpoznane również autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a u chorego na TRU współistniała celiakia i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.

Na podstawie wyniku przeprowadzonego testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa wykazano, że częstość współwystępowania co najmniej dwóch ChA była istotnie statystycznie większa wśród chorych na autoimmunologiczne choroby reumatyczne (podgrupy RZS i UChTŁ) niż grupie kontrolnej (23,2% vs 0%; $p < 0,001$). Natomiast nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu poliautoimmunizacji pomiędzy podgrupą chorych na SpZ a grupą kontrolną (1,4% vs 0%; $p = 1,0000$).

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

5.1. Współwystępowania celiakii i chorób reumatycznych

Występowanie celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne jest tematem zainteresowania badaczy nie tylko z uwagi na możliwe, jeszcze niedokładnie poznane, powiązania podłoża etiopatogenetycznego, ale przede wszystkim z powodu konsekwencji wynikających z nierozpoznanej choroby trzewnej. Zaburzenia wchłaniania spowodowane celiakią mogą doprowadzić do nasilenia niedokrwistości i zaburzeń mineralizacji kości występujących w przebiegu chorób reumatycznych oraz do upośledzenia wchłaniania leków modyfikujących przebieg choroby. Na szczególną uwagę zasługuje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka, występujące w celiakii jak również w PZS [143]. Współistnienie tych chorób wydaje się dodatkowo zwiększać zagrożenie nowotworowe [144]. Ponadto u chorych na nierozpoznaną i nieleczoną chorobę trzewną wykazano prawie czterokrotne zwiększenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [145]. Ustalenie rozpoznania współistniejącej celiakii i rozpoczęcie leczenia ma istotne znaczenie dla poprawy jakości życia chorych, jak również zmniejszenia ryzyka występowania powikłań.

Określone zostały grupy zwiększonej częstości występowania celiakii, do których należą chorzy na cukrzycę typu 1, zespół Downa, zespół Turnera oraz krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię [11]. Z tego powodu zalecono przeprowadzanie wśród nich badań przesiewowych w kierunku choroby trzewnej, w celu zwiększenia jej rozpoznawania. W literaturze istnieją rozbieżności dotyczące zaleceń przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne. Wyniki badań wskazują na taką potrzebę wśród chorych na pierwotny zespół suchości [93]. Jednak nie zostało to jeszcze potwierdzone, ani ujęte w zaleceniach dotyczących postępowania w celiakii [9][11][13][89][96][146].

Prezentowane dotychczas w piśmiennictwie badania oceniające częstość występowania celiakii wśród chorych na choroby reumatyczne, były badaniami przesiewowymi, różniącymi się rodzajem badanych przeciwciał (AGA, EMA, TG, DPG).

Obecnie wg Europejskiego Towarzystwa ds. Badań nad Celiakią (ESsCD) wskazane jest aktywne poszukiwanie przypadków podejrzanych o celiakię na podstawie

objawów i przynależności do grup ryzyka, a nie wykonywanie badań przesiewowych i na tym zaleceniu zostało oparta konstrukcja własnych badań [11].

5.1.1. Częstość występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne

W badaniu przeprowadzonym w latach 2019-2021 w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w grupie dorosłych chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne, biorąc pod uwagę tylko przypadki potwierdzone histopatologicznie wykazano 2,3% częstość występowania celiakii, która nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą badaną a populacją ogólną (1%), chociaż zaobserwowano statystyczny trend zwiększonej częstości ($p = 0,056$). Natomiast uwzględniając postać potencjalną choroby, częstość występowania celiakii w grupie badanej wynosiła 3,3%, co stanowiło istotną statystycznie różnicę ($p = 0,001$) w stosunku do 1% występowania w populacji ogólnej [3].

Nie wszyscy badacze w ocenie częstości występowania celiakii uwzględniają postać potencjalną choroby, zdefiniowaną w 2013 r. i uważaną przez Umberto Voltę i Vincenzo Villanacci'ego za wczesne stadium choroby [1][9]. Niektórzy opierają się tylko na wynikach badań histopatologicznych, inni uwzględniają badania serologiczne. W kilku badaniach nie była wykonywana biopsja dwunastnicy. Przyczynia się to do rozbieżności wyników analizowanej częstości występowania celiakii [77][78][115]. W badaniu przesiewowym chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej przeprowadzonym przez G. Caio i wsp., na podstawie pozytywnych wyników badań serologicznych, diagnozowano celiakię stosując określenie „możliwa celiakia” – odpowiadającego zgodnie z ustaleniami z Oslo 2013 terminowi postać potencjalna celiakii [1][78]. Badacze rozpoznali 7/230 przypadków celiakii (postaci potencjalnej) co stanowiło 3% grupy obejmującej dorosłych chorych na: RZS, PZS, TRU, TU oraz zapalenie wielomięśniowe, skórno-mięśniowe i mieszaną chorobę tkanki łącznej i wynik ten jest podobny do uzyskanego w badaniu własnym (3,3%) uwzględniającym postać potencjalną choroby [78]. Jednakże grupy badane różniły się pod względem charakterystyki. W badaniu własnym obejmującym dodatkowo chorych na spondyloartropatie zapalne, nie uwzględniono chorych na zapalenie wielomięśniowe,

skórno-mięśniowe i mieszaną chorobę tkanki łącznej. W badaniu Caio i wsp. w podgrupie chorych na PZS, TRU i TU łączna częstość występowania celiakii wynosiła 4,6% (6/129) i była podobna do wykazanej w badaniu własnym 4,9% (4/81) w podgrupie UChTŁ obejmującej również PZS, TRU i TU. We własnej podgrupie UChTŁ wykazano 4/81 przypadków celiakii, w tym dwa przypadki uprzednio rozpoznanej celiakii oraz dwa nowo wykryte (na podstawie obecności przeciwciał TG IgA i antygenu HLA DQ 2.5) przypadki postaci potencjalnej celiakii. W obrębie podgrupy RZS częstość występowania celiakii wynosiła 4,9% (3/61) i były to przypadki potwierdzone histopatologicznie (dwoje chorych na celiakię uprzednio rozpoznaną oraz jeden przypadek nowo rozpoznany). Wykazane częstości różniły się istotnie statystycznie od występującej w populacji ogólnej dla RZS $p = 0,002$, a dla UChTŁ $p < 0,001$, co wskazuje na zwiększoną częstość występowania celiakii w tych badanych podgrupach w stosunku do populacji ogólnej. W badanej własnej podgrupie chorych na spondyloartropatie zapalne nie zaobserwowano współistniejącej celiakii (0/71).

Przeprowadzone badanie własne wykazało podobną częstość występowania celiakii w podgrupach chorych na RZS i UChTŁ. Zwiększone występowanie celiakii wśród chorych na PZS i TRU było podkreślane w dotychczas opublikowanych pracach, ale w przypadku chorych na RZS doniesienia były sprzeczne.

Największą częstość występowania celiakii wśród chorych na choroby reumatyczne odnotowali S. Iltanen i wsp. w 1999 r. [93]. Wykazali oni 14,7% przypadków celiakii wśród chorych na pierwotny zespół suchości na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Tak znaczący wynik, przekraczający 10% nie został uzyskany w innych badaniach. Większość badań wśród chorych na PZS wykazywało zwiększoną częstość występowania celiakii w stosunku do ogółu populacji (2–10%) z wyjątkiem badania N. Bizzaro, który zaobserwował tylko 0,3% [55][76][77][97][98]. Badania przeprowadzane wśród chorych na TRU i twardzinę układową przedstawiały zróżnicowaną częstość występowania celiakii w zakresie od 0 do 8% [53][54][55][65][81][82] [86][87].

Zwiększoną częstość (2,9%) występowania celiakii wśród chorych na PZS, TRU i TU wykazano w wielośrodkowym badaniu przesiewowym przeprowadzonym w populacji włoskiej, obejmującym łącznie 1458 osób [89]. Częstość ta była większa w porównaniu do 0,7% (95% CI 0,4-1) występującej wg Kirsi Mustalahti i wsp. we włoskiej populacji dorosłych (w przedziale wiekowym 30–64 lat) [3]. W badaniu

E. Bartoloni i wsp. wszyscy chorzy, u których nie rozpoznano wcześniej celiakii (n=1419) zostali poddani serologicznym badaniom przesiewowym w kierunku utajonej celiakii [89]. Badano TG IgA z wyjątkiem chorych z niedoborem IgA, u których wykonano badanie DPG IgG. Następnie wszystkie seropoztywne próbki (tej samej surowicy) i te z wynikiem granicznym zostały poddane testowi potwierdzenia, w którym badano ponownie TG IgA oraz EMA. Chorym z potwierdzonym dużym stężeniem TG IgA, niezależnie od wyniku EMA oraz osobom z granicznym wynikiem TG IgA i pozytywnym wynikiem EMA zaproponowano dalszą diagnostykę – biopsję jelita cienkiego. Na podstawie biopsji rozpoznano trzy przypadki celiakii. W wyniku przeprowadzonych serologicznych badań przesiewowych w grupie 1419 chorych, wykryto u trzech osób celiakię. Stwierdzona w tym badaniu częstość występowania celiakii potwierdzonej histopatologicznie (2,9%), jest podobna do wykazanej w badaniu własnym (2,3%). Rezultat ten w badaniu własnym, uzyskano nie badaniem przesiewowym, ale w wyniku aktywnego poszukiwania przypadków podejrzanych o celiakię. Porównanie ilości wykonanych testów serologicznych TG (100% w badaniu Bartoloni i wsp. vs 51,9% w badaniu własnym) do uzyskanego efektu potwierdza zastrzeżenia co do celowości wykonywania badań przesiewowych [11][89]. W porównywanym badaniu u 2 osób seropozytywnych, badanie histopatologiczne nie wykazało zmian upoważniających do rozpoznania celiakii, ale nie rozszerzono diagnostyki o badanie genetyczne HLA DQ2.2/DQ2.5/DQ8 i nie uwzględniano postaci potencjalnej celiakii, co mogłoby zmienić uzyskany wynik. Brak też danych czy badania były wykonywane w trakcie stosowania przez chorych diety bezglutenowej, mogącej wpływać na wiarygodność negatywnych wyników biopsyjnych i serologicznych.

Badania dotyczące częstości występowania celiakii wśród chorych na RZS różnią się między sobą pod względem wyników. James Francis i wsp. w populacji brytyjskiej 160 chorych na seropoztywne RZS stwierdzili obecność przeciwciał EMA u 4 osób [75]. U tych chorych przeprowadzono endoskopię z biopsją jelita cienkiego i na podstawie wyniku histopatologicznego rozpoznano celiakię u jednego chorego. W opisywanej grupie chorych nie stwierdzono przypadków celiakii rozpoznanej przed rozpoczęciem badania. Oceniono częstość występowania celiakii na 0,6% (95% CI: 0,1–3,5%) co było podobne do częstości występowania w populacji ogólnej. Stefano Coaccioli i wsp., którzy nie wykazali żadnego przypadku celiakii wśród 15 chorych na RZS, nie stwierdzili zwiększonej częstości współwystępowania celiakii

[116]. W omówionych badaniach nie uwzględniano występowania postaci potencjalnej celiakii. W badaniu przeprowadzonym w Arabii Saudyjskiej wykazano celiakię (potwierdzoną histopatologicznie) u 1,6% (1/62) chorych na RZS, a w badaniu G. Caio i wsp. u 1,5% (1/67) [78][80]. Natomiast w badaniu irańskim wśród chorych na RZS odnotowano zwiększoną 3% (3/100) częstość występowania celiakii (potwierdzonej histopatologicznie) [79]. Podobnie, zwiększoną częstość występowania celiakii 4,9% (3/61) wykazano w podgrupie RZS w badaniu własnym. Różnice w uzyskanych wynikach, w opublikowanych badaniach, mogą być spowodowane przeprowadzaniem badań serologicznych i histopatologicznych wśród chorych stosujących dietę bezglutenową. W opisie opublikowanych badań nie zamieszczono informacji o stosowaniu przez badanych diety bezglutenowej, która mogła wpłynąć na liczbę uzyskanych negatywnych wyników. Ponadto wykazane w badaniach różnice w częstości występowania celiakii, mogą wynikać z porównywania odmiennych populacji badanych chorych na RZS, gdyż badania kohortowe wykazywały różne częstości występowania celiakii zależnie od populacji badanej [3]. Zagadnienie powiązań pomiędzy RZS i celiakią było badane przez Lijiangshan Hua i wsp. [147]. W opublikowanym w 2022 r. randomizowanym badaniu obejmującym 58 284 chorych badacze wykazali statystycznie istotny przyczynowy związek pomiędzy RZS i celiakią. Stwierdzili genetycznie zwiększone ryzyko wśród chorych na RZS wystąpienia celiakii - iloraz szans (OR) 1,46; (95% CI: 1,19–1,79), $p < 0,001$ [147]. Wyniki tego badania, jak również badania własnego, sugerują, że chorzy na RZS powinni być poddawani regularnej ocenie ukierunkowanej na występowanie objawów celiakii.

W literaturze spotyka się niewiele doniesień na temat częstości występowania celiakii w spondyloartropatiach zapalnych. Badacze tureccy, w grupie 30 chorych na SpZ rozpoznali 1 przypadek celiakii [117]. W populacji estońskiej, u 74 chorych na SpZ, przeprowadzono serologiczne badanie przesiewowe (AGA, EMA) w kierunku celiakii i wykazano obecność AGA u 12% chorych (9/74), a EMA u 1,3% (1/74) [118]. Rozpoznanie celiakii zostało potwierdzone w jednym przypadku (1,3%) badaniem histopatologicznym. Badanie włoskie w grupie chorych na spondyloartropatię zapalną obejmującej: ZZSK (n=43) i ŁZS (n=75) nie wykazało zwiększonej częstości występowania przeciwciał TG ani klasy IgA, ani IgG wśród tych chorych w porównaniu do populacji ogólnej [115]. Również przeprowadzone badanie przesiewowe w grupie 27 chorych na ŁZS z populacji włoskiej nie wykazało obecności przeciwciał ani EMA, ani TG IgA, stąd u żadnego chorego nie rozpoznano celiakii

[116]. Są to wyniki podobne do uzyskanego w badaniu własnym, w którym nie wykazano przypadków celiakii w grupie 81 chorych na SpZ.

5.2. Metoda aktywnego poszukiwania przypadków podejrzanych o celiakię stosowana w badaniach nad współwystępowaniem celiakii

Przeprowadzone badanie własne było ukierunkowane na aktywne poszukiwanie chorych na współistniejącą celiakię wśród pacjentów chorujących na wybrane zapalne choroby reumatyczne. Polegało m.in. na dokładnie przeprowadzonym wywiadzie, którego pytania zostały zebrane w formie ankiety. Na tej podstawie uzyskano informacje o współwystępowaniu celiakii uprzednio rozpoznanej oraz wytypowano grupę chorych, którzy zgłaszali dolegliwości mogące wynikać z niezdiagnozowanej celiakii i/lub należeli do grup ryzyka częstszego występowania tej choroby, do których zaliczani są chorzy na cukrzycę typu 1, zespół Downa, zespół Turnera oraz krewni pierwszego stopnia chorych na celiakię [11][13].

Do tej pory nie zostały ustalone kryteria diagnostyczne celiakii. W selekcyonowaniu przypadków podejrzanych o możliwość celiakii należy opierać się na obrazie klinicznym choroby. Różnorodność objawów celiakii i zmienność ich nasilenia sprawia trudności diagnostyczne. Pieter Hindryckx i wsp. na podstawie analizy publikacji na temat celiakii w bazach MEDLINE, COCHRANE, EMBASE opublikowanych w latach 1966–2015 wyodrębnili najbardziej powszechne objawy tej choroby [148]. Do najczęściej obserwowanych manifestacji celiakii (opisywanych w ponad 50% przeprowadzonych badań) należały: biegunka, bóle brzucha i wzdęcia. W 10–50% badań odnotowywane były jeszcze zaparcia, zmęczenie, utrata masy ciała oraz nudności, stolce tłuszczowe i bębniaca. W nielicznych badaniach (mniej niż 10% publikacji) wymieniono dodatkowo: bóle głowy, refluks, swędzącą skórę, obrzęki, drażliwość i burczenia w brzuchu [148]. W częściowej zgodności z wynikami tego badania pozostają objawy na podstawie których selekcyonowano chorych do dalszej diagnostyki w kierunku celiakii w badaniu własnym. Skoncentrowano się głównie na manifestacji jelitowej celiakii uwzględniając dane, że tylko ok. 9% chorych na celiakię nie zgłasza dolegliwości z przewodu pokarmowego [15]. Na tej podstawie objawami kwalifikującymi były dolegliwości związane z klasyczną postacią celiakii: luźne stolce w ilości powyżej 3 dziennie, niedożywienie wyrażone BMI poniżej 18,5 kg/m², utrata

masy ciała co najmniej 5 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niedokrwistość o stężeniu hemoglobiny poniżej 10g/dl. Dodatkowo uwzględniono dolegliwości związane z nieklasyczną postacią choroby takie jak: opryszczkowe zapalenie skóry oraz bóle brzucha, wzdęcia i przewlekłe zmęczenie. Przy czym w pracy własnej wskazaniem do dalszej diagnostyki były bóle brzucha, wzdęcia i zmęczenie których nasilenie wg VAS wynosiło co najmniej 50 mm w skali od 0–100 mm. Na podstawie obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów i/lub przynależności do grup ryzyka (chorzy na cukrzycę typu 1, obciążenie rodzinne celiakią) zakwalifikowano do diagnostyki w kierunku celiakii 51,9% grupy badanej (111 z 214 chorych).

Podobne dolegliwości uznano za podstawę do przeprowadzenia badań serologicznych w kierunku celiakii w badaniu Grażyny Rowickiej i Hanny Dyląg, oceniającym częstość występowania celiakii wśród pacjentów w wieku od 9 mies. do 19 lat, kierowanych do Poradni Gastroenterologicznej [149]. Badaczki za objawy wymagające diagnostyki w kierunku choroby trzewnej uznały: bóle brzucha, przewlekłą biegunkę, niedobór masy lub wysokości ciała, zmiany skórne i przewlekłą niedokrwistość. Zarówno w badaniu własnym jak i w badaniu G. Rowickiej i H. Dyląg do badania diagnostycznego w kierunku celiakii kwalifikowano także osoby z grup ryzyka, chorych na: cukrzycę typu 1, zespół Downa, zespół Turnera i/lub obciążonych występowaniem celiakii w rodzinie pierwszego stopnia [149].

W badaniu własnym zwrócono uwagę na stosowanie przez chorych diety bezglutenowej, która ma wpływ na wyniki badań serologicznych i histopatologicznych. W celu aktywnego poszukiwania przypadków podejrzanych o celiakię w grupie badanej osobom stosującym dietę bezglutenową bez wcześniejszego rozpoznania choroby, zaproponowano badanie genetycznej predyspozycji w kierunku celiakii. Wśród 13 osób stosujących dietę bezglutenową bez rozpoznania celiakii, które wyraziły zgodę na badanie HLA DQ2.2/DQ2.5/DQ 8 u 3/13 (23,1%) stwierdzono obecność HLA DQ 2.5 świadczącą o możliwości wystąpienia celiakii. Nieobecność HLA DQ2.5/DQ2.2/DQ 8 stwierdzono u 10/13 (76,9%) osób stosujących dietę bezglutenową bez wcześniejszego rozpoznania celiakii, tym samym wykluczając rozpoznanie choroby i celowość stosowania diety bezglutenowej.

5.3. Występowanie objawów celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne

W badaniu własnym zaobserwowano istotnie częstsze występowanie objawów żołądkowo-jelitowych w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej. Symptomy, które zaliczane są do jelitowych manifestacji celiakii występowały w grupie badanej (chorych na RZS, UChTŁ i SpZ) z następującą częstością: wzdęcia 48,1%, wzdęcia o VAS \geq 50 mm - 21,6%, bóle brzucha - 38,3%, bóle brzucha o VAS \geq 50 mm - 14,5%, utrata masy ciała (\geq 5kg/6mies.) - 15%, biegunki - 14,9% i zaparcia - 8,5%. Częste występowanie dolegliwości żołądkowo-jelitowych wśród chorych na choroby reumatyczne odnotowano w literaturze. Badanie kolumbijskie przeprowadzone wśród 102 chorych na spondyloartropatie zapalne (w tym: 28,4% ZZSK; 56,9% nieodróżnicowana SpZ i 14,7% reaktywna SpZ) wykazało często występujące dolegliwości, takie jak: wzdęcia (54,9%), bóle brzucha (54,9%), biegunki (34,3%) i utrata masy ciała (28,4%) [150]. Co ciekawe, badacze porównali częstość występowania ww. symptomów pomiędzy chorymi na SpZ, a chorymi na nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) i zaobserwowali, że bóle brzucha występowały częściej wśród chorych na SpZ (54,3%) niż na NZJ (27,5%). Badanie własne wśród chorych na SpZ wykazało następujące występowanie ww. objawów: wzdęcia u 47,2%, bóle brzucha u 33,3%, biegunki u 13,9% i utrata masy ciała u 11,1%. W badaniu wśród chorych na RZS populacji irańskiej (n = 100) stwierdzono biegunkę u 6%, wzdęcia u 7%, zaparcia u 11%, a ból brzucha u 18% chorych [79]. Przeprowadzone badanie własne w podgrupie chorych na RZS wykazało następujące występowanie tych objawów: biegunkę u 16,4%, wzdęcia u 39,3%, zaparcia u 6,6% a ból brzucha u 31,1% osób. Rozkład objawów oceniony w podgrupie UChTŁ (obejmującej PZS, TRU i TU) był następujący: biegunki u 14,8 %, również zaparcia u 14,8 %, wzdęcia u 27,2% a ból brzucha u 21% chorych. Opublikowane badania przedstawiają różne częstości występowania dolegliwości żołądkowo-jelitowych wśród chorych na PZS, TRU i TU. Mariette Bengtsson i wsp. zaobserwowali, że chorzy na PZS mieli istotnie statystycznie bardziej nasilone dolegliwości żołądkowo-jelitowe niż grupa kontrolna [151]. Wśród chorych na twardzinę biegunka była opisywana u 25–67,8%, bóle brzucha u 38–68,9% a wzdęcia u 40–87,8% [100][104]. Oceniona częstość występowania tych symptomów u chorych na TRU w populacji irańskiej przedstawiała

się następująco: biegunka 5 %, bóle brzucha u 5%, wzdęcia u 10% i zaparcia u 6%. W badaniu własnym zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zaparc w podgrupie UChTŁ (14,8%) niż w podgrupach RZS (6,6%) i SpZ (2,8%). Po wykluczeniu chorych na współistniejącą celiakię, nadal obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania zaparc w podgrupie UChTŁ 14,3 % vs 5,1% w RZS i vs 2,8% w SpZ. W piśmiennictwie dostępne jest doniesienie, że zaparcia stanowiły istotny problem wśród chorych na PZS, którzy oceniali je jako bardziej nasilone niż chorzy na zespół jelita drażliwego ($p = 0,186$) [151].

W badaniu własnym przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy ww. objawami zgłaszanymi przez chorych z grupy badanej a celiakią, dietą bezglutenową, nikotynizmem, wartościami wybranych wyników badań laboratoryjnych, stosowanymi LMPCh i wybranymi chorobami współistniejącymi. Wykazano, że występowanie zaparc było dodatnio skorelowane z paleniem papierosów, obecnością choroby wrzodowej, stosowaniem diety bezglutenowej oraz z większym mianem ANA. Występowanie biegunki było istotnie powiązane z obecnością zespołu jelita drażliwego. Odczuwanie bólów brzucha było istotnie skorelowane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny, większym stężeniem Ig A oraz chorobą wrzodową. Wystąpienie wzdęć było istotnie dodatnio powiązane z współistnieniem zespołu jelita drażliwego, stosowaniem diety bezglutenowej oraz chorobą wrzodową. Nie zaobserwowano, aby istniała istotna zależność pomiędzy stosowanymi w leczeniu LMPCh, takimi jak: metotreksat, sulfasalazyna, azatiopryna, leflunomid i mykofenolan mofetilu, a występowaniem biegunki, zaparc, bólu brzucha i wzdęć. Leczenie lekami antymalarycznymi istotnie było skorelowane z wystąpieniem bólów brzucha, a hydroksychlorochiną z wystąpieniem wzdęć. Nie wykazano istotnego wpływu ani parametrów zapalnych (OB i CRP), ani współistniejących wybranych chorób autoimmunologicznych na omawiane dolegliwości jelitowe. Dane te częściowo wskazują, iż częste występowanie dolegliwości żołądkowo-jelitowych wynika z zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu chorób reumatycznych i może maskować objawy związane z celiakią. Wobec częstego występowania dolegliwości takich jak bóle brzucha czy wzdęcia, nasuwa się pytanie, czy wykonywać badania diagnostyczne w kierunku celiakii u wszystkich chorych zgłaszających ww. objawy, czy też uzależnić dalsze postępowanie diagnostyczne od nasilenia objawów.

W badaniu własnym zastosowano do oceny nasilenia wybranych objawów wizualną skalę analogową (VAS). Ten sposób pomiaru jest powszechnie

wykorzystywany wśród chorych na choroby reumatyczne, w celu uzyskania subiektywnej, dokonanej przez pacjenta oceny aktywności choroby, nasilenia bólu stawów i/lub kręgosłupa. Jest także uznany za właściwy do charakteryzowana dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Został wykorzystany w badaniach chorych na zespół jelita drażliwego [152]. VAS-IBS (*ang. Visual Analogue Scale for Irritable Bowle Syndrome*) jest to metoda opracowana w 2007 r., a jej wiarygodność w badaniach została pozytywnie zwalidowana [153]. Wg VAS oceniano nasilenie dolegliwości występujących w przeciągu ostatniego tygodnia takich, jak: bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia, biegunka, wymioty i nudności oraz wpływ tych objawów na jakość życia i samopoczucie psychiczne chorych. Zastosowano VAS w badaniu szwedzkim z 2011 r. porównującym występowanie ww. objawów wśród chorych na zespół jelita drażliwego (n = 39), pierwotny zespół suchości (n=26) i zdrowych (n=52) [151]. Wyniki tego badania wykazały, że dolegliwości żołądkowo-jelitowe mierzone w VAS były bardziej nasilone u chorych na PZS niż u zdrowych, a mniej wyrażone w porównaniu do chorych na zespół jelita drażliwego. Wyjątek stanowiły zaparcia, które chorzy na PZS odczuwali jako bardziej nasilone niż chorzy na zespół jelita drażliwego. W badaniu własnym jako istotny klinicznie uznano VAS ≥ 50 mm, podobnie jak w badaniu Tore Grimstad i wsp. [125]. Wyniki badania własnego wykazały częstsze ($p = 0,02$) występowanie bólów brzucha o VAS ≥ 50 mm (14,5%) i wzdęć o VAS ≥ 50 mm (21,6%) w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 4,2% i 8,5%). To sugeruje, że chorzy na choroby reumatyczne nie tylko częściej odczuwają ww. dolegliwości, ale również z większą intensywnością niż zdrowi, podobnie jak to wykazano w badaniu M. Bengtsson i wsp. [151].

W pracy własnej kwalifikowano chorych, którzy zgłaszali biegunki, zaparcia, wzdęcia o VAS ≥ 50 mm i bóle brzucha o VAS ≥ 50 mm do dalszej diagnostyki serologicznej w kierunku celiakii. Wśród 7 osób z rozpoznaną celiakią zaparcia występowały u dwóch osób (28,6%), wzdęcia o VAS ≥ 50 mm u dwóch (28,6%), a bóle brzucha o VAS ≥ 50 mm nie występowały. Analiza wieloczynnikowa nie wykazała, aby wymienione powyżej objawy miały istotny wpływ na rozpoznanie celiakii w grupie badanej obejmującej osoby dorosłe. Natomiast w badaniu G. Rowickiej i H. Dyląg przeprowadzonym wśród dzieci i osoby do 19 r.ż., przewlekłe bóle brzucha uznano za istotne wskazanie do badań w kierunku choroby trzewnej [149]. W badaniu tym kwalifikowano chorych do diagnostyki w kierunku celiakii niezależnie od nasilenia przewlekłych bólów brzucha, gdyż nie dokonywano jego pomiarów [149].

Klasyczne objawy celiakii: niedowaga (wyrażona w BMI $<18,5$ kg/m²), biegunki (określone jako oddawanie >3 luźnych stolców dziennie) i utrata masy ciała ≥ 5 kg/6mies. występowały we własnej grupie badanej częściej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 7,9%; 14,9%; 15% vs 0,7%; 0,7%; 2,9%). Statystycznie istotne różnice wykazano dla biegunki ($p = 0,001$) i dla utraty masy ciała ≥ 5 kg/6 mies. ($p = 0,008$). Oceniając rozkład procentowy występowania biegunek (liczba luźnych stolców >3 dziennie): RZS 16,4% , UChTŁ 14,8% i SpZ 13,9% oraz utraty masy ciała powyżej 5 kg/6 mies. RZS 16,4%; UChTŁ 16,0% i SpZ 11,9%, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między podgrupami. Zgłoszenie tych objawów kwalifikowało chorych do dalszej diagnostyki serologicznej (badanie TG) w kierunku celiakii. Wśród 7 osób z rozpoznaną celiakią u jednej osoby (14,3%) występowały luźne stolce, u jednej (14,3%) utrata masy ciała i niedowaga u jednej (14,3%). Objawy te nie występowały łącznie. W badaniach nad celiakią występowanie klasycznej postaci objawiającej się biegunką, utratą masy ciała, objawami zespołu złego wchłaniania szacowane jest na 27% [2]. Praca oceniająca występowanie biegunki wśród osób z celiakią rozpoznaną de novo, wykazała nawet rzadsze jej występowanie niż w grupie kontrolnej [41]. W pracy własnej metodą regresji logistycznej wykazano, że objawy takie jak biegunka i utrata masy ciała (≥ 5 kg/6mies.) nie miały istotnego wpływu na rozpoznanie celiakii. Analiza korelacji w badaniu własnym wykazała, że w grupie chorych na choroby reumatyczne na utratę masy ciała istotnie wpływało zwiększenie parametrów zapalnych (OB, CRP), zwiększenie stężenia białka i niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny). Występowanie biegunek było istotnie skorelowane tylko ze współistnieniem zespołu jelita drażliwego.

Zmęczenie przewlekłe jest objawem, który powoduje pogorszenie jakości życia chorych i występuje w różnych chorobach. Odczuwają go zarówno chorzy na choroby reumatyczne jak i na celiakię. Częstość występowania przewlekłego zmęczenie wśród chorych na celiakię wynosi średnio 52% według Berit Skjellendsveen i wsp. [17]. Natomiast wśród chorych na choroby reumatyczne według Cecile Overman i wsp. średnio 65% [121]. W badaniu własnym stwierdzono podobną częstość występowanie przewlekłego zmęczenia 69,6% w grupie badanej, chorych na choroby reumatyczne. Nasilenie odczuwanego przez chorych zmęczenia było mierzone w badaniu własnym wizualną skalą analogową (VAS) podobnie jak w innych badaniach [154][155][156]. Uczestnicy badania własnego, tak jak w badaniu Fabiany Zingone i wsp., zaznaczali na skali wizualnej nasilenie zmęczenia odczuwanego w ciągu ostatniego tygodnia [155].

W pracy własnej analizując chorych, którzy zgłosili występowanie zmęczenia i oceniali jego nasilenie, wykazano, że średni VAS w podgrupach wynosił odpowiednio: RZS 53,1 mm \pm 19,7; SpZ 51,5 mm \pm 23,8 i UChTŁ 59,4 mm \pm 18,3. Wyliczone w ten sposób wartości średnie VAS były podobne do wykazanych przez Oferę Levy'ego i wsp.: w RZS 56,7 mm \pm 32, w SpZ 57,2 mm \pm 26 oraz w TRU 61 mm \pm 29 [126]. Za istotne klinicznie uznawane w literaturze jest VAS zmęczenia \geq 50 mm i taki punkt odcięcia przyjęto w badaniu własnym [125]. Zmęczenie o VAS \geq 50 mm zgłosiło 43,2% własnej grupy badanej, istotnie więcej ($p < 0,001$) niż w grupie kontrolnej (16,9%). W przeprowadzonym badaniu własnym występowanie tego objawu kwalifikowało chorych do dalszej diagnostyki w kierunku celiakii. Wyniki wykazały, że odczuwało go 6/7 (85,7%) osób z rozpoznaną celiakią współistniejącą z chorobą reumatyczną. Wśród chorych bez współistniejącej celiakii zmęczenie o VAS \geq 50 mm istotnie częściej ($p = 0,017$) występowało w podgrupie UChTŁ (53,3%) niż w podgrupach RZS (33,9%), czy SpZ (34,7%). Analiza statystyczna korelacji wykazała, że w grupie badanej zmęczenie o VAS \geq 50 mm było istotnie związane z współistnieniem: celiakii, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, zespołu jelita drażliwego, niepłodności oraz stosowaniem chlorochiny i diety bezglutenowej. Jednocześnie wzrost nasilenia zmęczenia był powiązany ze zmniejszeniem stężenia: hemoglobiny, CRP. Wyniki sugerują częstsze występowanie zmęczenia o VAS \geq 50 mm w przypadkach współistnienia celiakii i chorób reumatycznych. Jednak z uwagi na małą grupę badaną wymagają dalszej oceny w większej populacji.

Oprócz zmęczenia do nieklasycznych objawów celiakii należą inne manifestacja pozajelitowe takie jak: niedokrwistość, aftowe zapalenie jamy ustnej, defekty szkliwa, zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka i polineuropatia o nieustalonej etiologii) oraz dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Objawy te nie są swoiste dla celiakii, występują również w przebiegu chorób reumatycznych.

Aftowe zapalenia jamy ustnej występujące wśród chorych na UChTŁ nie jest objawem kojarzonym z celiakią. Jego obecność jest przypisywana układowej chorobie tkanki łącznej. Szczególnie, że wystąpienie owrzodzeń w jamie ustnej jest jednym z kryteriów klasyfikacyjnych TRU wg ACR i EULAR z 2018 r. W badaniu własnym objaw ten występował u około 20% chorych podgrupy UChTŁ. Wykazano istotnie częstsze ($p = 0,049$) występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej w podgrupie UChTŁ, niż w podgrupach RZS i SpZ. W badanej grupie własnej przeprowadzono

analizę korelacji i wykazano, że występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej istotnie korelowało dodatnio z zespołem jelita drażliwego, niepłodnością i aktywnością ALAT, a ujemnie ze stosowaniem metotreksatu. Nie wykazano istotnej korelacji z współwystępowaniem celiakii. W grupie badanej wśród chorych na współistniejącą celiakię aftowe zapalenie jamy ustnej występowało u 1/7 (25%), tylko w zakresie podgrupy UChTŁ. Aftowe zapalenie jamy ustnej występuje u około 20% niezdiagnozowanych przypadków celiakii jak opisała Barbara Krzywicka i wsp. [30]. Podobna częstość występowania aftowego zapalenia jamy ustnej w celiakii i UChTŁ wskazuje na celowość uwzględniania obu tych schorzeń w diagnostyce różnicowej tej dolegliwości.

Defekty szkliwa są opisywane w literaturze jako objaw celiakii występujący według Giuseppiny Campisi i wsp. z częstością 23% [157]. W przeprowadzonym badaniu własnym defekty szkliwa zostały zgłoszone przez 22,5% osób w podgrupie UChTŁ; 18,0% w RZS i 15,3% w SpZ. Nie wykazano statystycznej istotnej różnicy między podgrupami. Wśród badanych ze współistniejącą celiakią defekty szkliwa występowały u 1/7 (14,3%), tylko w zakresie podgrupy UChTŁ. W wywiadzie jest to dolegliwość trudna do sprecyzowania bez przeprowadzenia badania stomatologicznego.

Zaburzenia neurologiczne takie, jak obwodowa neuropatia i padaczka mogą występować w przebiegu UChTŁ i opisywane są również jako objawy celiakii. Powiązanie pomiędzy celiakią a padaczką występują z częstością 4–8% [11]. W badaniu własnym wykazano występowanie tych zaburzeń neurologicznych najczęściej w podgrupie UChTŁ (11,2%), rzadziej w podgrupach RZS (4,9%) i w SpZ (1,4%), a różnice były istotne statystycznie. Wybrane zaburzenia neurologiczne występowały u 2/7 (28,6%) chorych na współistniejącą celiakię (tylko w podgrupie UChTŁ). Przeprowadzona analiza korelacji wykazała, że występowanie wybranych zaburzeń neurologicznych było istotnie powiązane ze współistnieniem celiakii, niepłodności, choroby Leśniowskiego–Crohna, choroby wrzodowej, stosowaniem chlorochiny, zwiększeniem stężenia RF, aktywności ASPAT i zmniejszeniem stężenia hemoglobiny.

Dolegliwości mięśniowo-szkieletowe należą do typowych objawów występujących w układowych chorobach zapalnych tkanki łącznej i spondyloartropatiach zapalnych co wykazano również we własnym badaniu. W grupie badanej bóle stawów (75,7%), bóle kręgosłupa (62,6%), bóle mięśni (43%) i bóle kości (29,4%) występowały istotnie statystycznie częściej ($p < 0,001$) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 23,9%; 36,6%;

11,3% i 5,6%). Ból stawów zgłaszało 93,4% w podgrupie RZS; 80,6% podgrupy SpZ i 58% podgrupy UChTŁ. W badaniu statystycznym korelacji zaobserwowano zależność dodatnią pomiędzy zwiększeniem wartości parametrów zapalnych (OB, CRP) a bólem stawów. Współistnienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby było istotnie powiązane z występowaniem bólów mięśni i kości, a autoimmunologicznego zapalenia tarczycy z bólami kości.

Badanie własne wykazało wśród chorych na współistniejącą celiakię, że ból stawów występował u 6/7 (85,7%), ból kręgosłupa u 4/7 (57,1%), ból mięśni u 3/7 (42,9%) a kości u 1/7 (14,3%). Nie wykazano istotnych korelacji tych objawów ze współistniejącą celiakią. Analizując statystycznie częstość ww. objawów zgłaszanych przez chorych na współistniejącą celiakię pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ nie wykazano istotnych różnic. Badania raportowały występowanie zapalenia stawów i/lub artralgię u 20–41% chorych na celiakię [20]. Badanie przeprowadzone przez Yekaterinę Sherman i wsp. wśród dzieci, które zgłosiły się celem diagnostyki reumatologicznej z powodu bólów stawów i mięśni, wykazało u 2% badanych celiakię jako przyczynę ww. objawów [158]. Autorzy badania postulują, aby celiakię uwzględniać w diagnostyce różnicowej dolegliwości mięśniowo–szkieletowych u dzieci. W badaniu własnym zgłaszane bóle mięśniowo–szkieletowe nie były wskazaniem do diagnostyki w kierunku celiakii. W przypadku chorych na układowe choroby tkanki łącznej lub spondyloartropatie zapalne trudno przyjąć takie założenie. Warto je rozważyć w przypadku utrzymywania się dolegliwości pomimo ustąpienia cech klinicznych zapalenia.

5.4. Predyktory wystąpienia celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne

Tworzenie modeli predykcyjnych (prognostycznych) ma na celu identyfikację osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby i przeprowadzenie wśród nich dalszych badań diagnostycznych w celu zwiększenia wykrywalności schorzenia. W 2022 r. zostały opublikowane wyniki badania angielskiego będącego pierwszą próbą utworzenia modelu predykcyjnego opartego na objawach i czynnikach ryzyka celiakii, w celu zwiększenia rozpoznawalności i wykrywania choroby wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej [159]. Badacze uznali, że obecność jednego predyktora

jest wystarczającym wskazaniem do diagnostyki w kierunku celiakii, a łączenie predyktorów ma ograniczoną wartość. Dla dzieci największą moc predykcyjną wykazano dla cukrzycy typu 1, zespołu Turnera, niedoboru IgA ponadto dla występowania celiakii w rodzinie pierwszego stopnia.

W badaniu własnym również podjęto próbę wyznaczenia, które z objawów zgłaszanych przez chorych na wybrane zapalne choroby reumatyczne, nasuwają podejrzenie niezdiagnozowanej celiakii i mogą pomóc w wyselekcjonowaniu pacjentów wymagających dalszej diagnostyki. Przeprowadzono analizę wieloczynnikową w oparciu o model regresji logistycznej uwzględniając następujące objawy: zaparcia, luźne stolce >3 dziennie, wzdęcia o VAS ≥ 50 mm, bóle brzucha o VAS ≥ 50 mm, zmęczenie o VAS ≥ 50 mm i utratę masy ciała (≥ 5 kg/6mies.). Objawy jelitowe nie miały istotnego wpływu na rozpoznanie celiakii, co potwierdza opinię małej wartości predykcyjnej nawet klasycznych manifestacji celiakii [160]. W grupie badanej, wśród chorych na choroby reumatyczne, zmęczenie o VAS ≥ 50 mm okazało się jedynym objawem, który miał istotny statystycznie wpływ na rozpoznanie celiakii ($p = 0,011$). Jego obecność zwiększała szansę wystąpienia celiakii o 17,61 razy. Wynik ten wskazuje na potrzebę zwrócenia uwagi na zgłaszane przez chorych zmęczenie i jego nasilenie wg VAS. Znaczenie tego objawu potwierdza opublikowane w 2022 r. badanie przeprowadzone przez E. Majsiak i wsp. w populacji polskiej (dorosłych, $n=572$), które wykazało, że przewlekłe zmęczenie było najczęściej zgłaszanym objawem (74,5%) przez dorosłych chorych przed ustaleniem rozpoznania celiakii [14]. Stwierdzenie zmęczenia o VAS ≥ 50 mm u chorego na badane choroby reumatyczne może sugerować możliwość współistnienia celiakii.

5.5. Współwystępowanie kilku chorób autoimmunologicznych – poliautoimmunizacja i zespół multiautoimmunologiczny

Dane z literatury dowodzą, że chorzy na jedną chorobę autoimmunologiczną obarczeni są zwiększonym ryzykiem wystąpienia kolejnego schorzenia z tego kręgu [127][128][129].

Chorobę można uznać za autoimmunologiczną, w przypadku wykazania, że odpowiedź immunologiczna na antygen własny jest przyczyną obserwowanej patologii [161]. Związek autoimmunizacji z rozwojem choroby autoimmunologicznej może wynikać z roli autoprzeciwciał i/lub nieprawidłowej produkcji cytokin przez

limfocyty T pomocnicze. Choroby autoimmunologiczne (ChA) mają szerokie spektrum od dotyczących pojedynczego narządu do chorób układowych z zajęciem licznych narządów. Do swoistych narządowo zaliczane są np. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, cukrzyca typu 1, choroba Addisona, WZJG i choroba Leśniowskiego–Crohna. Natomiast RZS, TRU, TU i PZS są to układowe choroby autoimmunologiczne. Ponieważ nie zostały jeszcze ściśle określone kryteria jakie powinny być spełnione, aby zaliczyć dane schorzenie do kręgu chorób autoimmunologicznych w piśmiennictwie występują rozbieżności w ich klasyfikacji. Wg niektórych autorów do schorzeń autoimmunologicznych zaliczane są również SpZ pomimo, że są one seronegatywne. S. Bibbo i wsp. oceniając występowanie 18 ChA wśród chorych na celiakię brali pod uwagę także ZZSK [130]. Również Joeri van Straalen i wsp. uwzględniali ZZSK badając występowanie ChA w rodzinach dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [162]. Natomiast Agata Matusiewicz i wsp. w pracy poświęconej poliautoimmunizacji w chorobach reumatycznych koncentrują się na PZS, TRU, TU i RZS [133]. Podobnie w badaniu własnym analizując współwystępowanie chorób autoimmunologicznych osoby z podgrup RZS i UChTŁ zakwalifikowano, jako chorych na chorobę autoimmunologiczną.

W badaniu własnym w grupie kontrolnej u 16,9% wykazano jedną chorobę autoimmunologiczną, natomiast nie stwierdzono osób ze współistnieniem ChA. W podgrupie SpZ u 1,4% (1/71) występowało współistnienie 2 ChA. Wśród chorych na autoimmunologiczne choroby reumatyczne (podgrupy RZS i UChTŁ, łącznie n=142) częstość współwystępowania co najmniej 2 ChA wynosiła 23,2% (33/142). U 21,1% (30/142) chorych współistniały dwie ChA, a trzy ChA występowały równocześnie u 2,1% (3/142). W badaniu własnym zaobserwowano, że współwystępowania co najmniej dwóch ChA było istotnie, statystycznie częstsze wśród chorych na autoimmunologiczne choroby reumatyczne (podgrupy RZS i UChTŁ) niż w grupie kontrolnej (23,2% vs 0%; $p < 0,001$). Natomiast nie wykazano istotnej różnicy w występowaniu poliautoimmunizacji pomiędzy podgrupą chorych na SpZ a grupą kontrolną (1,4% vs 0%; $p = 1,0000$).

W badaniu S. Bibbo i wsp., oceniającym współwystępowanie ChA wśród chorych na celiakię wykazano, że 26,7% chorych miało dwie współistniejące ChA; 7,8% miało trzy ChA, a 0,8% miało łącznie z celiakią 4 ChA [130]. Poliautoimmunizacja i MAS

w badaniu własnym występował rzadziej niż w badaniu Bibbo i wsp., ale analizowano 8 rodzajów ChA, a nie 18 jak w porównywanym badaniu i inna była grupa badana.

Wśród chorych na celiakię w badaniu Bibbo i wsp. i w badaniu własnym autoimmunologiczne zapalenie tarczycy było najczęściej występującą współistniejącą chorobą zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych. W badaniu Bibbo i wsp. choroba Hashimoto była najczęściej współwystępującą (24,3%) z grupy 18 ocenianych ChA. Częstość występowania choroby Hashimoto w populacji kaukaskiej szacowana jest na 2% postaci jawnych i 10–15% postaci subklinicznych, jest to najczęstszy typ autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest najczęstszym współistniejącym schorzeniem autoimmunizacyjnym u pacjentów z PZS. Następne pod względem częstości występowania są pierwotne zapalenie dróg żółciowych oraz celiakia [163]. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy często było również wykazywane jako współistniejące z chorobą podstawową u chorych na RZS TRU i TU [133][164]. Badanie własne wykazało istotnie statystycznie częstsze występowanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w podgrupach RZS, UChTŁ niż w SpZ. Autoimmunologiczna choroba tarczycy była najczęściej występującą składową rozpoznanych w badaniu własnym zespołów multiautoimmunologicznych i wykazanych w badaniu własnym u trzech chorych. Jeden przypadek w podgrupie RZS i dwa w podgrupie UChTŁ. Konfiguracje współistniejących ze sobą chorób przedstawiały się następująco:

1. RZS + autoimmunologiczne zap. tarczycy + WZJG
2. TU + autoimmunologiczne zap. tarczycy + autoimmunologiczne zap. wątroby
3. TRU + autoimmunologiczne zap. tarczycy + celiakia

W literaturze dostępne są opisy przypadków zespołów multiautoimmunologicznych składających się m.in. z celiakii i choroby reumatycznej. Arkadiusz Koszerny i wsp. opisali przypadek chorej na pierwotny zespół suchości, zapalenie tarczycy typu Hashimoto, niedobór IgA, u której dodatkowo rozpoznano celiakię na podstawie występowania nieklasycznych objawów, (niespecyficznych bólów brzucha i wzdęć, z poprawą po diecie bezglutenowej) oraz dodatnich wyników na obecność TG IgG, EMA IgG, AGA IgG [165]. Agnieszka Mroczkowska-Juchniewicz i wsp. opublikowali opis dziewczynki chorej na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, u której następnie kolejno rozpoznano: cukrzycę typu 1, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i celiakię [166]. W materiale własnym wykazano jeden przypadek MAS obejmujący celiakię. U chorego na toczeń rumieniowaty układowy

współwystępowała celiakia z opryszczkowatym zapaleniem skóry i autoimmunologiczne zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. Podobny przypadek współwystępowania TRU, celiakia i choroby Hashimoto u mężczyzny został opisany przez Vierę Boccuti i wsp. [135]. Również Shabaz Latif i wsp. zaobserwowali taki zespół multiautoimmunologiczny u 11-letniej dziewczynki [167].

Przedstawione przykłady poli- i multiautoimmunizacji wskazują na racjonalność aktywnego poszukiwania innych chorób autoimmunologicznych, u chorych na schorzenia z tego kręgu. Zwłaszcza, gdy występują niespecyficzne objawy lub nie następuje poprawa pomimo stosowanego leczenia. Rozpoznawanie współistnienia chorób autoimmunologicznych ma kluczowe znaczenie w leczeniu chorych i zapobieganiu powikłaniom.

5.6. Zalety i ograniczenie badania

Przedstawiona praca jest pierwszym badaniem oceniającym występowanie celiakii w polskiej populacji dorosłych chorych na RZS, TRU, TU, PZS oraz SpZ i poszukującym czynników predykcyjnych. Do mocnych stron badania należy przeprowadzenie diagnostyki w kierunku celiakii z uwzględnieniem stosowania przez chorych diety bezglutenowej, niedoboru IgA i analizy zgłaszanych objawów oraz przynależności do grup ryzyka. W diagnozowaniu brano pod uwagę: obraz kliniczny, wyniki badania serologicznego, histopatologicznego oraz w wybranych przypadkach badania genetycznego, zgodnie z zaleceniami ESsCD.

Ograniczenia przeprowadzonego badania wynikają z liczby osób objętych badaniem i jednocześnie z liczby chorych na celiakię współistniejącą z chorobą reumatyczną.

W przeprowadzonym badaniu w wyliczaniu częstości występowania celiakii nie było możliwości uwzględnienia przypadków postaci celiakii bezobjawowej. Nie było to bowiem badanie przesiewowe obejmujące wszystkich uczestników badania diagnostyką w kierunku celiakii. Badanie było ukierunkowane na postać objawową klasyczną i nieklasyczną celiakii. Przyjęte w badaniu kryteria nasilenia objawów bólu brzucha, wzdęcia czy zmęczenia wg VAS co najmniej 50 mm, które były podstawą do wykonania badania serologicznego TG, zawęziły grupę diagnozowaną do osób z nasilonymi objawami co mogło spowodować pominięcie w diagnostyce również

przypadków postaci skąpoobjawowych. Natomiast w obliczeniach uwzględniono przypadki z postacią potencjalną celiakii zwiększające uzyskany wynik.

W ramach protokołu badania nie przeprowadzono ani biopsji, ani badania histopatologicznego. Korzystano z udostępnionych przez chorych wyników badań wykonanych w różnych ośrodkach, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki i rozpoznania.

Wyniki przeprowadzonego badania podkreślają potrzebę dalszych badań dotyczących występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne. Zwłaszcza badań wieloośrodkowych, obejmujących większą grupę badanych i skoncentrowanych na wyznaczeniu predyktorów rozpoznawania celiakii, korzystając z doświadczeń i wniosków poczynionych w tej pracy.

6. WNIOSKI

1. W badaniu wykazano statystycznie częstsze występowanie celiakii (uwzględniając postać potencjalną choroby) wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w populacji ogólnej (3,3% vs 1%).
2. Biorąc pod uwagę w grupie badanej, tylko przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie $n=5$ nie wykazano istotnej różnicy ($p = 0,056$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną (2,3%) a populacją ogólną (1%), tylko istotność na poziomie tendencji statystycznej.
3. Zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii stwierdzono wśród chorych na RZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%).
4. Wykazano zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii (uwzględniając postać potencjalną) w podgrupie UChTŁ chorych na TRU, TU i PZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%).
5. Nie wykazano zwiększonej częstości występowania celiakii w podgrupie chorych na SpZ w stosunku do populacji ogólnej (1%).
6. Diagnostyka celiakii oparta na analizie zgłaszanych objawów i czynników ryzyka (aktywnym poszukiwaniu podejrzanych przypadków) zwiększyła w grupie badanej liczbę rozpoznanych przypadków choroby z 4 (1,8%) do 7 (3,3%) uwzględniając postać potencjalną choroby.
7. Występowanie objawów zaliczanych do jelitowej manifestacji celiakii, takich jak biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia było istotnie częstsze wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w grupie kontrolnej.
8. Odczuwanie przez chorych na układowe choroby tkanki łącznej przewlekłego zmęczenia o nasileniu wg VAS co najmniej 50 mm wydaje się być predyktorem współistnienia celiakii. Wykazano metodą regresji wieloczynnikowej, że szanse wystąpienia celiakii w przypadku obecności nasilonego zmęczenia o VAS ≥ 50 mm były o 17,61 razy większe niż w przypadku braku zmęczenia.
9. Częstość współwystępowania dwóch i trzech chorób autoimmunologicznych była istotnie większa w grupie chorych na układowe choroby tkanki łącznej (podgrupy RZS i UChTŁ łącznie) niż w grupie kontrolnej. To potwierdza tezę,

że chorzy na choroby autoimmunologiczne częściej chorują na kolejnego schorzenia z tego kręgu.

10. Wyniki wskazują na celowość zachowania czujności w kierunku współistnienia celiakii, której objawy mogą być maskowane, wśród chorych na zapalne choroby reumatyczne, a szczególnie na RZS, TRU, TU i PZS.

7. PIŚMIENICTWO

- [1] Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1): 43–52.
- [2] Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019; 17(1).
- [3] Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010; 42(8): 587–95.
- [4] Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur Gastroenterol J*. 2015; 3(2): 106–20.
- [5] Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the national health and nutrition examination surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol*. 2015; 3(10).
- [6] Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2419–26.
- [7] Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: A 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14(1).
- [8] King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(4): 507–25.
- [9] Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8(2): 96–102.
- [10] Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26(9): 1217–25.
- [11] Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*. 2019; 11(19): 583–613.
- [12] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020; Vol.70: 141–56.
- [13] Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA clinical practice update on diagnosis and

- monitoring of celiac disease - changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology*. 2019; Vol.156: 885–9.
- [14] Majsiak E, Choina M, Gray AM, et al. Clinical manifestation and diagnostic process of celiac disease in Poland-comparison of pediatric and adult patients in retrospective study. *Nutrients*. 2022; 14(3).
- [15] Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac disease: extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020; 54(1): 8–21.
- [16] Gray AM, Papanicolaos IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey Health Services Research. *BMC Health Serv Res*. 2010; Apr 27; 10-105.
- [17] Skjellerudsveen BM, Omdal R, Grimstad T. Fatigue in celiac disease: a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 3(3): 242-248.
- [18] Jelsness-Jørgensen L-P, Bernklev T, Lundin KEA. Fatigue as an extra-intestinal manifestation of celiac disease: a systematic review. *Nutrients* 2018; 10(11): 1652.
- [19] Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia – a systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018; 155(2): 374.
- [20] Zylberberg HM, Lebwohl B, Green PHR. Celiac disease-musculoskeletal manifestations and mechanisms in children to adults. *Curr Osteoporos Rep*. 2018; 16(6): 754–62.
- [21] Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(1): 25–34.
- [22] de Bruin IJA, Vranken L, Wyers CE, et al. The prevalence of celiac disease in a fracture liaison service population. *Calcif Tissue Int*. 2020; 107(4): 327–34.
- [23] Ludvigsson JF, Zingone F, Tomsonet et al. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease A population-based cohort study. *Neurology*. 2012; 78(18): 1401–7.
- [24] Thawani SP, Brannagan TH, Lebwohl B, et al. Risk of neuropathy among 28232 patients with biopsy-verified celiac disease *JAMA Neurol*. 2015;72(7): 806-11.
- [25] Andrade C, Rocha H, Albuquerque A, Sá MJ. Gluten chorea. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 138: 8–9.
- [26] Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: a

- systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10(10).
- [27] Johnson AM, Russell Dale C. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications: association with TG 6 autoantibodies. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(1): 90-3
- [28] Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, et al. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients*. 2018; 10(7).
- [29] Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis Herpetiformis: a common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients*. 2018; 10(5): 602
- [30] Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, et al. Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2014; 23(5): 675–81.
- [31] Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL. Declining trend in the incidence of biopsy-verified coeliac disease in the adult population of Finland, 2005-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(11–12): 1085–93.
- [32] Mollazadegan K, Kugelberg M, Tallstedt L, et al. Increased risk of uveitis in coeliac disease: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(6): 857–61
- [33] Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, et al. Review article: systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 56(Suppl 1): S64.
- [34] Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol*. 2017; 9(8): 652.
- [35] Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, et al. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients*. 2018; 10(7): 892.
- [36] Sadr-Azodi O, Sanders D. Patients with Celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(10): 1136–42.
- [37] Machado AP SL. Undiagnosed celiac disease in women with infertility - *Reprod Med*. 2013; 58(1-2): 61-6
- [38] Glimberg I, Haggård L, Lebwohl B, et al. The prevalence of celiac disease in women with infertility—A systematic review with meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2021; 20(2): 224.
- [39] Berger N, Nichols J, Datta D. Idiopathic pulmonary haemosiderosis with celiac disease (Lane–Hamilton syndrome) in an adult – a case report. *Clin Respir J*. 2016; 10(5): 661–5.
- [40] Waliłko E, Niemiec A, Majkowska L. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Diabetol*. 2014; 3(5): 206–11.

- [41] Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2021; 160(1): 63–75.
- [42] Majsiak E, Choina M, Golicki D, et al. The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: the results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1):99.
- [43] Schieppatti A, Savioli J, Vernero M, et al. Pitfalls in the diagnosis of coeliac disease and gluten-related disorders, *Nutrients.* 2020; Vol.12: 1–18.
- [44] Trovato CM, Montuori M, Valitutti F, et al. The challenge of treatment in potential celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Oct: 2019: 8974751.
- [45] Volta U, Caio G, Giancola et al. Features and progression of potential celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(5): 686-693.
- [46] Ferguson A, Arranz E. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut.* 1993; 34(2): 150–1
- [47] Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J.* 1974; 2(5909): 45.
- [48] Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut.* 1993; 34(11): 1473–5.
- [49] Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea: jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J.* 1954; 2(4900): 1318–25.
- [50] Marsh MN. Gluten, Major and the histocompatibility small intestine complex, a molecular and immunobiologic approach to spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'), *Gastroenterology.* 1992; 102(1): 330-54.
- [51] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.*; 1999; 11(10): 1185–94.
- [52] MacDonald WC, Dobbins WO, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med.* 1965; 272(9): 448–56.
- [53] Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *American Journal of Gastroenterology.* 2008; 103: 190–5.
- [54] Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(9): 843–51
- [55] Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, et al. IgA class endomysium antibodies

- in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1983 ; 420(1): 325–34..
- [56] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997; 3(7): 797–80
- [57] Ferguson A. New perspectives of the pathogenesis of coeliac disease: Evolution of a working clinical definition. *Journal of Internal Medicine.* 1996; 240(6): 315–8
- [58] Shewry PR, Halford NG, Belton PS, et al. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2002; 357: 133–42
- [59] Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 127589.
- [60] Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(9): 983–7
- [61] Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002; 50(5): 624–8
- [62] Sollid LM, Markussen G, Gjerde H, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J Exp Med.* 1989; 169(1): 345–50.
- [63] Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, et al. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol.* 1992; 35(3): 188–92.
- [64] Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in finland and spain. *Hum Immunol.* 1998; 59(3): 169–75.
- [65] Hadithi M, von Blomberg B.M.E, Crusius J.B.A. et al. Accuracy of serologic tests and hla-dq typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147(5): I.
- [66] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014 ; 63(8): 1210–28.
- [67] Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, et al. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(4): 729–37.
- [68] Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(5): 656–76

- [69] Puszczewicz M. Podział chorób reumatycznych. [in] Wielka Interna, Reumatologia [red] Puszczewicz M. Medical Tribune Polska Warszawa 2016: 3-5.
- [70] Kucharz E. J. Reumatoidalne zapalenie stawów. [in] Wielka Interna, Reumatologia [red] Puszczewicz M. Medical Tribune Polska Warszawa 2016: 79–95.
- [71] Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology*. 2018; 37: 25–34.
- [72] Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev* 2015; 14(11): 1038–47.
- [73] Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42(1): 71–8.
- [74] Craig E, Cappelli LC. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(1): 89.
- [75] Francis J, Carty J, Scott BB. The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14(12): 1355–6.
- [76] Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, et al. Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract. *Autoimmun Rev*. 2003; 2(6): 358–63.
- [77] Luft LM, Barr SG, Martin LO, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase in sjögren’s syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2003; 30(12): 2613–9.
- [78] Caio G, De Giorgio R, Ursini F, et al.. Prevalence of celiac disease serological markers in a cohort of Italian rheumatological patients. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2018; 11(3): 244–9.
- [79] Elhami E, Zakeri Z, Sadeghi A, et al. Prevalence of celiac disease in Iranian patients with rheumatologic disorders. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench* 2018; 11(3): 239–43.
- [80] AlEnzi F, Yateem M, Shaikh M, et al. The Value of screening for celiac disease in systemic lupus erythematosus: a single experience of a tertiary medical center. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3): 649–56.
- [81] Moghtaderi M, Farjadian S, Aflaki E, et al. Screening of patients with juvenile idiopathic arthritis and those with rheumatoid arthritis for celiac disease in southwestern Iran. *Turkish J Gastroenterol*. 2016; 27(6): 521–4.

- [82] Olesińska M. Toczeń rumieniowaty układowy [in] Wielka Interna, Reumatologia [red] Puszczewicz M. Medical Tribune Polska Warszawa 2016: 105–21.
- [83] Jaspersen D. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus symptoms, diagnosis and differential diagnosis. *Fortschr Med.* 1992; 110(10): 45-9.
- [84] Wiland P. i wsp. Zmiany narządowe w chorobach reumatycznych. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2016; 171–189.
- [85] Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, et al. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29 000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol* 2012; 39(10): 1964–70.
- [86] Marai I, Shoenfeld Y, Bizzaro N, et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13(4): 241–4
- [87] Rensch MJ, Szyjkowski R, Shaffer RT, et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1113–5
- [88] Ben Abdelghani K, Mouelhi L, Hriz A, et al. Systemic lupus erythematosus and celiac disease. *Jt bone spine.* 2012; 79(2): 202–3.
- [89] Bartoloni E, Bistoni O, Alunno A, et al. Celiac disease prevalence is increased in primary sjögren’s syndrome and di_ use systemic sclerosis: Lessons from a large multi-center study. *J Clin Med.* 2019; 8(4): 540.
- [90] Puszczewicz M. Zespół Sjogrena. [in] Wielka Interna, Reumatologia [red] Puszczewicz M. Medical Tribune Polska Warszawa 2016; 175–83.
- [91] Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12): 1275–84.
- [92] Tsianos E, Vasakos S, Drosos A, et al. The gastrointestinal involvement in primary Sjögren’s syndrome. *Scand J Rheumatol. Suppl.* 1986; 61(SUPPL. 61): 151–5.
- [93] Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(4): 1042–6.
- [94] Erbasan F, Çoban DT KU, Y Ç. Primary Sjögren’s syndrome in patients with celiac disease. *Turkish J Med Sci.* 2017; 47(2): 430–4.
- [95] Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35(9): 1215–8.

- [96] Silva FF, Lerner A, Júnior JCG. Sjögren's Syndrome Associated with Celiac Disease. *Int J Celiac Dis.* 2020; 8(3): 76–82.
- [97] Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(3): 286–92.
- [98] Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. Coeliac disease in Sjögren's syndrome - a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004; 24(5): 278–82.
- [99] Kowal-Bielecka O, Bielecki M. Twardzina układowa. [in] *Wielka Interna, Reumatologia* [red] Puszczewicz M. Medical Tribune Polska Warszawa 2016: 136–50
- [100] Schmeiser T, Saar P, Jin D, et al. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2012; 32(8): 2471–8.
- [101] Grzegorz Pulkowski. Przewód pokarmowy u chorego na twardzinę układową. *Reumatologia* 2006; 44(2): 95-101.
- [102] Hansi N, Thoua N, Carulli M, et al. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 32(6 Suppl 86): 214-21.
- [103] Rosato E, De Nitto D, Rossi C, et al. High incidence of celiac disease in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36(5): 965–9.
- [104] Forbess LJ, Gordon JK, Doobay K, et al. Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study of a registry cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(5): 939.
- [105] Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, et al. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res.* 2016; 68(9): 1320–31.
- [106] Żuber Z. Klasyfikacja, diagnostyka i leczenie postaci osiowej spondyloartropatii w pediatrii. In: *Diagnostyka Obrazowa Chorób Reumatycznych* [in] *Monitorowanie Leczenia Biologicznego* [red] Jeka S. *Via Medica* 2022; 148–62.
- [107] Przepiera-Będzak H, Brzosko M. Seronegatywne spondyloartropatie zapalne. [in]: *Wielka Interna, Reumatologia* [red] Puszczewicz M. *Medical Tribune Polska Warszawa* 2016; 281–304.
- [108] Zimmermann-Górska I. Dlaczego tak późno rozpoznajemy zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. [in]: *Wielospecjalistyczne spojrzenie na spondyloartropatie* [red] Zimmermann-Górska I. *Menarini* 2012; 27–34.

- [109] Kucharz E. J. Łuszczycowe zapalenie stawów. [in] Wielospecjalistyczne spojrzenie na spondyloartropatie [red] Zimmermann-Górska I. Menarini 2012: 35–7.
- [110] Przepiera-Będzak H, Brzosko M. Łuszczycowe zapalenie stawów. [in] Wielka Interna Reumatologia [red.] Puszczewicz M. Medical Tribune Polska 2016; 293–8.
- [111] So J, Tam L-S. Gut microbiome and its interaction with immune system in spondyloarthritis. *Microorganisms* 2020; 8(11): 1–14.
- [112] Orlando A, Renna S, Perricone G, et al. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(20): 2443.
- [113] Yousaf A, Raiker R, Davis SM, et al. Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gastrointestinal disease: An exploratory nationwide inpatient sample analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133(11-12): 586-593
- [114] Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(11): 2679–84
- [115] Riente L, Chimenti D, Pratesi F, et al. Antibodies to tissue transglutaminase and *Saccharomyces cerevisiae* in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(5): 920-4.
- [116] Coaccioli S, Landucci P, Fatati G, et al. Prevalence of coeliac disease in rheumatoid and psoriatic arthritis and in psoriasis. *Med J Nutrition Metab.* 2010; 3(1): 61–4.
- [117] Toğrol RE, Nalbant S, Solmazgöl E, et al. The significance of coeliac disease antibodies in patients with ankylosing spondylitis: a case-controlled study. *J Int Med Res.* 2009; 37(1): 220–6.
- [118] Kallikorm R, Uibo O, Uibo R. Coeliac disease in spondyloarthropathy: usefulness of serological screening. *Clin Rheumatol.* 2000; 19(2): 118–22.
- [119] Korte SM, Straub RH. Fatigue in inflammatory rheumatic disorders: pathophysiological mechanisms. *Rheumatology* 2019; 58(Suppl 5): v35-v50.
- [120] Minnock P, Kirwan J, Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009; 48(12): 1533-6.
- [121] Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, et al. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol* 2016; 35(2): 409–15.
- [122] Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(4):

407–13.

- [123] Jelsness-Jørgensen L-P, Bernklev T, Lundin KEA. Fatigue as an extra-intestinal manifestation of celiac disease: a systematic review. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1652
- [124] Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 Patients. *J Rheumatol* 2004; 31(10): 1896-902.
- [125] Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K, et al. Fatigue in newly diagnosed inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(9): 725-30.
- [126] Levy O, Amit-Vazina M, Segal R, et al. Visual Analogue Scales of pain, fatigue and function in patients with various rheumatic disorders receiving standard care. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(11): 691–6.
- [127]. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I. Multiple autoimmune syndrome. *Maedica (Buchar)* 2010; 5(2): 132–4
- [128] Harpreet S, Deepak J, Kiran B. Multiple autoimmune syndrome with celiac disease. *Reumatologia*. 2016;54(6):326–9.
- [129] Humbert P, Dupond JL. The multiple autoimmune syndromes (MAS), *British Journal of Dermatology*. 1997; 136(3): 468–9.
- [130] Bibbò S, Pes GM, Usai-Satta P, et al. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(47): e8562.
- [131] Lundin K WC. Coeliac disease and autoimmune disease – genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 507–15.
- [132] Walilko E, Niemiec A, Majkowska L. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Klin*. 2014; 3(5): 206–11.
- [133] Matusiewicz A, Stróżyńska-Byrska J, Olesińska M. Polyautoimmunity in rheumatological conditions. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(3): 386–91.
- [134] Gołąb J, Lasek W, Jakóbisiak M, Stokłosa T. *Immunologia*. PWN; 2009.
- [135] Boccuti V, Perrone A, D’Introno A, et al. An unusual association of three autoimmune disorders: celiac disease, systemic lupus erythematosus and Hashimoto’s thyroiditis. *Auto-Immun highlights*. 2016; 7(1): 7
- [136] Wielosz E, Majdan M, Żychowska I, et al. Coexistence of five autoimmune diseases: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rheumatol In.t* 2008; 28(9): 919–23.

- [137] Dittfeld A, Gwizdek K, Parol D, et al. Dieta bezglutenowa-charakterystyka grup docelowych. Glutenfree diet: Characteristics of target groups. *Postępy Hig Med Dosw (online)*, 2018; 72: 227-239.
- [138] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9): 2569–81.
- [139] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(9): 1151–9.
- [140] Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(11): 2737–47.
- [141] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for primary Sjögren’s syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(1): 35–45.
- [142] Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(1): 25–31.
- [143] Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *T Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35(5): 540–51.
- [144] Sultan AA, Crooks CJ, Card T, et al. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut* 2015; 64(8): 1220–6.
- [145] Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology.* 2009; 137(1): 88.
- [146] Balaban DV, Mihai A, Dima A, et al. Celiac disease and Sjogren’s syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2020; 8(18): 4151–61.
- [147] Hua, L, Xiang, S, Xu R. Casual association between rheumatoid arthritis and celiac disease: A bidirectional two-sample mendelian randomization study. *Front*

Genet. 2022; 10. 13:976579.

- [148] Hindryckx P, Levesque BG, Holvoet T, et al. Disease activity indices in coeliac disease: systematic review and recommendations for clinical trials. *Gut* 2018; 67(1): 61–9.
- [149] Rowicka G, Dyląg H. Ocena częstości występowania celiakii wśród pacjentów Poradni Gastroenterologicznej Instytutu Matki i Dziecka Evaluation of the frequency of celiac disease in patients of Gastroenterology Outpatient Clinic in the Institute of Mother and Child. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93(4): 862–6.
- [150] Romero-Sánchez C, Bautista-Molano W, Parra V, et al. Gastrointestinal symptoms and elevated levels of Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies are associated with higher disease activity in Colombian patients with spondyloarthritis. *Int J Rheumatol.* 2017; 2017: 4029584.
- [151] Bengtsson M, Hammar O, Mandl T, et al. Evaluation of gastrointestinal symptoms in different patient groups using the visual analogue scale for irritable bowel syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterol* 2011;11:122.
- [152] Mujagic Z, Keszthelyi D, Aziz Q, et al. Systematic review: instruments to assess abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 1062–81.
- [153] Bengtsson M, Ohlsson B, Ulander K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterol.* 2007;7:16.
- [154] Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, et al. Fatigue in adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(5): 489–94.
- [155] Zingone F, Siniscalchi M, Capone P, et al. The quality of sleep in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(8): 1031–6.
- [156] Khanna D, Pope JE, Khanna PP, et al. The minimally important difference for the fatigue Visual Analog Scale in patients with rheumatoid arthritis followed in an academic clinical practice. *J Rheumatol.* 2008; 35(12): 2339.
- [157] Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, et al. Oral pathology in untreated coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1529–1536.
- [158] Sherman Y, Karanicolas R, Di Marco B, et al. Unrecognized celiac disease in children presenting for rheumatology evaluation. *Pediatrics.* 2015; 136(1): 68–75.
- [159] Elwenspoek MMC, O'Donnell R, et al. Development and external validation of a clinical prediction model to aid coeliac disease diagnosis in primary care: An

- observational study. *E Clinical Medicine* 2022; 46: 101376.
- [160] Popp A, Kivelä L, Fuchs V, et al. Diagnosing celiac disease: towards wide-scale screening and serology-based criteria? *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 2916024.
- [161] Harrison *Reumatologia* [red. wydania polskiego] J Pazdur Wydawnictwo Czelej Lublin 2008; 69–75.
- [162] van Straalen JW, de Roock S, Giancane G, et al. Prevalence of familial autoimmune diseases in juvenile idiopathic arthritis: results from the International Pharmachild Registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022; 20(1).
- [163] Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(3): 457–72.
- [164] Ordoñez-Cañizares MC, Mena-Vázquez N, Redondo-Rodríguez R, et al. Frequency of polyautoimmunity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2022; 28(1): e38–43.
- [165] Koszerny A, Górak A, Suszek D. Współistnienie pierwotnego zespołu Sjögrena, zapalenia tarczycy typu Hashimoto i celiakii u pacjentki z niedoborem IgA. *Reumatologia News* 2019; 4(3): 122-4
- [166] Mroczkowska-Juchkiewicz A, Postępski J, Olesińska E, et al. Exceptional manifestation of polyautoimmunity in a very young girl - a case report. *Cent J Immunol.* 2017; 42(1): 107–10.
- [167] Latif S, Jamel A, Memon I. Multiple autoimmune syndrome: Hashimoto's thyroiditis, coeliac disease and systemic lupus erythematosus. *Pak Med Assoc.* 2010; 60(10): 863–5.

8. STRESZCZENIE

8.1. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie:

Celiakia należy do kręgu chorób autoimmunologicznych. Występuje z częstością średnią 1% ogółu populacji. Obecnie jest coraz częściej rozpoznawana u dorosłych. Podobieństwo pozajelitowych manifestacji celiakii i objawów chorób reumatycznych powoduje, że ich pojawienie się u osób z chorobą reumatyczną, nie nasuwa podejrzenia współistnienia choroby trzewnej. Wyniki dotychczasowo opublikowanych prac skłaniają do zastanowienia nad zagadnieniem: czy częstość występowania celiakii wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej (UChTŁ) i spondyloartropatie zapalne (SpZ) przewyższa częstość w populacji ogólnej? Badania przesiewowe w kierunku celiakii nie są zalecane. Wskazane jest aktywne poszukiwanie objawów celiakii i na tej podstawie kwalifikowanie chorych do badań diagnostycznych. Nie zostały jeszcze precyzyjnie określone kryteria kliniczne wyznaczające chorych, u których należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku celiakii.

Cel:

1. Ocena częstości występowania celiakii u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.
2. Ocena częstości występowania objawów mogących sugerować celiakię u chorych na wybrane układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne.
3. Zwiększenie wykrywalności celiakii.
4. Ustalenie czynników ryzyka występowania celiakii.
5. Ocena częstości współwystępowania kilku chorób autoimmunologicznych.

Materiały i metody:

W badaniu wzięło udział 285 osób, w tym 214 chorych na UChTŁ i SpZ (grupa badana) i 71 zdrowych osób, dobranych do pacjentów z grupy badanej pod względem płci, wieku (grupa kontrolna). Grupa badana została podzielona na 3 podgrupy: RZS (n=61), UChTŁ (n=81) i SpZ (n=72). Wyodrębniono chorych na celiakię rozpoznaną przed rozpoczęciem badania. W grupie badanej, na podstawie zgłaszanych objawów kwalifikowano chorych do diagnostyki w kierunku celiakii. Badanie TG IgA wykonywano u chorych niestosujących diety bezglutenowej i bez niedoboru IgA. Badanie TG IgG przeprowadzano u chorych z niedoborem IgA, niestosujących diety bezglutenowej. Chorym z dodatnim wynikiem TG zalecano wykonanie biopsji jelita

cienkiego. Celiakię rozpoznawano na podstawie wyniku histopatologicznego Marsh II lub III. Postać potencjalną celiakii rozpoznawano u chorych z dodatnim wynikiem TG IgA i obecnym HLA DQ 2.5/DQ2.2/DQ8, którzy nie mieli przeprowadzonej biopsji lub z jej negatywnym wynikiem. Porównano częstość występowania objawów celiakii w grupach badanej i kontrolnej. Metodą regresji wieloczynnikowej analizowano zgłaszane objawy w celu ustalenia predyktorów wystąpienia celiakii. Porównano częstość współwystępowania chorób autoimmunologicznych w grupie badanej i kontrolnej.

Wyniki:

W grupie badanej występowało 1,8% (4/214) chorych na celiakię rozpoznaną przed rozpoczęciem badania. Na podstawie zgłaszanych objawów i przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano 1 przypadek celiakii (dodatni wynik TG IgA i dodatni wynik biopsji - Marsh III) oraz 2 przypadki postaci potencjalnej celiakii (dodatni wynik TG IgA i obecny HLA DQ 2.5). Biorąc pod uwagę w grupie badanej, tylko przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie $n=5$ nie wykazano istotnej różnicy ($p = 0,056$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną (2,3%) a populacją ogólną (1%), tylko istotność na poziomie tendencji statystycznej. Uwzględniając wszystkie rozpoznane postacie celiakii (3,3%; 7/214) przeprowadzony test chi-kwadrat dobroci dopasowania wykazał istotność różnicy ($p = 0,001$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną a populacją ogólną (1%). Częstość występowania celiakii różniła się istotnie od częstości występowania celiakii w populacji ogólnej (1%) wśród chorych na RZS (4,9%; 3/61; $p = 0,002$) oraz uwzględniając postać potencjalną wśród chorych w podgrupie UChTŁ (4,9%; 4/81; $p < 0,001$). Nie wykazano różnicy w częstości występowania wśród chorych na SpZ (0/72, $p = 0,394$). Analizą regresji wieloczynnikowej wykazano, że zmęczenie o VAS ≥ 50 mm było predyktorem wystąpienia celiakii (OR 17,61; 95% CI: 2,61–348,09; $p = 0,011$). Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie objawów jelitowych celiakii w grupie badanej niż w kontrolnej. Zaobserwowano istotnie częstsze współwystępowanie chorób autoimmunologicznych w podgrupie RZS i UChTŁ w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$).

Wnioski:

W badaniu wykazano statystycznie częstsze występowanie celiakii (uwzględniając postać potencjalną choroby) wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w populacji ogólnej (3,3% vs 1%). Biorąc pod uwagę w grupie badanej, tylko przypadki celiakii potwierdzone histopatologicznie $n=5$

nie wykazano istotnej różnicy ($p = 0,056$) w częstości występowania celiakii pomiędzy grupą badaną (2,3%) a populacją ogólną (1%), tylko istotność na poziomie tendencji statystycznej. Zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii stwierdzono wśród chorych na RZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%). Wykazano zwiększoną istotnie statystycznie częstość występowania celiakii (uwzględniając postać potencjalną) w podgrupie UChTŁ chorych na TRU, TU i PZS (4,9%) w stosunku do populacji ogólnej (1%). Nie wykazano zwiększonej częstości występowania celiakii w podgrupie chorych na SpZ w stosunku do populacji ogólnej (1%). Diagnostyka celiakii oparta na analizie zgłaszanych objawów i czynników ryzyka (aktywnym poszukiwaniu podejrzanych przypadków) zwiększyła w grupie badanej liczbę rozpoznanych przypadków choroby z 4 (1,8%) do 7 (3,3%) uwzględniając postać potencjalną choroby. Występowanie objawów zaliczanych do jelitowej manifestacji celiakii, takich jak biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia było istotnie częstsze wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej i spondyloartropatie zapalne niż w grupie kontrolnej. Odczuwanie przez chorych na układowe choroby tkanki łącznej przewlekłego zmęczenia o nasileniu wg VAS co najmniej 50 mm wydaje się być predyktorem współistnienia celiakii. Wykazano metodą regresji wieloczynnikowej, że szanse wystąpienia celiakii w przypadku obecności nasilonego zmęczenia o VAS ≥ 50 mm były o 17,61 razy większe niż w przypadku braku zmęczenia. Częstość współwystępowania dwóch i trzech chorób autoimmunologicznych była istotnie większa w grupie chorych na układowe choroby tkanki łącznej (podgrupy RZS i UChTŁ łącznie) niż w grupie kontrolnej. To potwierdza tezę, że chorzy na choroby autoimmunologiczne częściej chorują na kolejnego schorzenia z tego kręgu. Wyniki wskazują na celowość zachowania czujności w kierunku współistnienia celiakii, której objawy mogą być maskowane, wśród chorych na zapalne choroby reumatyczne, a szczególnie na RZS, TRU, TU i PZS i potrzebę dalszych badań wielośrodkowych.

8.2. Abstract

Background:

Celiac disease belongs to the group of autoimmune diseases. It occurs with an average frequency of 1% of the general population. It is now increasingly diagnosed in adults. The similarity of extraintestinal manifestations of celiac disease and symptoms of rheumatic diseases means that their appearance in people with rheumatic disease does not raise the suspicion of coexistence of celiac disease. The results of the studies published so far give rise to the question of whether the prevalence of celiac disease among patients with systemic connective tissue diseases (SCTD) spondyloarthropathies (SPA) exceeds the frequency in the general population? Screening for celiac disease is not recommended. It is advisable to actively search for celiac disease symptoms and, on this basis, qualify patients for diagnostic tests. Clinical criteria determining patients who should be diagnosed with celiac disease have not yet been precisely defined.

Aim:

1. Evaluation of the incidence of celiac disease in patients with selected systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies.
2. Assessment of the frequency of symptoms suggestive of celiac disease in patients with selected systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthropathies.
3. Increasing the detection of celiac disease.
4. Determining risk factors for celiac disease.
5. Assessment of the frequency of coexistence of several autoimmune diseases

Materials and methods:

285 people participated in the study, including 214 patients with SCTD and SPA (study group) and 71 sex- and age-matched healthy controls, (control group). The study group was divided into 3 subgroups: RA (n=61), SCTD (n=81) and SPA (n=72). A group of patients with a previously established diagnosis of celiac disease was selected. In the study group, patients were qualified for diagnosis of celiac disease on the basis of reported symptoms. The TG IgA test was performed in patients not following a gluten-free diet and without IgA deficiency. The TG IgG test was performed in patients with IgA deficiency not following a gluten-free diet. Patients with a positive TG result were recommended to perform a biopsy of the small intestine. Celiac disease was diagnosed based on histopathological results (Marsh II or III score). Potential celiac disease was

diagnosed in patients with a positive TG IgA result and the presence of HLA DQ 2.5/DQ2.2/DQ8, who had not undergone a biopsy or with a negative result. The incidence of celiac disease symptoms in the study and control groups was compared. Reported symptoms were analyzed using multivariate regression to determine predictors of celiac disease. The frequency of coexistence of autoimmune diseases in the study and control groups was compared.

Results:

In the study group, there were 1.8% (4/214) patients with celiac disease diagnosed before the start of the study. Based on the reported symptoms and performed diagnostics, 1 case of celiac disease was diagnosed (positive TG IgA result and positive biopsy result - Marsh III) and 2 cases of potential celiac disease (positive TG IgA result and current HLA DQ 2.5). Taking into account in the study group, only cases of celiac disease confirmed histopathologically n=5, no significant difference ($p = 0.056$) in the incidence of celiac disease was found between the study group (2.3%) and the general population (1%), only significance at the level of statistical trend. Taking into account all diagnosed forms of celiac disease (3.3%; 7/214), the chi-square test of goodness of fit showed the significance of the difference ($p = 0.001$) in the incidence of celiac disease between the study group and the general population (1%). The incidence of celiac disease differed significantly from the incidence of celiac disease in the general population (1%) among patients with RA (4.9%; 3/61; $p = 0.002$) and among patients in the subgroup of SCTD included cases of potential celiac disease (4.9%; 4/81; $p < 0.001$). There was no difference in incidence among patients with SP (0/72, $p = 0.394$). Multivariate regression analysis showed that fatigue with a VAS ≥ 50 mm was a predictor of celiac disease (OR 17.61; 95% CI: 2.61–348.09; $p = 0.011$). Significantly more frequent occurrence of celiac disease intestinal symptoms was observed in the study group than in the control group. Significantly more frequent coexistence of autoimmune diseases was observed in the subgroup of RA and TB compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusions:

The study showed a statistically higher incidence of celiac disease (taking into account the potential form of the disease) among patients with systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthritis than in the general population (3.3% vs. 1%). Taking into account in the study group, only cases of celiac disease confirmed histopathologically n=5, no significant difference ($p = 0.056$) in the incidence of celiac

disease was found between the study group (2.3%) and the general population (1%), only significance at the level of statistical trend. A statistically significantly increased incidence of celiac disease was found among patients with RA (4.9%) compared to the general population (1%). A statistically significant increase in the incidence of celiac disease (taking into account the potential form) was found in the subgroup of SCTD (4.9%) compared to the general population (1%). There was no increased incidence of celiac disease in the subgroup of SPA patients compared to the general population (1%). Diagnosis of celiac disease based on the analysis of reported symptoms and risk factors (active search for suspected cases) increased the number of diagnosed cases in the study group from 4 (1.8%) to 7 (3.3%), taking into account the potential form of the disease. The occurrence of symptoms included in the intestinal manifestation of celiac disease, such as diarrhoea, abdominal pain, bloating, constipation, was significantly more frequent among patients with systemic connective tissue diseases and inflammatory spondyloarthritis than in the control group. The feeling of chronic fatigue in patients with systemic connective tissue diseases with a VAS severity of at least 50 mm seems to be a predictor of the coexistence of celiac disease. Multivariate regression showed that the odds ratio of developing celiac disease in the presence of severe fatigue with a VAS ≥ 50 mm were 17.61 times greater than in the absence of fatigue. The frequency of coexistence of two and three autoimmune diseases was significantly higher in the group of patients with systemic connective tissue diseases (RA and SCTD subgroups combined) than in the control group. This confirms the thesis that patients with autoimmune diseases are more likely to suffer from another disease from this circle. The results indicate the desirability of being vigilant towards the coexistence of celiac disease, the symptoms of which may be masked, among patients with inflammatory rheumatic diseases, especially RA, SLE, TU and PZS and the need for further multicenter studies.

9. WYKAZ SKRÓTÓW

- ACPA - (*ang. anti-citrullinated peptide antibodies*), przeciwciała przeciw cytrulinowanym peptydom
- ACR - (*ang. American College of Rheumatology*), Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
- AGA - (*ang. anti-gliadin antibodies*), przeciwciała antygliadynowe
- ANA- (*ang. antinuclear antibodies*), przeciwciała przeciwjądrowe
- ASAS - (*ang. Assessment in Spondyloarthritis International Society*) - Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Oceny Spondyloartropatii
- BMI - (*ang. body-mass index*), wskaźnik masy ciała
- CEC - (*ang. celiac disease, epilepsy, cerebral calcification*) zespół celiakia, padaczka i zwapnienia mózgowe
- ChA - choroby autoimmunologiczne
- CI - (*ang. confidence interval*), przedział ufności
- Cholest. - Cholesterol
- CRP - (*ang. C-reactive protein*), białko C-reaktywne
- DBG - dieta bezglutenowa
- DPG - przeciwciała przeciw deaminowanym peptydy gliadyny
- df - (*ang. degrees of freedom*), stopnie swobody;
- EDTA - (*ang. ethylene diamine tetraacetic*), kwas etylenodiaminotetraoctowy
- EMA - (*ang. anti-endomysial antibodies*), przeciwciała przeciwendomyzjalne, przeciw endomyzjum mięśni gładkich
- ESsCD - (*ang. European Society for the Study of Coeliac Disease*), Europejskie Towarzystwo ds. Badań nad Celiakią
- ESSG - (*ang. European Spondyloarthropathy Study Group*)
- EULAR - (*ang. European League Against Rheumatism*), dawniej Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi, obecnie (*ang. European Alliance of Associations for Rheumatology*), Europejski Związek Stowarzyszeń Reumatologicznych
- F_{Welch} - statystyka testu ANOVA Welcha
- GKS - glikokortykosteroidy
- GGN - górna granica normy
- HB - hemoglobina

HLA - (*ang. human leukocyte antigens*), ludzkie antygeny leukocytarne

HR - (*ang. hazard ratio*), współczynnik ryzyka

Ig- Immunoglobuliny

IQR - (*ang. interquartile range*), rozstęp ćwiartkowy

Kurt. - kurtoza

LMPCCh - leki modyfikujące przebieg choroby

M, $\hat{\mu}_{\text{mean}}$ – średnia

MAS - (*ang. Multiple Autoimmune Syndrome*)

Mdn, $\hat{\mu}_{\text{median}}$ - mediana

Min. i Maks. – najniższa i najwyższa wartość rozkładu;

N, n_{obs} – wielkość próby, liczba badanych

NZJ – nieswoiste zapalenia jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna)

OB - odczyn Biernackiego, szybkość opadania erytrocytów

OR - (*ang. odds ratio*), iloraz szans

p - (*ang. p-value*), p-wartość, istotność statystyczna wyniku testu, prawdopodobieństwo statystyki testowej

p_{adj} – p-wartość skorygowana

p_{Holm-adj.} - korekcja wartości p dla wielokrotnych porównań z zastosowaniem metody Holma

PZS- pierwotny zespół suchości

r - współczynnik korelacji;

RF- (*ang. rheumatoid factor*), czynnik reumatoidalny

$R^2_{T_{\text{jur}}}$ – współczynnik dyskryminacji Tjur'a

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

SD - (*ang. standard deviation*), odchylenie standardowe

SF-36 (*ang. 36-Item Short Form Survey*) krótka forma zawierająca 36-pozycji kwestionariusz oceniający jakość życia

Sk - skośność

TG - przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej

t_{Welch} – statystyka testu t Welcha

TG Ig A - przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej klasy IgA

TG IgG - przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej klasy IgG

TRU - toczeń rumieniowaty układowy

TU - twardzina układowa

W - statystyka testu Shapiro-Wilka

WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego

VAS - (*ang. Visual Analogue Scale*), wizualna skala analogowa

V - miara siły związku Cramera

Wykaz skrótów w alfabecie greckim - nazw miar statystycznych

α - poziom istotności;

β - współczynnik modelu regresji (niewystandaryzowany);

$\epsilon_{ordinal}^2$ - wielkość efektu epsilon do kwadratu;

ϕ_c - miara siły związku phi Yule'a;

\hat{g}_{Hedges} - rozmiar efektu Hedgesa;

τ_b - współczynnik korelacji rang Kendalla;

χ^2 - statystyka testu chi-kwadrat Pearsona

χ^2_{gof} - statystyka testu dobroci chi-kwadrat

$\chi^2_{Kruskal-Wallis}$ - statystyka ANOVA Kruskalla-Wallisa

ω_p^2 - wielkość efektu omega kwadrat (częściowa)

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Znaczenie testów serologicznych w diagnostyce celiakii.....	255
Tabela 2. Klasyfikacja histopatologiczna zmian wg skali Marsha - Oberhubera	266
Tabela 3. Choroby w których może wystąpić zanik zaniku kosmków jelitowych (inne niż celiakia) wg ESsCD 2019	277
Tabela 4. Występowanie celiakii wśród chorych na RZS na podstawie wybranych badań.....	30
Tabela 5. Występowanie celiakii wśród chorych na TRU na podstawie wybranych badań.....	32
Tabela 6. Występowanie celiakii u chorych na PZS na podstawie wybranych badań	344
Tabela 7. Występowanie celiakii u chorych na TU na podstawie wybranych badań	366
Tabela 8. Powiązania pomiędzy celiakią a SpZ na podstawie wybranych badań.	39
Tabela 9. Występowanie nasilonego zmęczenia (określonego jako ≤ 35 punktów wg Rand-SF36) w wybranych chorobach reumatycznych na podstawie międzynarodowego badania Cecile Overman i wsp.	40
Tabela 10. Występowanie wybranych chorób autoimmunologicznych wśród pacjentów z celiakią	48
Tabela 11. Powiązania pomiędzy wybranymi chorobami autoimmunologicznymi a układem HLA	49
Tabela 12. Charakterystyka grupy badanej w zależności od rozpoznania poszczególnych chorób reumatycznych z uwzględnieniem podziału wg. płci chorych.....	54
Tabela 13. Czynniki ryzyka celiakii i objawy sugerujące podejrzenie celiakii warunkujące przeprowadzenie badania przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w grupie badanej	58
Tabela 14. Czynniki warunkujące przeprowadzenie badania genetycznego HLA DQ 2.2/DQ2.5/DQ8 w grupie badanej	60
Tabela 15. Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem płci wraz z wynikami testu niezależności	66
Tabela 16. Charakterystyka grup B i K w zależności od wskaźnika BMI [kg/m ²].	66
Tabela 17. Charakterystyka podgrup RZS, UChTŁ i SpZ wg płci wraz z wynikami testu statystycznego	67

Tabela 18. Charakterystyka podgrup RZS, UChTŁ i SpZ pod względem wieku wraz z wynikami testu statystycznego	67
Tabela 19. Charakterystyka BMI w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu statystycznego	699
Tabela 20. Charakterystyka czasu trwania choroby w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu statystycznego.....	70
Tabela 21. Porównanie podgrup RZS, UChTŁ i SpZ pod względem palenia tytoniu z wynikiem testu niezależności.	71
Tabela 22. Częstość stosowania wybranych leków (LMPCh, GKS, NLPZ) w grupie badanej i z podziałem na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ.....	72
Tabela 23. Analiza wyników wybranych badań laboratoryjnych w grupie badanej	73
Tabela 24. Częstość i rodzaje stosowanych ograniczeń dietetycznych w grupie badanej (B) i kontrolnej (K)	74
Tabela 25. Częstość stosowania diety bezglutenowej u osób bez wcześniejszego rozpoznania celiakii z podziałem na grupy badaną i kontrolną wraz z wynikami testu niezależności	75
Tabela 26. Liczba osób u których wykonano badanie tg na podstawie występowania wybranych objawów w grupie badanej , po wykluczeniu osób stosujących DBG i chorych na celiakię wcześniej rozpoznaną	777
Tabela 27. Ilość badanych zakwalifikowanych do badań serologicznych w grupie B niestosujących diety bezglutenowej, bez uprzednio rozpoznanej celiakii z podziałem na podgrupy i uzyskane wyniki badań TG IgA i TG IgG.....	788
Tabela 28. Wyniki badania genetycznego alleli HLA DQ 2.5/ DQ2.2/ DQ8 w grupie badanej z podziałem na podgrupy	81
Tabela 29. Występowania wyników dodatnich HLA DQ w podgrupach grupy badanej w zależności od kryterium kwalifikacji do badania genetycznego	822
Tabela 30. Częstość występowania celiakii (uwzględniono postać potencjalną choroby) wg. podgrup RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu niezależności	86
Tabela 31. Częstość występowania celiakii u członka rodziny pierwszego stopnia w grupie badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności	87
Tabela 32. Częstość występowania cukrzycy typu 1 w grupie badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności	87
Tabela 33. Częstość występowania opryszczkowego zapalenia skóry w grupie badanej i kontrolnej z wynikami testu niezależności	88

Tabela 34. Częstość występowania bólów stawów w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności.....	899
Tabela 35. Częstość występowania bólów kręgosłupa w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności	89
Tabela 36. Częstość występowania bólów mięśni w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności.....	900
Tabela 37. Częstość występowania bólów kości w obrębie grup badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności.....	90
Tabela 38. Charakterystyka VAS bólu brzucha, wzdęć i zmęczenia w grupach badanej i kontrolnej.....	91
Tabela 39 Porównanie występowania wybranych objawów mogących mieć związek z celiakią w grupie badanej i kontrolnej wraz z wynikami testu niezależności	92
Tabela 40 Występowanie dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ wraz z wynikami testu niezależności..	97
Tabela 41. Występowanie wybranych objawów w zależności od współistnienia celiakii w grupie badanej wraz z wynikami testu niezależności	988
Tabela 42. Występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach wraz z wynikami testu niezależności.....	100
Tabela 43. Występowanie aftowego zapalenia jamy ustnej, defektów szkliwa, niepłodności i zaburzeń neurologicznych w podgrupach grupy badanej z uwzględnieniem współistniejącej celiakii wraz z wynikami testu niezależności	1011
Tabela 44. Występowania zespołu jelita drażliwego i choroby wrzodowej w podgrupach z uwzględnieniem współistnienia celiakii wraz z wynikami testu niezależności.	102
Tabela 45. Wyniki dopasowania modelu regresji logistycznej	1033
Tabela 46. Wyniki analizy korelacji pomiędzy współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, a objawami występującymi w grupie badanej.....	1066
Tabela 47. Wyniki analizy korelacji pomiędzy stosowanymi LMPCh, a objawami występującymi w grupie badanej.....	1077
Tabela 48. Wyniki analizy korelacji pomiędzy wybranymi wynikami badań laboratoryjnych a objawami występującymi w grupie badanej.....	1088
Tabela 49. Wyniki analizy korelacji pomiędzy zespołem jelita drażliwego, chorobą wrzodową, paleniem tytoniu, dietą bezglutenową i niepłodnością, a objawami występującymi w grupie badanej.....	1099

Tabela 50. Częstość występowania wybranych chorób autoimmunologicznych w grupach badanej i kontrolnej.....	110
Tabela 51. Występowanie wybranych chorób autoimmunologicznych w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ.....	1111

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia celiakii u chorych stosujących dietę bezglutenową na podstawie Amerykańskiego Towarzystwa Gastrologicznego z 2019 r.....	44
Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostycznego u dorosłego chorego w trakcie diety bez ograniczenia glutenu na podstawie zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Gastrologicznego z 2019 r. i ESsCD 2019	45
Rycina 3. Porównanie średnich wieku pomiędzy grupą badaną a kontrolną wraz z raportowaniem wyniku testu statystycznego	65
Rycina 4. Porównanie średnich wieku pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ wraz z raportowaniem wyników testu statystycznego.	68
Rycina 5. Porównanie średnich BMI pomiędzy podgrupami grupy badanej wraz z raportowaniem wyników testu ANOVA Welcha	69
Rycina 6. Porównanie średniego czasu trwania choroby pomiędzy podgrupami RZS, UChTŁ i SpZ wraz z raportowaniem wyniku testu statystycznego ANOVA Kruskalla-Wallisa	700
Rycina 7. Schemat przeprowadzonej diagnostyki laboratoryjnej w kierunku celiakii w grupie badanej.....	79
Rycina 8. Występowania zmęczenia o VAS ≥ 50 mm w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ	944
Rycina 9. Występowania zaparć w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ.....	94
Rycina 10. Występowania bólów brzucha o VAS ≥ 50 mm w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ	955
Rycina 11. Występowania wzdęć o VAS ≥ 50 mm w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ	95
Rycina 12. Występowania biegunek (liczba luźnych stolców > 3 /dzień) w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ	966
Rycina 13. Występowania utraty masy ciała (>5 kg/6 mies.) w podziale na podgrupy RZS, UChTŁ i SpZ	96

12. ZAŁĄCZNIK

NR _____ data _____

Ankieta

Szanowna Pani / Szanowny Panie

Proszę o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego występowania celiakii w chorobach reumatycznych. Ma to na celu w celu ustalenia wskazań do dalszej diagnostyki celiakii (choroby trzewnej), której objawy mogą być maskowane przez objawy związane z chorobą reumatyczną.

Data urodzenia: dd__ mm__ rok _____

Płeć : K / M

Wzrost _____ cm_ Masa ciała _____ kg

Rozpoznana choroba :

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa Łuszczykowe Zapalenie Stawów ,

Pierwotny zespół suchości Toczeń układowy Twardzina układowa

Spondyloartropatia zapalna przedradiograficzna

Rok rozpoznania ww. choroby _____

1. Czy rozpoznano u Pani /Pana Celiakię (chorobę trzewną) ? tak nie

Jeżeli tak, to proszę podać rok ustalenia rozpoznania _____

2. Czy stosuje Pani/Pan dietę bezglutenową lub stosował w przeszłości? tak nie

Jeżeli tak proszę podać okres stosowania diety _____ miesięcy

3. Czy stosuje Pani /Pan inną dietę

- cukrzycową

- wegetariańską

- wegańską

- bezmleczną

- inne (proszę napisać jaką) _____

Jeżeli tak proszę podać okres stosowania diety _____ miesięcy

Czy przy stosowaniu diety odczuwał Pan / Pani poprawę i czego ona dotyczyła?

4. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy występowały u Pani/Pana następujące objawy:

A. Zaburzenia oddawania stolca tak nie

- luźne stolce Jeżeli tak- ile stolców dziennie

- zaparcia Jeżeli tak- ile dni bez stolca

B. Wzdęcia tak nie

Jeżeli tak – proszę zaznaczyć poniżej

0 _____ 100 mm

Wizualna skala nasilenia wzdęć w ciągu ostatniego tygodnia.

0– brak objawu , 100 mm– maksymalne nasilenie objawu

C. Bóle brzucha tak nie

Jeżeli tak – proszę zaznaczyć poniżej

0 _____ 100 mm

Wizualna skala nasilenia bólu brzucha w ciągu ostatniego tygodnia.

0– brak objawu , 100 mm– maksymalne nasilenie objawu

D. Czy wystąpiła utrata masy ciała w ostatnich 6miesiącach?

tak ile kilogramów __ __ nie

E. Czy odczuwa Pan/Pani przewlekłe zmęczenie ? tak nie

Jeżeli tak – proszę zaznaczyć poniżej

0 _____ 100 mm

Wizualna skala nasilenia zmęczenia w ciągu ostatniego tygodnia.

0– brak objawu, 100 mm– maksymalne nasilenie objawu

F. Czy odczuwa Pan/Pani :

- bóle mięśni - bóle stawów - bóle kości -bóle kręgosłupa

5. Czy rozpoznano u Pani/ Pana następujące choroby :

A. Anemię z niedoboru żelaza? tak nie

B. Opryszczkowe zapalenie skóry? tak nie

6. Czy krewny pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) choruje na celiakię? tak nie

7. Czy rozpoznano u Pani/ Pana następujące choroby/ problemy :

a. wyżki enzymów wątrobowych be znanej przyczyny? tak nie

b. niedobór żelaza o nieustalonej przyczynie? tak nie

c. osteoporozę/ osteopenię	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
d. cukrzycę typu 1	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
e. sarkoidozę	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
f. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
g. autoimmunologiczne zapalenie wątroby	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
h. chorobę Addisona	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
i. zaburzenia neurologiczne (polineuropatię o nieznannej przyczynie, padaczkę)	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
j. niewyjaśnioną niepłodność	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
k. zespół Downa lub zespół Turnera	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
l. aftowe zapalenie jamy ustnej	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
m. czy występują przebarwienia zębów lub utrata szkliwa?	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
n. zespół jelita drażliwego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
o. wrzodziejące zapalenie jelita grubego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
p. chorobę Leśniowskiego-Crohna	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
r. chorobę wrzodową	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>

8. Czy Pani/Pana krewny 2 stopnia (dziadkowie, babcie, wnukowie, wnuczki) choruje na celiakię? tak nie

9. Czy pali Pani/ Pan papierosy? tak nie
 Jeżeli tak, ile papierosów dziennie przez ile lat _____

10. Czy miał Pan / Pani przeprowadzone badanie gastroskopowe ? tak nie
 Z jakiego powodu?

 Kiedy?.....

11. Czy miał Pan / Pani kiedykolwiek przeprowadzone badanie kolonoskopowe ? tak nie
 Z jakiego powodu?

 Kiedy?.....

Proszę o podanie leków obecnie stosowanych w leczeniu choroby reumatycznej
 Nazwa leku i dawka:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

