



Intolerance lepku a její dopad na lidský organismus

Bakalářská práce

Vedoucí práce:

Ing. Veronika Rozíková, Ph.D.

Vypracovala:

Simona Sedláková

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem práci: Intolerance lepku a její dopad na lidský organismus vypracovala samostatně a veškeré použité prameny a informace uvádím v seznamu použité literatury. Souhlasím, aby moje práce byla zveřejněna v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách ve znění pozdějších předpisů a v souladu s platnou *Směrnicí o zveřejňování vysokoškolských závěrečných prací*.

Jsem si vědom/a, že se na moji práci vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., autorský zákon, a že Mendelova univerzita v Brně má právo na uzavření licenční smlouvy a užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona.

Dále se zavazuji, že před sepsáním licenční smlouvy o využití díla jinou osobou (subjektem) si vyžádám písemné stanovisko univerzity, že předmětná licenční smlouva není v rozporu s oprávněnými zájmy univerzity, a zavazuji se uhradit případný příspěvek na úhradu nákladů spojených se vznikem díla, a to až do jejich skutečné výše.

V Brně dne:

.....
podpis

Poděkování

Děkuji vedoucí mé bakalářské práce Ing. Veronice Rozíkové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, které mi poskytovala během zpracování této práce a především za čas, který věnovala konzultacím.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce *Intolerance lepku a její dopad na lidský organismus* je zaměřena na problematiku celiakie. Jedná se o geneticky podmíněné autoimunitní onemocnění, jehož spouštěčem je lepek a jeho štěpné peptidy, které vyvolávají na sliznici tenkého střeva zánět. Takto poškozené střevo nedokáže plně vstřebávat živiny a organismus zasahuje malabsorpční syndrom, který vede k hypovitaminóze.

Poměrně novým zjištěním v oblasti výzkumu celiakie je spojitost výskytu tohoto onemocnění s poruchami, jako je autismus, schizofrenie a deprese. U těchto onemocnění, stejně jako u celiakie, dochází k výraznému zlepšení stavu pacienta po přechodu na bezlepkovou dietu, která zatím představuje jedinou volně dostupnou léčbu. V nejbližších letech by však měly být dostupné léčebné metody v podobě enzymových suplementů, injekce larazotid acetátu, vhodné probiotické preparáty a obilniny s nižším obsahem toxických částí lepku.

Klíčová slova: intolerance, lepek, tenké střevo, malabsorpce, bezlepková dieta

ABSTRACT

Bachelor thesis *The Gluten Intolerance and Its Influence on Human Body* focuses on the problem of celiac disease. It is an autoimmune disorder which is caused by gluten and its storage proteins. Gluten is responsible for the damage of the small intestine in people who are genetically predisposed to the celiac disease. The damaged intestine cannot fully absorb the nutrients, which induces the malabsorption syndrome in the body and leads to hypovitaminosis.

New findings in the research of celiac disease show the connection of celiac disease with disorders such as autism, schizophrenia, depression, etc. The health conditions of the patients with these disorders, as well as with the celiac disease, can be significantly improved when the patient follows a gluten-free diet, which is the only freely available treatment so far. However, there should be new methods of treatment available in the next few years. The new methods of treatment would include enzyme supplements, the injections of larazotide acetate, suitable probiotic preparations and also cereals that would contain less toxic peptide components of gluten.

Keywords: intolerance, gluten, small intestine, malabsorption, gluten-free diet

OBSAH

1	ÚVOD.....	8
2	CÍL PRÁCE.....	9
3	POTRAVINOVÉ INTOLERANCE A ALERGIE.....	10
3.1	Potravinové alergie.....	11
3.2	Potravinové intolerance.....	14
3.3	Intolerance lepku (celiakie).....	18
3.3.1	Lepek (gluten).....	18
3.4	Tenké střevo.....	19
3.5	Vznik celiakie.....	21
3.6	Příznaky onemocnění.....	24
3.6.1	Psychoneurologická onemocnění.....	24
3.6.2	Onemocnění spjatá s celiakií.....	27
3.7	Diagnostické metody.....	31
3.7.1	Sérologické testy.....	31
3.7.2	Biopsie dvanácterníku.....	32
3.7.3	Molekulární typizace.....	34
3.8	Projevy nemoci.....	34
3.9	Léčba celiakie.....	35
3.9.1	Enzymová suplementace.....	35
3.9.2	Inhibitor zonulinu.....	36
3.9.3	Probiotika a celiakie.....	36
3.9.4	Prvovýroba obilovin.....	37
3.10	Bezlepkové potraviny a dietární opatření.....	38
3.10.1	Legislativní požadavky.....	38
4	ZÁVĚR.....	41
5	LITERATURA.....	42
5.1	Internetové zdroje.....	49
6	SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK.....	50
6.1	Obrázky.....	50
6.2	Tabulky.....	50
7	SEZNAM ZKRATEK.....	51

1 ÚVOD

Intolerance lepku, celiakální sprue, glutenová enteropatie, to všechno jsou označení pro onemocnění zvané celiakie. Jedná se o nepřiměřenou reakci organismu na konzumovaný lepek.

První zmínky o celiakii se datují do druhé poloviny 2. století n. l., kdy ji poprvé popsal antický lékař Galén ve spisu „Náchylnost k celiakii“. Slovo celiakie vzniklo z původního řeckého výrazu „koiliakos“, který původně znamenal „trpící na střeva“.

Celiakie se dříve považovala za poměrně vzácné onemocnění. V dnešní době se však pomocí citlivých diagnostických metod ukazuje, že jde o chorobu poměrně častou. Může se objevit v kterémkoliv věku. U dospělého jedince se může projevit vlivem stresu nebo duševní a tělesné zátěže. Při onemocnění dochází k deficitu některých živin, které velmi často na onemocnění upozorní projevy jejich nedostatku. Některá onemocnění se mohou k celiakii přidružit nebo se rozvinout vlivem zasažení některých orgánů.

Poměrně novým zjištěním v oblasti výzkumu této nemoci je spojení psychoneurologických onemocnění spjatých s výskytem celiakie. Od původních intestinálních problémů, které se považovaly za jediný projev celiakie, se nyní otevírá nová možnost léčby onemocněním jako je autismus, bipolární poruchy, deprese a migrény. Stejně jako celiakie reagují po přechodu na bezlepkovou dietu výrazným zlepšením stavu pacienta.

2 CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce s názvem „Intolerance lepku a její dopad na lidský organismus“ bylo popsání potravinových alergií a intolerancí, konkrétně celiakie. Dále shromáždit informace o přesném průběhu vzniku onemocnění, její diagnostice, škále příznaků, nejnovějších postupech v léčbě a dietárních opatření u bezlepkové diety.

3 POTRAVINOVÉ INTOLERANCE A ALERGIE

Při alergických reakcích a některých potravinových intolerancích se tělo brání vyplavením **protilátek = imunoglobulinů (Ig)**. Jsou to velké proteinové molekuly produkované bílými krvinkami (leukocyty), konkrétně B-lymfocyty, je-li organismus napaden látkami, které označí jako cizorodé (antigenní) dochází k sekreci následujících imunoglobulinů do krevního řečiště.

- **IgA** je typ protilátky nacházející se zejména v tělních tekutinách. Chrání tělo před vstupem patogenů skrze ústa, sliznice a oči. K vyplavení této formy protilátky dochází u potravinových intolerancí.
- **IgG** je nejběžnější typ protilátky. Hraje hlavní roli při obraně těla proti infekcím, patogenům a virům. Opět je to protilátka vyplavovaná do krevního řečiště při potravinových intolerancích.
- **IgE** je typ protilátky zodpovědný za alergickou odezvu a zprostředkovává vazbu **alergenu (antigenu)**.

Dalším typem bílých krvinek účastnících se imunitní reakce jsou T-lymfocyty. Zahajují imunitní odpověď, regulují činnost samotných leukocytů a tlumí imunitní reakce.

Potravinové intolerance se obecně vyznačují defekty tenkého střeva. Bývají způsobeny nedostatečnou funkcí trávicích enzymů nebo chybějícím enzymovým vybavením. Konkrétně u celiakie navíc dochází k produkci **autoprotilátek**, což jsou proteiny produkované imunitním systémem a napadající vlastní zdravé tkáně v těle. Při celiakii jsou touto tkání enterocyty, buňky střevní stěny (blíže popsáno v kapitole vznik celiakie). Takový typ poruchy se souhrnně nazývá **autoimunitní onemocnění**.

Při intoleranci lepku dochází k zánětlivému poškození tenkého střeva, u alergie na lepek k poškození tenkého střeva nedochází, dostavují se jen průvodní příznaky alergické reakce (Fesano et al., 2014).

Alergická reakce probíhá přeměnou B-lymfocytů na efektorové buňky, které produkují protilátky (IgE) proti antigenu. Dále se aktivují žírné buňky, které mají na povrchu receptory pro IgE a bazofilní buňky (typ bílých krvinek). Tyto buňky obsahují granule s histaminem a dalšími mediátory reakce, které uvolňují do cílových orgánů a způsobí klinické a patologické projevy (Kvasničková, 1998). V tab. 1 jsou uvedeny základní rozdíly mezi intolerancí lepku a alergií na lepek.

Tab. 1 Rozdíly mezi intolerancí lepku a alergií na lepek (web 3)

	Intolerance lepku	Alergie na lepek
Protilátky	IgA, IgG	IgE
Příznaky	Průjem, nadýmání, poruchy vstřebávání živin, únava, chudokrevnost a další	Svědění v ústech a krku, bolest žaludku, průjem, nadýmání, rýma, dušnost, kopřivka, ekzém a další
Nástup příznaků	Hodiny až dny po konzumaci lepku	Minuty až hodiny
Diagnostika	Gastroenterologie	Alergologie
Trvání	Celoživotní	Může sama odeznít
Vyléčitelnost	Není	Alergenové vakcinace

3.1 Potravinové alergie

Alergeny se do těla dostávají prostřednictvím kontaktu s pokožkou, vstříkáním, požitím nebo inhalací (Shin et al., 2015). Alergenem mohou být pylová zrna, zvířecí srst, hmyzí jed nebo potraviny (Kvasničková, 1998).

Potravinové alergické reakce se také označují jako IgE zprostředkované reakce a známé jsou jako reakce okamžité přecitlivělosti. Existují dva charakteristické klinické typy alergií na potraviny, jsou jimi atopie a anafylaxe (Moriyama, 2015). Atopie je geneticky podmíněná k produkci velké koncentrace IgE při odezvě na alergen, ta může dosáhnout až 1000 ng/ml. U zdravých osob tato koncentrace dosahuje pouze 200 ng/ml. U anafylaktických osob chybí tato genetická informace a ke zvýšení IgE v séru nedochází v tak vysoké koncentraci (Kvasničková, 1998).

Tyto alergické reakce se mohou vyvinout v alergickou poruchu, včetně zánětů, jako je atopická dermatitida, astma a alergická rýma (Shin et al., 2015).

Počet hospitalizací kvůli anafylaktickým reakcím souvisejícím s potravinami v posledních letech prudce vzrostl. Primárně se jednalo o selhání dýchacího a oběhového systému. Potravinovými alergeny jsou **proteiny** mléka, vajec, arašídů a ryb.

Alergie na kravské mléko je jednou z nejrozšířenějších potravinových alergií na světě. Mléko je tvořeno asi z 3,5 % hrubou bílkovinou, která se člení na čistou bílkovinu, ta je tvořena kaseinem (80 %) a syrovátkou (20 %), zbytek tvoří nebílkovinné dusíkaté látky (Šustová et al., 2013). Podrobné popsání dusíkatých látek mléka je uvedeno v tab. 2.

Tab. 2 Rozdělení dusíkatých látek mléka (Ingr, 2003)

Hrubá bílkovina		
Čistá bílkovina		Nebílkovinné dusíkaté látky
Kasein	Syrovátka	
α -kasein	α -laktalbumin	Močovina
β -kasein	β -laktoglobulin	Amoniak
κ -kasein	Sérové albuminy	Kreatin
γ -kasein	Imunoglobuliny	Kyselina močová
	Proteoso-peptony	

Hlavními alergeny mléka jsou kasein a β -laktoglobulin. Mezi minoritní alergeny se řadí α -laktalbumin a sérový albumin. Nejčastější symptomy u kojenců a malých dětí jsou ekzémy a svědění pokožky (Kvasničková, 1998).

Stephanie Leonard (2016) ve své studii uvádí benefity zpracování potravin při zvýšených teplotních režimech, kdy dochází ke změně proteinů a činí je méně alergenní. Kasein v mléce a ovomukoid ve vajíčku jsou tepelně stabilní, zatímco α -laktalbumin a β -laktoglobulin v mléce a ovalbuminu ve vejci jsou tepelně labilní. Ohřev tak snižuje vazbu IgE na mléčné a vaječné bílkoviny, což je pacienty dobře snášeno.

Alergeny vaječ můžeme rozlišit na ty obsažené v bílku, který tvoří 60 % obsahu vejce, a žloutku, jež tvoří 30 % obsahu vejce (zbylých 10 % je váha skořápky). V obou strukturách se nachází odlišná skladba proteinů.

- Bílek: ovalbumin, ovotransferrin, ovomukoid, ovomucin a lysozym
- Žloutek: lipovitellin, fosvitin, apovitelin a livetin

Hlavními alergizujícími složkami jsou ovalbumin, ovotransferin, ovomukoid a apovitelin. K minoritním se řadí lysozim, ovomucin a fosvitin (Kvasničková, 1998).

Alergeny ryb jsou tvořeny proteinovou složkou rybí svaloviny beta-parvalbuminem, který je hlavním a jediným alergenem u většiny pacientů alergických na ryby. Parvalbuminy jsou proteiny schopné vázat vápník a regulovat tak jeho vstup i výstup z buněk (Bublin et al., 2015). Minoritními alergeny jsou proteiny ag-17-cod, protaminsulfát a surimi 63-kDa (Kvasničková, 1998).

Alergická reakce se nemusí dostavit pouze při požití, ale i při ruční manipulaci a vdechování výparů během vaření v domácím a pracovním prostředí (Sharp et al., 2014).

Kromě IgE reakcí se po požití ryb mohou dostavit potíže, které vyvolávají rybí parazité, toxiny nebo zvýšené množství histaminu ve zkažených rybách (Mourad et al., 2015). V současnosti je jedinou vhodnou metodou, jak bojovat s alergií na ryby, se jejich konzumace vyvarovat (Bublin et al., 2015).

Alergie na ořechy se projevuje syndromem orální alergie. Jedná se o alergickou reakci v ústní dutině spojenou s konzumací potravin, jako je ovoce, ořechy a zelenina. Vyskytuje se často u dospělých, kteří trpí alergickou rýmou. Syndrom orální alergie je omezen jen na oblast ústní dutiny, sliznice, rtů, jazyka, a hrdla (Kashyap et al., 2015).

K hlavním alergenům vyskytujících se v lískových oříšcích se řadí proteiny Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11 a Cor a 14 (Offermann et al., 2015). Druhým typem je pak protein profilin (Kvasničková, 1998).

Alergii na mouku a moučné produkty může vyvolat jakákoli bílkovinná frakce, ať už lepkové prolaminy, tak albuminy, globuliny a gluteniny. Alergická reakce se projevuje kožními a dechovými problémy, až po těžké anafylaktické stavy, dále formou trávicích obtíží jako průjem a nadýmání, při kterých ale nedochází k poškození střevní sliznice. Od intolerance lepku se také liší ve vyplavení imunoglobulinu E (Fuchs, 2013).

Nové terapeutické přístupy k potravinové alergii se rozdělují do dvou kategorií, specifická alergenová imunoterapie a nespecifická terapie. Alergen-specifická imunoterapie zahrnuje orální, sublinguální, a kožní imunoterapii, kdy je pacient přímo vystaven zvýšené dávce alergenu. Nespecifická terapie zahrnuje anti-histaminové léky, anti-IgE protilátky, probiotika a celkově má léčba dlouhodobější charakter (Kim et al., 2016).

3.2 Potravinové intolerance

Intolerance na potraviny se od alergií liší v tom, že při alergické reakci na potraviny dochází ke konzumaci potraviny obsahující alergen, který vyvolá imunitní odpověď. Intolerance je imunitní odpověď a reakce na své vlastní struktury nebo nepřítomnost, či ztrátu některého z trávicích enzymů.

Nicméně, toto onemocnění nepostihuje jen střeva, jedná se o systémové onemocnění, které může způsobit defekty kůže, jater, kloubů, mozku, srdce a dalších orgánů (Comino et al., 2013).

Histaminová intolerance je reakce těla způsobená nerovnováhou mezi uvolněným histaminem (HIS) a schopností jej metabolizovat (Hamsková et al., 2013). HIS vzniká rozkladem proteinů nebo dekarboxylací aminokyseliny histidinu. K jeho tvorbě dochází také v lidském těle (Schleip, 2009). HIS se tvoří především z žírných buněk a bazofilů, které jsou uloženy v mnoha tkáních, a uvolňuje se při imunologických a non-imunologických reakcích (Kofler et al., 2011). Pokud dojde k sekreci z buněk do krevního řečiště ve velkém množství, může to způsobit prudké snížení krevního tlaku, případně anafylaktický šok (Schleip, 2009).

Enzymy, které zajišťují metabolismus HIS, jsou diaminoxidasa (DAO) a histamin-N-methyltransferáza (HNMT; Chung et al., 2011). Nejvyšší exprese DAO probíhá ve střevech, ledvinách a placentě, u HNMT jsou to játra (Kofler et al., 2011). Při nedostatečné degradaci HIS založené na snížené aktivitě štěpících enzymů DAO a HNMT, vyvolá zvýšený přebytek HIS symptomy napodobující alergickou reakci. Od alergie se však liší tím, že nedochází k sekreci IgE protilátek. Typickými znaky této intolerance tak jsou gastrointestinální potíže, arytmie, kopřivka, zčervenání, astma a svědění (Chung et al., 2011).

Potraviny s vysokým obsahem histaminu jsou především ty, které vznikají mikrobiální činností (nakládané zelí, červené víno a dlouho zrající sýry), a které byly mikrobiálně kontaminovány vlivem vysokého obsahu bílkovin (uzeniny, tuňák). Potraviny uvolňující HIS z těla jsou vaječný bílek, ryby a jahody. Mezi potraviny inhibující DAO aktivitu patří jiné aminy obsažené v černém čaji, alkoholu a potravinářských barvivech (Zapf et al., 2009). K dalším inhibitorům DAO patří

analgetika, hypnotika, kodein, antirevmatika a biogenní aminy jako tyramin, tyrosin, putrescin, phenylethylamin, cadaverin a další.

Denní příjem HIS na osobu u zdravých jedinců činí přibližně 4 gramy. Lidé s citlivostí na histamin pociťují zdravotní obtíže při příjmu 15-30 μg (Schleip, 2009).

Jako užitečný diagnostický nástroj slouží stanovení DAO aktivity v séru, před zahájením několikadenní eliminační diety a po ní (Music et al., 2011).

Laktózová intolerance je stav, který je způsobený sníženou expresí nebo aktivitou střevního enzymu laktázy v tenkém střevě (Misselwitz et al., 2013). Laktóza je disacharid složený z monosacharidu galaktózy vázaného na jednotku glukózy. Má klíčový význam ve výživě savců, kde slouží jako hlavní zdroj energie (Deng, 2015). U zdravého jedince je laktóza hydrolyzována na glukózu a galaktózu, které jsou snadno absorbovány přes střevní stěnu. Při nedostatečné aktivitě laktázy putuje nestrávená laktóza do tlustého střeva, kde ji střevní flóra štěpí na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, vodík, metan a oxid uhličitý (Misselwitz et al., 2013). Do hodiny po požití se dostavuje zvýšená peristaltika, vodnatý průjem, břišní křeče a nadýmání (Kramer-Priesch, 2009).

Rozeznáváme intoleranci primární a sekundární. Primární (vrozená) se vyskytuje na základě genetické predispozice a postihuje 2 % evropské populace. Afroameričané trpí laktózovou intolerancí z 90 % a američtí indiáni dokonce ze 100 %. Sekundární (získaná) se vyskytuje po prodělaných enterologických infekčních zánětech, kdy dochází ke značnému snížení aktivity enzymů, a to především laktázy. Po ústupu nemoci však dochází k pomalé obnově činnosti buněk střevní sliznice. Aby se předešlo úplné eliminaci některých enzymů, neměla by se rekonvalescence urychlovat (Fuchs, 2007). Pokud člověk trpí některým přidruženým onemocněním, které vyvolává poškození střevní stěny, jako celiakie nebo Crohnova choroba, může se u něj vyvinout intolerance laktózy.

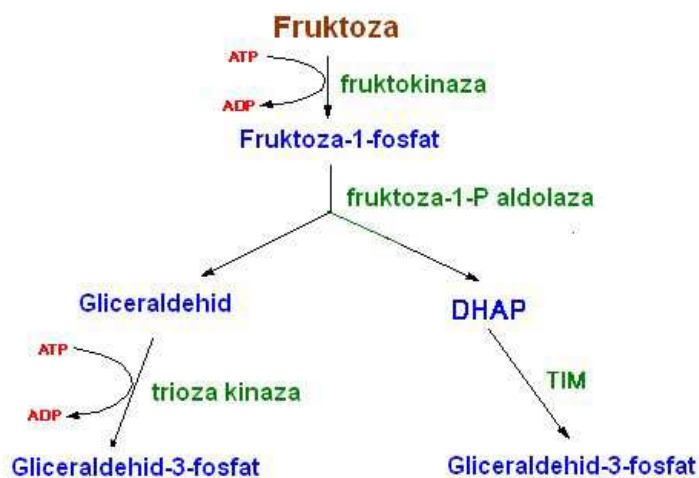
Diagnóza se provádí nejčastěji dechovým testem, kdy se měří množství vodíku, vznikající činností střevních bakterií (Kramer-Priesch, 2009). Tato forma testu dává poměrně dobrou představu o kapacitě enzymu laktázy v tenkém střevě, dále se prokazuje tolerančním testem, genetickým vyšetřením a biopsií tenkého střeva (Bayer, 2011).

Léčba spočívá především v omezení příjmu laktózy, ne však jejím úplným vyloučením ze stravy. Množství do 12 gramů u pacientů ještě nevyvolává negativní

příznaky. Je ale vhodné rozložit dávku do celého dne, nebo ji konzumovat s jinými druhy potravin.

Novým léčebným postupem je exogenní získání laktázy pomocí kmene *Aspergillus oryzae* nebo *Kleyveromyces lactis*, které dokážou štěpit laktózu, a tak umožňují její absorpci (Deng et al., 2015). Laktázovou aktivitu vykazují také kmeny *Lactobacillus bulgarius*, *Streptococcus thermophilus* a *Lactobacillus acidophilus* (Bayer, 2011).

Fruktózová intolerance se projevuje jako neschopnost trávení ovocného cukru fruktózy a může se vyskytovat ve dvou formách. Prvním z nich je geneticky podmíněná, označuje se jako hereditární intolerance fruktózy a způsobuje ji deficit jaterního enzymu fruktóza-1-fosfát-aldolázy (Latulippe et al., 2011). Při této poruše je fruktóza rozložena jen částečně na fruktózo-1-fosfát. Tento meziproduct inhibuje odbourávání glykogenu a syntézu glukózy, což způsobuje vážnou hypoglykémii (nízká hladina cukru v krvi). Fruktózo-1-fosfát se hromadí v játrech a ledvinách, což může způsobit jejich selhání a pacientovu smrt (Kramer-Priesch, 2009). Na obr. 1 je popsán rozklad fruktózy.



Obr. 1 Rozklad fruktózy (web 2)

Druhá forma se projevuje úplným nevstřebáním fruktózy a označuje se jako fruktózová malabsorpce (Latulippe et al., 2011).

Fruktóza je transportována pasivně přes glukózový transport (GLUT), a to konkrétně přes GLUT-5, který obsahuje vhodnou sekvenci pro fruktózu. Ve chvíli, kdy je potlačena funkce transportního systému GLUT-5, který má za úkol transport fruktózy do krve, je fruktóza dopravována do tlustého střeva, kde je střevními bakteriemi rozkládána na vodík, CO₂ a mastné kyseliny (Kramer-Priesch, 2009).

Diagnostika se provádí pomocí vydechaného vodíku a měří se pomocí přístroje Microlyzer. Stanovuje se po celonočním hladovění, po kterém je podáno 15 ml roztoku obsahující 50 gramů fruktózy. Hladina plynu se měří před vypitím a poté v intervalu po 30 minutách po dobu 4 hodin, nebo do dosažení horní hranice, která představuje 20 ppm vodíku (Berg, 2015).

Snášlivost je však odlišná (Kramer-Priesch, 2009). Pacienti bývají schopni tolerovat 10-15 gramů fruktózy denně (Fedewa et al., 2014).

Fenylketonurie je recesivně dědičné metabolické onemocnění (Murphy, 2008). Je způsobeno mutacemi v genu pro enzym fenylalaninhydroxylázu, v důsledku čehož nemůže být rozložena aminokyselina (AMK) fenylalanin a syntetizována AMK tyrosin, potřebná pro tvorbu neurotransmiterů a správný vývoj organismu (Demirdas et al., 2015). Vlivem hromadění fenylalaninu v těle, dochází k těžké mentální retardaci.

Pro zabránění tohoto závažného poškození je nutné dítě do 48 hodin po narození podrobit laboratornímu vyšetření, prováděného formou suché kapky krve, které je od roku 1975 součástí rutinního screeningu novorozenců. Pokud se tímto vyšetřením potvrdí vysoká hladina fenylalaninu v krvi, musí se ihned zahájit léčba.

Vzhledem k tomu, že se jedná o mutaci v genetické informaci každé tělní buňky, spočívá léčba pouze v dietním opatření, které udrží hladinu fenylalaninu na nízké hladině (Puda et al., 2012). Léčebný režim tak sestává z nízko-bílkovinné diety, která je zahájena již v prvních týdnech života. Jeho striktní dodržování je nezbytné pro dobrý kognitivní stav pacienta (Ho, 2014).

Povolenými potravinami jsou cukry, tuky, med, ovoce, zelenina a brambory a rýže v omezeném množství. Byly vyvinuty také potraviny pro zvláštní účely, které obsahují kolem 27 mg/g bílkoviny fenylalaninu. Naopak skupinou zcela nevhodných potravin jsou maso a masné výrobky, mléko a mléčné výrobky, obilné výrobky, luštěniny a vejce. Tyto potraviny obsahují 50 a více miligramů v 1 gramu bílkoviny fenylalaninu. Další nevhodnou potravinou je sladidlo aspartam, které se při trávení štěpí na 2 AMK. První je fenylalanin (50 %) a druhou kyselina aspartová (40 %), zbylou část tvoří metanol (Puda a kol. 2012).

3.3 Intolerance lepku (celiakie)

Jedná se o chronické systémové autoimunitní onemocnění způsobené trvalou nesnášenlivostí lepkových proteinů u jedinců s genetickou náchylností k tomuto onemocnění. Klinický popis celiakie (CK) se specifikuje na ploché klky střevní sliznice a chronické lymfoepiteliální záněty buněk ve sliznici tenkého střeva. Příznaky CK se velmi liší a závisí na věku pacienta, trvání a rozsahu střevního poškození. CK je kvůli velmi rozdílným a nespecifickým příznakům zřídka diagnostikována.

Celoživotní striktní dodržování bezlepkové diety zůstává pro celiaky základním kamenem léčby. Z tohoto důvodu představuje absence lepku klíčový aspekt bezpečnosti v bezlepkové dietě u přírodních a zpracovaných potravin (Saturni et al., 2010). Lepek vlivem svých vhodných technologických vlastností nachází uplatnění v celé řadě potravinářských výrobků. Vzniká při výrobě škrobu a jeho cena je velmi nízká, můžeme se s ním tak setkat jako s pojídlem nebo náhražkou u masových, rybích nebo mléčných výrobků. To však představuje problém pro osoby s celiakií (Comino et al., 2013).

3.3.1 Lepek (gluten)

Lepek je složitá molekula, která se nachází v obilovinách pšenice, žita a ječmene. Při štěpení proteolytickými enzymy dochází ke vzniku čtyř proteinových frakcí, jsou jimi albuminy a globulin rozpustné v solném nálevu, gluteniny rozpustné v kyselině octové a prolamininy rozpustné v 70% etanolu. Do této prolaminové frakce se řadí i gliadin (Kohout et al., 2010). Z těchto čtyř bílkovinných frakcí představují problém pro nemocné celiakií polymery gluteninu a monomery gliadinu (Serena et al., 2015). Gluteniny se dále specifikují na nízko a vysoko molekulární bílkovinnou molekulu. Gliadinový protein naopak obsahuje typ α , β , γ , ω . Gliadiny a gluteniny dále obsahují 40 % glutaminů a 20 % prolinů, které zabraňují jejich úplné degradaci v gastrointestinálním traktu (Serena et al., 2015). Dostávají se do střevní sliznice v podobě peptidů, čímž se zhoršuje jejich stravitelnost (Bass, 2012).

Typ α -gliadinu je považován za nejškodlivější z bílkovinných frakcí. Byl z něj izolován peptid B 3142, který ze všech peptidů nejvíce poškozuje střevní sliznici vznikem zánětlivých lézí, čímž se vyznačuje jako toxický pro osoby s CK. Tento stupeň

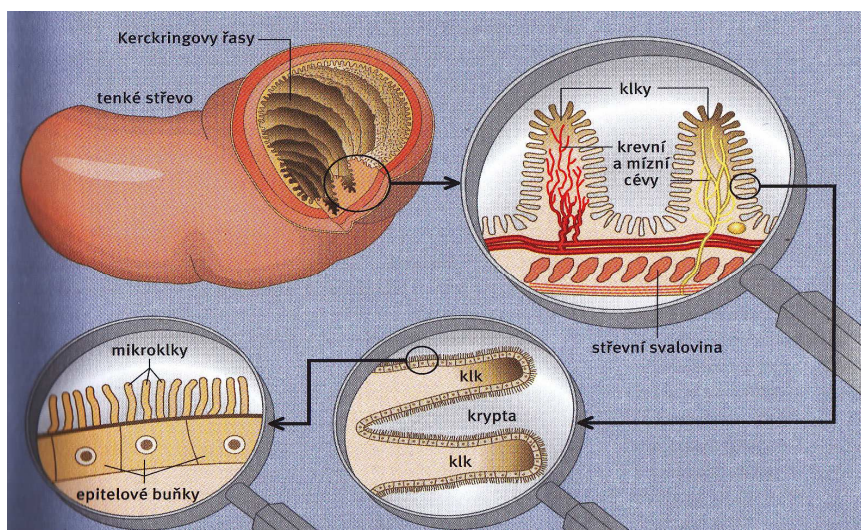
toxicity mají veškeré peptidy se skladbou AMK prolin-serin-glutamin-glutamin a glutamin-glutamin-glutamin-prolin (Kučerová et al., 2008).

Při identifikaci částí lepkové molekuly zodpovědné za toxicitu, jich bylo nalezeno 190. V genech α -gliadinu bylo nalezeno 94, v genech γ -gliadinu 74, 12 u ω -gliadinu, dále 8 v nízké molekulové hmotnosti a 2 ve vysoké molekulové hmotnosti genů (Comino et al., 2013).

K bezlepkovým obilovinám se řadí ty, které neobsahují α -prolaminovou frakci (Kučerová et al., 2008). Jsou jimi pohanka, kukuřice, proso, rýže, amarant, quinoa a oves.

3.4 Tenké střevo

Intestinální trakt tvoří největší sliznici lidského těla, jeho délka dosahuje v průměru 8,5 metrů. Tvoří ji tenké a tlusté střevo. Tenké se rozděluje na tři úseky dvanáctník, lačník a kyčelník (Bowcutt et al., 2014). Sliznici tenkého střeva pokrývají drobné vyvýšeniny, které se nazývají klky a ty jsou pokryty drobnějšími mikroklky, jež zvětšují plochu tenkého střeva na 300 m² (Novotný et al., 2007). Na obr. 2 je tenké střevo znázorněno.



Obr. 2 Detail tenkého střeva (Bass, 2012)

Povrch střevní sliznice se neustále obnovuje. V mezerách mezi klky dochází k tvorbě nových buněk, které putují na vrchol klků, kde jsou odloučeny a odstraněny střevem z těla ven. Celý tento proces trvá přibližně 28 dní. Během této doby se tedy vrstva buněk zcela obnoví.

Na střevní stěně se nacházejí Peyerovy plaky, což jsou okrsky lymfotikulární tkáně a jsou nedílnou součástí imunitního systému střeva. Další imunitní buňky se nacházejí v povrchové vrstvě sliznice a i v tkáni pod ní. Tyto buňky imunity regulují obranu proti cizorodým látkám, mezi které se řadí i přijímaná potrava. Tělo však dokáže vlivem tzv. orální tolerance přítomné bílkoviny akceptovat. Při celiakii však tato tolerance přestane fungovat (Bass, 2012).

Hlavní funkcí tenkého střeva je **vstřebávání živin** z přijaté potravy. Toho je docíleno rozštěpením vysokomolekulárních látek na látky jednoduché. Proteiny jsou v žaludku štěpeny protézami, peptidázami a pepsinem na peptidy v kyselém prostředí a v tenkém střevě trypsinem v neutrálním prostředí na aminokyseliny. Polysacharidy škrob a glykogen jsou štěpeny amylázami na maltózu, kterou maltáza štěpí na glukózu. Lipidy jako triacylglyceroly jsou lipázami hydrolyzovány na mastné kyseliny a glycerol.

Takto natrávené látky mohou přecházet přes membrány střevních buněk aktivním transportem na základě rozdílných koncentrací do krve a lymfy (Rosypal, 2003).

3.5 Vznik celiakie

Příčina rozvoje celiakie je dána třemi faktory. Prvním je životní styl, druhým genetická predispozice, která je u všech **autoimunitních onemocnění** dána přítomností genů **HLA** (lidské leukocytární antigeny). Jedná se o genetický systém, který je primárně zodpovědný za rozeznávání vlastního od cizorodého. Tento systém se označuje jako MHC (Major Histocompatibility Complex). Molekuly MHC se liší ve struktuře vazebného místa a tím i schopností vázat peptidy. Tento polymorfismus se tak vyznačuje rozsáhlou selektivitou v základní roli molekul MHC a tou je předložení antigenu T-lymfocytům.

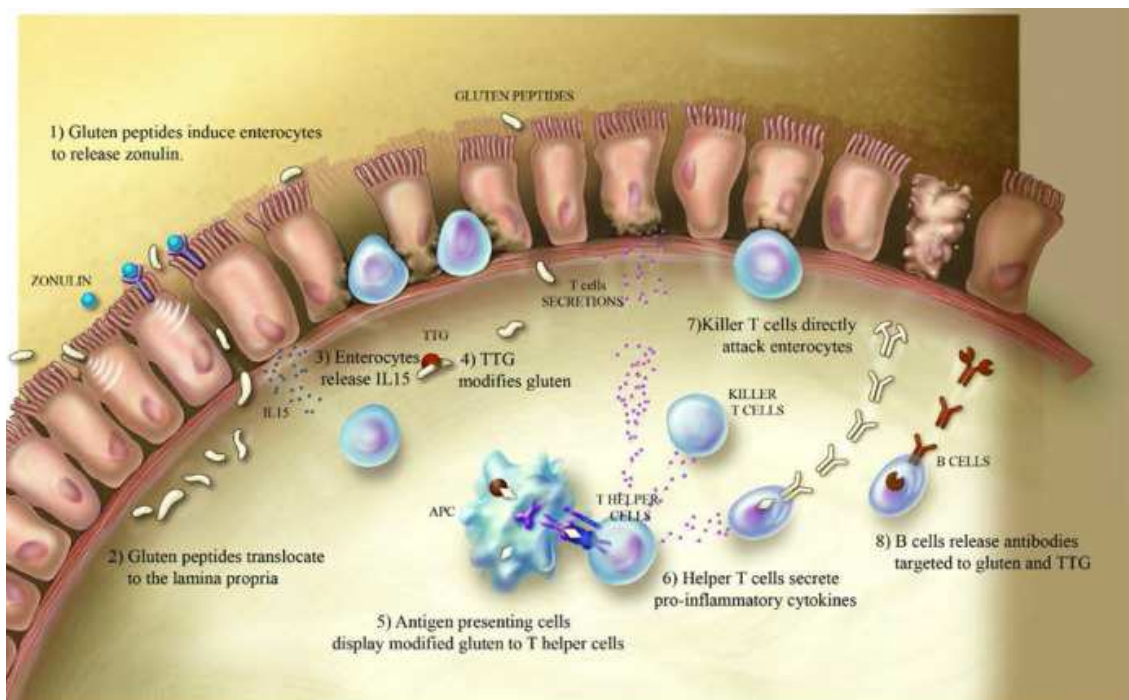
U člověka je hlavním histokompatibilním systémem právě komplex HLA, který je lokalizovaný na dlouhém raménku šestého chromozomu. Imunologové dělí geny HLA systému do tří tříd a každá z nich je typická pro jiný typ genetické odchylky:

- třída I: antigeny HLA – A, B a C
- třída II: antigeny **HLA – D** a DR
- třída III: specifické složky C2, C4 (web 1)

Největší citlivost a náchylnost k celiakii udělují geny HLA patřících do HLA-D oblasti chromozomu, tato oblast se dále specifikuje jako DQ2 a DQ8 (Červenková et al., 2006). Souhrnně se tato genetická výbava označuje jako **MHC II. třídy HLA-DQ2 a HLA-DQ8**. Tyto specifické molekuly HLA-DQ2 a HLA-DQ8 bývají také označovány jako genetické markery celiakie (Fesano et al., 2014). 95 % nemocných má ve své genetické informaci DQ2 formu, zbylých 5 % DQ8 variantu (Serena et al., 2015).

Třetí faktor rozvoje celiakie je vystavení se **antigenu = lepku**. Po konzumaci lepku dochází k jeho štěpení trávicími enzymy na menší fragmenty peptidy, které obsahují 2 a více AMK (Bass, 2012). Tyto peptidy interagují s proteinem zonulinem a zvyšují jeho koncentraci ve střevě. To má za následek narušení těsného spojení buněk střevní sliznice, čímž dochází ke zvýšení střevní propustnosti. Lepkové peptidy jsou zonulinem transportovány do místa zvaného lamina propria, což je oblast slizniční vrstvy, ve které jsou uloženy lymfatické buňky. Peptidy jsou poté deaminovány enzymem tkáňovou transglutaminázou (tTG; Serena et al., 2015). Takto deaminované peptidy zapadají do vazebných míst molekul HLA-DQ2 a HLA-DQ8 (Khaleghi et al., 2016).

HLA-DQ2 a HLA-DQ8 jsou vyjádřeny jako buňky prezentující antigen (APC). APC pak deaminované peptidy předloží T-pomocným lymfocytům (Khaleghi et al., 2016). T-pomocné lymfocyty považují peptidy za antigeny a začnou produkovat cytokin interleukinu 15 (IL 15), který je zodpovědný za autoimunitní reakci organismu, při které tyto složky imunitního systému chybně napadají své vlastní tkáně tvorbou zánětu na povrchu enterocytů, což vede k poškození střevní sliznice. B-lymfocyty následně produkují protilátky, které útočí při každém dalším kontaktu s lepkem (Serena et al., 2015). Celý průběh reakce je popsán na obr. 3.



Obr. 3 Mechanismy spouštějící celiakii po požití lepku (Serena et al., 2015)

1. Glutenové peptidystimulují enterocyty k uvolnění zonulinu; 2 Glutenové peptidy se translokují v lamina propria; 3. Enterocyty uvolňují IL 15 (interleukin 15); 4. tTG (tkáňová transglutamináza) deaminuje gluten; 5. APC (buňky prezentující antigen) předkládá gluten T-pomocným lymfocytům; 6. T-pomocné lymfocyty uvolňují cytokiny; 7. T-cytotoxické lymfocyty atakují enterocyty; 8. B-lymfocyty uvolňují protilátky pro lepek a tTG

Opakovaná konzumace lepku má za následek tvorbu zánětů na střevní sliznici, které způsobují rychlejší odumírání epitelových buněk, jejich zvýšenou obnovu a rychlejší odlučování starých buněk. Klky a mikroklky se postupně zplošťují a nastává jejich atrofie, čímž se zmenšuje plocha střevní sliznice pro vstřebávání životně důležitých živin. Tento stav se nazývá malabsorpce (Bass, 2012).

Doba zavedení lepku do stravy může hrát významnou roli při vzniku onemocnění, stejně jako množství přijímaného lepku ve výživě dětí. V období mezi pátým a šestým měsícem je riziko vzniku celiakie výrazně nižší. Pokud jsou však děti podávány potraviny s obsahem lepku před koncem čtvrtého měsíce, je toto riziko zvýšené, tak jako při podávání vyšších dávek než 20 g obilnin za den (Bass, 2012).

Střevní disbalance má představovat souvislost mezi aktivní formou celiakie a gastrointestinální nerovnováhou. Při této disbalanci se ve střevě nachází zvýšené množství kmene *Firmicutes*, který má mít vliv na rozvoj obezity a ve sníženém množství kmen *Bacteroides*, který napomáhá trávení velkých molekul. Tato střevní nerovnováha může mít značný podíl na vzniku celiakie (Serena et al., 2015).

Gastrointestinální infekce jsou jedním z dalších faktorů, které se na rozvoji celiakie v dětství mohou také podílet. Bývají způsobeny adenovirovými a rotavirovými infekcemi. Tyto viry mají velice podobnou bílkovinou strukturu jako lepek. Organismus spouští imunitní odpověď proti těmto choroboplodným zárodkům tvorbou protilátek a vznikem zánětu. Tento stav se poté může chybně přenést do metabolismu trávení lepku (Bass, 2012).

Těhotenství u žen, které mají genetické predispozice k CK, zvyšuje pravděpodobnost pro její rozvoj, což by mohlo zhoršit zdravotní stav nastávající matky.

I **způsob porodu** může hrát roli při vzniku CK. V Německu provedli na 1950 dětech retrospektivní studii. 1088 z nich bylo podrobeno gastrointestinálnímu vyšetření a zbylých 862 sloužilo jako kontrolní skupina. Výsledky poukázaly na to, že ty z nich, které se narodily císařským řezem, trpěly 1,8krát častěji CK (Ali, 2014).

Důvodem je vystavení střevní výstelky plodu miliardám probiotických bakterií, které osidlují zažívací trakt dítěte už při samotném porodu. Dítě narozené císařským řezem o tento proces přijde a jeho střevní výstelka je tak náchylnější k případným zánětům a s nimi spojenou citlivostí na lepek (Perlmutter, 2013).

Vlivem zlepšení hygienických podmínek není lidský organismus vystaven takovému množství choroboplodných zárodků a parazitů jako u našich předků. Kvůli tomu imunitní systém nebojuje proti parazitům, ale napadá svoje vlastní struktury (Bass, 2012).

3.6 Příznaky onemocnění

Celiakie o sobě dává vědět rozdílnými způsoby. U každého pacienta se příznaky velmi liší, ať už do jejich počtu, tak do intenzity jejich projevu. Bolesti břicha, průjem, podvýživa, špatné trávení jsou odborníky nazývány jako “špička ledovce“ a trpí jimi pouze 20 % všech nemocných (Ali, 2014). K těm méně typickým, řadícím se do malabsorpčního syndromu, patří poruchy imunitního systému, slabost, úbytek na váze, bolesti v kostech, otoky, záněty dásní, parestezie, svalové křeče, poruchy plodnosti, snížená sexuální aktivita a poruchy růstu.

Vzhledem k tomu, že se celiakie řadí k autoimunitním onemocněním, dochází ke sdružování s jinými nemocemi této kategorie. U pacienta se tak kromě celiakie může rozvinout diabetes mellitus I. typu, revmatoidní artritida, lupénka, Bechtěrevova choroba, Crohnova choroba, roztroušená skleróza a další (Adámková, 2010).

Velice často se objevují kožní problémy jako suchá a bledá pokožka, pigmentace, výskyt ekzémů a dermatitis herpetiformis Duhring. Tuto chorobu popsal L. A. Duhring v roce 1884. Nejde o přidruženou chorobu ani o následek nevstřebání živin, ale o rovnocennou formu projevu celiakie se shodným vývojem, léčbou, prognózou i možnými komplikacemi. Charakteristickými jsou silně svědivé puchýřky, vyskytující se jednotlivě nebo ve skupinách, a které mají různou velikost (web 5).

Bylo prokázáno, že při nedodržování bezlepkové diety dochází ke zvýšení pravděpodobnosti výskytu nádorových onemocnění střev. Bezlepková dieta je tak zatím jediným účinným způsobem jak zlepšit celkový stav organismu, předejít šíření nemoci a zhoršení stavu pacienta (Adámková, 2010).

3.6.1 Psychoneurologická onemocnění

V posledních letech bylo popsáno široké spektrum neurologických a psychických komplikací, které s celiakií neodvratně souvisí. Většina studií se zaměřuje především na klinické projevy ve formě epilepsie, ataxie, periferní neuropatie, bolesti hlavy, kognitivních poruch, depresí, úzkosti a schizofrenie, které může celiakie sama vyvolat, nebo se objeví jako přidružené onemocnění (Bella et al., 2015).

David Perlmutter je mezinárodně uznávaným neurologem a odborníkem na vztah mezi výživou a neurologickými onemocněními. Ve své celoživotní práci se zaměřuje především na problematiku lepku a s ním spojený vznik psychoneurologických onemocnění. U mnoha svých pacientů, které léčil pomocí bezlepkové diety, došlo k výraznému zlepšení jejich zdravotního stavu, nebo úplnému vymizení všech obtíží. Dává tak lepek do přímé souvislosti s poruchami nervového ústrojí a rozvojem následujících poruch.

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) je porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou. Nejnovější údaje Centra pro kontrolu a prevenci nemocí z roku 2013 uvádějí, že ADHD je diagnostikována u každého pátého dítěte navštěvující střední školu a u více než 11 % dětí na základních školách. Tyto údaje také poukazují na to, že za posledních deset let dramaticky vzrostla spotřeba léků na léčbu ADHD o 45 %. Tyto léky však mohou podporovat rozvinutí Tourettova syndromu. Perlmutter (2013) poukazuje na to, že přechodem na bezlepkovou dietu se porucha pozornosti a zhoršené studijní výsledky u pacientů zlepšili až o 27 %.

Tourettův syndrom je typ tikové poruchy projevující se opakujícími se škubavými a krotivými pohyby, záškuby, pokašláváním a hlasovými tiky. Přesná příčina vzniku tohoto syndromu dodnes není známá. Perlmutter se i zde domnívá, že viníkem může být lepek a velké množství pacientů zbavil nepříjemných syndromů přechodem právě na bezlepkovou dietu.

Autismus se většinou projevuje do tří let věku dítěte a postihuje sociální a komunikační vývoj. Některou z poruch autistického spektra je dnes postiženo každé sto padesáté narozené dítě. Na rozvoji poruchy se patrně podílejí genetické a zevní vlivy. Konkrétní příčinu se však podaří určit jen u 10 % případů. Až u 45 % autistů se projevují gastrointestinální problémy. Všechny sice nemají původ v celiakii, ale je obecně známo, že autisté často trpí i celiakií.

Autismus, schizofrenie a bipolární poruchy v mozku působí odlišným způsobem, jeden znak mají však společný, a to zánět, který může ve většině případů být způsoben přecitlivělostí na potraviny. Právě u autistů se po přechodu na stravu bez lepku, cukru a mléka dostavuje léčebný efekt (Perlmutter, 2013).

Vznik **bipolární poruchy** je definován výskytem mánie a opakujícím se afektivním chováním. Tyto afektivní symptomy jsou doprovázeny také změnami v poznávání a neurovegetativními příznaky, poruchami spánku a energie (Strakowski et al., 2013). I zde je Perlmutter přesvědčen, že lepek ovlivňuje rozvoj a celkový stav nemocného pacienta (Perlmutter, 2013).

Schizofrenie a široké spektrum jejich poruch je jednou z nejčastěji se vyskytujících závažných duševních nemocí (Chien et al., 2016). Postihuje schopnosti myšlení, emoce, sociální chování a vyjadřování. Jedná se o chronické onemocnění a pacienti s její těžkou formou bývají často hospitalizováni (Moslehi et al., 2015). I u tohoto onemocnění je lepek považován za hlavní látku, která iniciuje jeho rozvoj. Celiakie a schizofrenie byly dány do klinické souvislosti v období druhé světové války, kdy v Evropě poklesla spotřeba obilovin a spolu s ní i výskyt schizofrenie. Přičemž v této době ve Spojených státech vzrostla spotřeba obilovin i výskyt schizofrenie (Fesano, et al., 2014).

Deprese se dle Světové zdravotnické organizace (WHO) stane do roku 2020 po chorobách srdce druhou nejrozšířenější nemocí. Ve Spojených státech je deprese hlavní příčinou úmrtí. Lidé s těmito obtížemi konzumují velké množství antidepresiv, která však mohou způsobovat sebevražedné sklony a náhlé mozkové příhody.

U celiaků je riziko rozvoje deprese až 80 % a pravděpodobnost, že se u osob trpících depresí rozvine celiakie, je až 230 %. Důvodem jsou cytokiny, které brání tvorbě mozkových neurotransmiterů, především serotoninu, který je zodpovědný za regulaci nálady. Po odstranění lepku se mnoho pacientů zbaví poruch nálady.

Migréna bývá doprovázena zvýšenou citlivostí na světlo, silnou bolestí hlavy, nevolností a zvracením. Samotná bolest hlavy bývá způsobena biofyzikálními a biochemickými změnami v mozku. Vyvolat ji může špatný spánek, změny počasí, úraz hlavy, chemické látky v potravě a nespočet dalších příčin. Tou nejzákladnější příčinou má být právě zánět, který se může z gastrointestinálního traktu přenést do celého těla i mozku. Chronická bolest hlavy byla zjištěna u 30 % celiaků a 56 % lidí s citlivostí na lepek. Frekvence bolesti se u těchto pacientů výrazně snížila právě po přechodu na bezlepkovou dietu (Perlmutter, 2013).

3.6.2 Onemocnění spjatá s celiakií

Vlivem špatného vstřebávání živin přes střevní stěnu poškozenou zánětem se může docházet k nedostatku jednotlivých živin, k tzv. malabsorpci. Toto může být průvodním projevem celiakie. Nejběžnější typ malabsorpce je způsoben vlivem nedostatku železa, kyseliny listové, vitamínu B₁₂ a vápníku. Tyto látky se vstřebávají v proximální části tenkého střeva, která bývá nejvíce zasažena zánětlivými lézemi. K nedostatku vápníku a vitamínu D může docházet jak vlivem malabsorpce, tak sníženým příjmem mléčných produktů, kterým se nemocný vyhýbá kvůli sekundární laktóze intoleranci.

Závažnost těchto nedostatků je ovlivňována mnoha faktory, jako například jak dlouho lidé žili s nediodagnostikovanou CK, rozsah poškození trávicího traktu a stupeň malabsorpce (Saturni et al., 2010).

V důsledku onemocnění celiakií bývá u většiny pacientů jedním z problémů podvýživa. Proto jim bývá doporučeno, kromě dodržování bezlepkové diety, přijímat různé vitamíny a minerály formou doplňků stravy. Po letech nedostatečného vstřebávání živin začne organismus využívat minerály, vitamíny a stopové prvky ze svých vlastních zdrojů, což ještě více prohlubuje jejich deficit v lidském těle. V souvislosti s tímto jevem se dostavuje nadměrná únava, nesoustředěnost, chudokrevnost nebo úbytek kostní hmoty (Bass, 2012).

Železo hraje důležitou roli při molekulárních procesech, jako je účast na přeměně cukru na energii, metabolických procesech a je kofaktorem enzymů (Ali, 2014). Nedostatek železa způsobuje snížený transport kyslíku k buňkám a nižší aktivitu enzymů, důsledkem čehož vzniká anémie (Gozzelino et al., 2016). U dětí je anémie spojena se zhoršením kognitivních funkcí. Počátečními příznaky anémie jsou poruchy soustředění, bolesti hlavy, únava, snížená výkonnost, dušnost a lámavost nehtů (Wang et al., 2013). Zhao et al., (2015) uvádí, že nedostatek železa významně souvisí s rozvojem obezity.

Ke ztrátě železa dochází také vlivem odlučování slizničních buněk. Cévy ve sliznici se stávají propustnějšími a následně z nich pronikají do tkání a do vnitřku střeva pronikají erytrocyty nesoucí železo. Následně jsou vyloučeny z těla ven (Looker et al., 1997).

Denní potřeba se pohybuje kolem 14 mg (van Dokkum et al., 1989). Nejvíce železa nacházíme v mase, játrech, luštěninách, lněném semínku a sóje (Bass, 2012).

Vitamín D si tělo jako jediný vitamín dokáže vytvářet z ultrafialového záření, jeho stav závisí na produkci vitamínu D₃ v kůži a příjmu prostřednictvím stravy (Lips, 2010). Hlavní úlohou vitamínu D je udržení homeostázy vápníku a fosforu. Hraje významnou roli při endokrinních onemocněních, diabetu, onemocnění ledvin a syndromu polycystických vaječníků (Moscogiuri et al., 2015). Hypovitaminóza D také koreluje s onemocněními kosterního aparátu, osteoporózou, častými zlomeninami a ztrátami vědomí (Tuffaha et al., 2013). Vyšší výskyt onemocnění kosterního aparátu byl také zjištěn u dětí, které trpěly nějakým dědičným metabolickým onemocněním (Geiger et al., 2016).

Důvody pro nedostatek vitamínu D jsou snížená expozice slunečního záření, nedostatek ve stravě a zánětlivé léze střevní sliznice (Krela-Kaźmierczak et al., 2015). Pacienti s CK mívají také nízkou hladinu cholesterolu vlivem poškození střevní sliznice, která vstřebává méně tuku. Jeden z prekurzorů vitamínu D se tvoří právě z cholesterolu, proto jeho nízká hladina způsobuje nižší tvorbu vitamínu D. Narušené vstřebávání tuků má zároveň na svědomí to, že v tucích rozpustný vitamín D, který přijímáme s potravou, se nevstřebá, ale vylučuje se stolicí (Bass, 2012).

Vitamín D byl označen jako imunomodulační faktor a má potenciálně pozitivní vliv při léčbě autoimunitních onemocnění, včetně roztroušené sklerózy (Kfoczyńska et al., 2015).

DDD je 50 nmol/l 25-hydroxyvitaminu D v séru (Veugelers et al., 2015).

V závislosti na nízké hladině vitamínu D se také snižuje množství resorbovaného **vápníku**. Vitamín D totiž pomáhá tělu přijatý vápník zabudovat do kostí. Chronicky nízký příjem vápníku je spojen se vznikem osteoporózy, hypertenze a vyšší pravděpodobnosti rozvoje rakoviny. Jeho vstřebávání ve střevě velkou mírou podporují probiotické preparáty a sacharid laktóza (Areco et al., 2015).

Osteoporóza je progresivní systémové onemocnění skeletu vznikající poškozením kostní tkáně a následné zvýšené lámavosti kostí (Rodríguez-Martínez et al., 2002). Naproti tomu osteomalacie je metabolické onemocnění kostí způsobené sníženou mineralizací kostního aparátu (Gennari, 2001).

DDD činí přibližně 1,2 g na den (Bass, 2012). Zdrojem vápníku jsou mléčné výrobky, sardinky, sezamová semínka, mák a špenát (Ali, 2014).

Kyselina listová, jinak nazývaná jako vitamin B₉, je nezbytná pro syntézu purinů a remethylaci homocysteinu, který slouží jako prekurzor methioninu, jedné z esenciálních aminokyselin. Při deficitu dále nedochází k dostatečné sekreci hormonu progesteronu, nezbytného pro správný vývoj placenty v těhotenství (Moussa et al., 2015)

Vitamín B₉ je přítomen při buněčné proliferaci, replikaci DNA a antioxidační ochraně. Zabraňuje a snižuje výskyt vrozených vad, jako jsou defekty neurální trubice. Během prvního měsíce těhotenství dochází při vývoji plodu ke stáčení specifických buněk, jejichž okraje se na koncích spojují a vytvářejí úzký kanál, který je základem míchy, mozku, kostí a tkání. Jestliže nedojde ke kompletnímu uzavření trubice po celé její délce, vznikají otevřené defekty s rozdílným umístěním, v důsledku čehož u novorozenců vzniká ústní obličejový rozštěp, defekty končetin a srdeční onemocnění (Wilson et al., 2007).

Doporučená denní dávka (DDD) se udává přibližně 400 µg (Bass, 2012). Nejvíce kyseliny listové obsahují fazole, čočka, špenát, chřest, salát, avokádo, brokolice a tropické ovoce (Ali, 2014).

Vitamín B₁₂, jinak nazývaný kobalamin, je snadno rozpustný ve vodě, udržuje v dobrém stavu krvinky a neurony. Vstřebává se v ileu, na konci tenkého střeva, proto je nutná přítomnost bílkovinné molekuly vytvořené v žaludku, která kobalamin chrání tím, že jej na sebe naváže a zabrání jeho zničení. Při nedostatku tohoto vitamínu se dostavují neurologické symptomy jako deprese, ochrnutí a brnění v končetinách, úbytek hmotnosti, slabost, zácpa a dochází ke špatnému vývoji plodu (Ali, 2014).

DDD činí 3µg. Velké množství vitamínu B₁₂ obsahují hovězí játra, vejce, ryby, drůbež a mléčné výrobky (Bass, 2012).

Zinek patří mezi esenciální stopové prvky. Jeho nedostatek narušuje fyziologické procesy s klinickými následky jako jsou opožděný vývoj, zhoršené hojení ran, náchylnost k infekcím a kožním vyrážkám (Livingstone, 2015). Dalším důležitým aspektem jeho fyziologie je udržení celkové homeostázy v těle, kterou jeho nedostatek může ohrozit (Sekler et al., 2007). Zinek dále neutralizuje volné radikály a chrání tělo před jejich škodlivými účinky. Je prevencí aterosklerózy, kardiovaskulárních nemocí, poruch imunity a rozvoje rakoviny (Grigorescu et al., 2015).

Zinek je součástí stovky enzymů a má rozhodující vliv na zužitkování energie ze sacharidů, lipidů a proteinů. Je také nepostradatelný při syntéze DNA a utváření nových tkání. Podporuje imunitní systém, hojení ran a zdolávání infekcí (Bass, 2012).

Dle světové zdravotnické organizace je DDD zinku 14 mg (van Dokkum et al., 1989). Morrison et al., (1963) doporučují 10-20 mg denně.

Nejvíce zinku je v sardinkách, hovězím a králičím mase. Z rostlinných zdrojů to jsou paraořechy, lískové ořechy a cizrna (Bass, 2012).

Selen, stejně jako zinek, patří mezi stopové prvky. Působí jako silný antioxidant, vyznačuje se protizánětlivými a antivirovými účinky. Fyziologická funkce je způsobená zabudováním selenu do AMK cysteinu a vzniku selenocysteinu (Wrobel et al., 2016). Selen hraje zásadní úlohu při syntéze a funkci hormonů štítné žlázy, chrání buňky před volnými radikály a oxidačním poškozením.

Nedostatek selenu může mít vliv na rozvoj rakoviny štítné žlázy (Lacka et al., 2015). Jeho nedostatek dále může přispívat ke kardiovaskulárním, kostním a nervovým onemocněním. Avšak vysoká koncentrace selenu je pro tělo toxická, musí se tak dodržovat jeho doporučený denní příjem (Tahir et al., 2015).

Příjem selenu vhodný k udržení seleno-enzymové činnosti je 60-75 µg na den (Lacka et al., 2015). Dle světové zdravotnické organizace je DDD 72 µg (van Dokkum et al., 1989). Velké množství selenu obsahují živočišné produkty, ale také nebroušená rýže, kukuřice, paraořechy a hříby (Bass, 2012).

3.7 Diagnostické metody

3.7.1 Sérologické testy

Pokud pacient vykazuje některé z příznaků, které by mohli indikovat celiakii, je velice důležité, aby před provedením sérologického vyšetření nedodržel bezlepkovou dietu. Bezlepková dieta by totiž mohla snížit hladinu autoprotilátek a testy by poté dávaly falešně negativní výsledek (Ali, 2014).

Základem vyšetření je zjištění množství protilátek v krvi. Provádí se pomocí ELISA testu (Enzyme-Linked immunosorbent assay). ELISA je imunofluorescenční metoda využívající dvě protilátky. Primární, která je specifická pro přidanou protilátku a sekundární, která se váže na enzym a umožní tak vznik barevné reakce při reakci se substrátem. Přístroj ELISA reader následně výsledky přenáší do číselných dat. Metoda je hojně využívána pro svou vysokou citlivost a specifickou.

Druhou z metod je stanovení protilátek pomocí nepřímé imunofluorescence. Primární protilátka je zde specifická pro přidanou protilátku a sekundární pro stanovovanou protilátku v séru, která se označí fluorescenčním barvivem. Toto barvivo je vystaveno vlnovým délkám světla charakteristickým pro dané protilátky, v důsledku čehož vysílá barevný signál (fluorescenci).

Primární protilátky používané ke stanovení.

- Antiendomysální protilátka (EMA) - má velmi vysokou specifickou a citlivost. Ke stanovení EMA se využívá nepřímá imunofluorescence.
- Antitkáňová-transglutaminázová protilátka (tTG) - současně se měří celková hladina IgA, protože mnoho pacientů má nízké hodnoty IgA a vykazují tím pádem nízké hodnoty tTG IgA. Většina laboratoří dnes používá tento druh protilátky.
- Antigliadinový deaminovaný peptid (DGP) protilátka - patří do nejnovější generace sérologických testů. Oproti tTG protilátce nabízí variantu pro pacienty s deficitem selektivní IgA, jelikož využívá IgG založený na DGP testování, které je specifitější než tTG IgA protilátka. Přítomnost DGP a tTG IgG/IgA se zjišťuje pomocí ELISA testu (Rashid et al., 2016).

3.7.2 Biopsie dvanácterníku

Sérologické vyšetření ukazuje u velkého množství pacientů falešně negativní výsledek, proto se přistupuje k dalším specifitějším metodám testování. Jednou z nich je endoskopické vyšetření žaludku s biopsií tenkého střeva. Při něm dochází k odebrání vzorků z proximální části dvanácterníku (duodena), kde se při celiakii vyskytuje nejvíce střevních lézí, které jsou nerovnoměrně rozšířené uvnitř střevní sliznice. Odebírají se čtyři vzorky z ústí žlučovodu a vývodu slinivky břišní. Toto místo se nazývá Vaterova papila. Další dva vzorky se odebírají z první části dvanácterníku po žaludečním antru (bulbo duodena), což je místo které těsně přiléhá k žaludku (Ali, 2014). Je nesmírně důležité odebírat vzorky i ze vzdálených míst, jelikož poškození není rovnoměrné a v určitých částech střeva se může dosti lišit (Bass, 2012).

Problém může způsobovat Brunnerova žláza, která se nachází nad Vaterovou papilou. Tato žláza produkuje sekret zásaditého charakteru, jež sliznici duodena roztáhne. Střevní klky se protáhnou a vyrovnají, což navodí dojem jejich atrofie jako při zánětlivých procesech (Ali, 2014).

Vzorky se odebírají kleštěmi s průměrem 7,3 milimetrů. Odebraný vzorek se umístí na filtrační papír vnějším povrchem střevní sliznice vzhůru. Vzorky se dále fixují pomocí 10% roztoku formalínu a zalitím do parafínu. Konečným krokem je barvení hematoxylním a eozinofilním barvivem (Rosa et al., 2014).

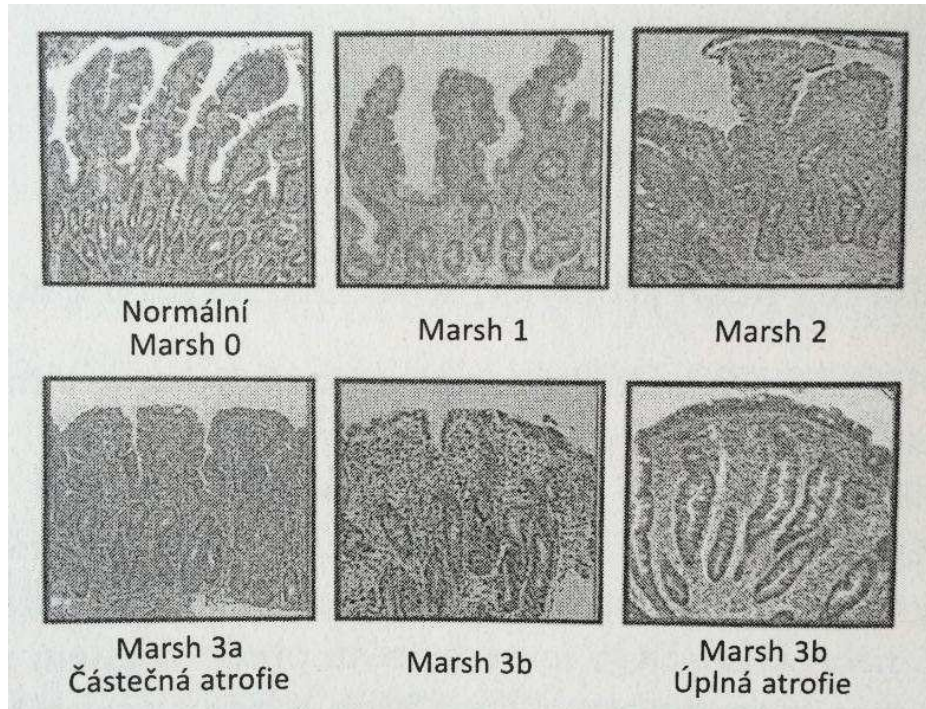
Takto připravený vzorek je zkoumán pod světelným mikroskopem a sledují se charakteristiky, které jsou typické pro celiakii. K tomuto účelu byla zhotovena Marshova klasifikace (Ali, 2014). Ta obsahuje histologická kritéria a znaky, mezi které patří počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL) na 100 enterocytů přítomných v tenkém střevě, hyperplazie krypt a atrofie klků. IEL je tím nejdůležitějším a nejcharakterističtějším rysem CK, jelikož hyperplazie a atrofie se vyskytují i u jiných onemocnění a intolerancí na potraviny neobsahující lepek (Szymańska et al., 2015).

Marshova klasifikace řadí závažnosti poškození střevní sliznice do čtyř kategorií, z čehož třetí z nich má tři podskupiny.

- Marsh 0 – normální typ – normální výška krypt a počet IEL (Szymańska et al., 2015). Histologicky je sliznice v pořádku a může se vyskytovat i u pacientů na bezlepkové dietě (Ali, 2014).

- Marsh 1 – infiltrativní typ – zde je přítomno přes 30 IEL na 100 enterocytů, histologicky je však sliznice stále normální a zmnožení zánětlivých buněk není specifické pro celiakii. Takový výsledek vykazuje i infekční onemocnění *Helicobacter pylori*.
- Marsh 2 – hyperplastický typ – střevní krypty se začínají prohlubovat, ale klky jsou bez zploštění. Počet IEL se oproti infiltrativnímu typu zvyšuje.
- Marsh 3 – destruktivní typ – je přítomna hyperplazie krypt, atrofie klků a vysoký počet intraepiteliálních lymfocytů (Ali, 2014). Nárůstem IEL dochází k silným zánětlivým procesům v kryptách a nově vzniklé buňky jsou odlučovány rychleji, než stihnou dosáhnout vrcholku klku. Na základě toho dochází ke zkracování klků a atrofii. Toto stádium má tři stupně.
 - Marsh 3A – mírná atrofie – klky jsou zkrácené a ztloustlé
 - Marsh 3B – těžká atrofie – klky dosahují maximálně poloviny své výšky
 - Marsh 3C – úplná atrofie – kompletní vymizení klků, sliznice je hladká (Bass, 2012).

Na obr. 4 jsou znázorněny jednotlivé kategorie Marshovy klasifikace.



Obr. 4 Snímky jednotlivých typů atrofie (Fesano et al., 2014)

3.7.3 Molekulární typizace

Specifické molekuly typické pro celiakii HLA-DQ2 a HLA-DQ8 se vyskytují výhradně v genetické informaci pacientů s CK. Při tomto vyšetření nedochází ke zkrácení výsledku po přechodu na bezlepkovou dietu, jako tomu je u sérologie nebo biopsie.

Po odběru krevního vzorku dochází k extrakci DNA. Takto odebraná DNA je podrobena polymerázové řetězové reakci (PCR). Principem PCR je namnožení kopií DNA, na kterých se zkoumá přítomnost HLA-DQ2 a HLA-DQ8 (Ali, 2014). Je nutné, aby se prováděla kombinace molekulární typizace HLA-DQ2 a HLA-DQ8 současně, jelikož dosahuje 99 % úspěšnosti. Kdyby se testovala jen jedna z nich, nebo každá jednotlivě, snižuje to spolehlivost testů na pouhých 10 %.

V případě, že výsledky jsou negativní, je CK spolehlivě vyloučena. Pozitivní výsledek ukazuje, že má pacient k CK genetickou dispozici (Rashid et al., 2016).

3.8 Projevy nemoci

Klasická forma celiakie je nejnáze odhalitelná právě pro typické příznaky (Ali, 2014). Patří k nim rysy malabsorpce, kterými jsou průjem, ztráta hmotnosti, poruchy růstu nebo zácpa. Sérologické vyšetření i biopsie vykazují abnormálně zvýšené hodnoty.

Atypická forma se vyskytuje bez známek malabsorpce (Rashid et al., 2016). Zdravotní potíže jsou pozorovatelné až z dlouhodobého hlediska, kdy může docházet k poškození nervů, rakovinnému bujení a cirhóze jater (Ali, 2014). Sérologie i biopsie vykazují abnormální hodnoty.

Subklinická forma celiakie je bez klinických symptomů a pod hranicí detekce. Sérologie i biopsie dávají většinou abnormální výsledky (Rashid et al., 2016). Po nasazení bezlepkové diety si pacient zpětně uvědomuje své dřívější obtíže, jelikož dojde ke zlepšení jeho celkového zdravotního stavu (Bass, 2012). Tato forma může být tou nejnebezpečnější, kvůli rozvoji onemocnění jako je rakovina tenkého střeva (Ali, 2014).

Potenciální celiakie mívá při sérologii abnormální hladinu protilátek, avšak biopsie vykazuje normální hodnoty. Střevní léze se rozšiřují velmi pomalu (Rashid et al., 2016).

3.9 Léčba celiakie

Přísná bezlepková dieta je v současné době jediná dostupná forma terapeutické léčby pro pacienty s celiakií. Bezlepková dieta představuje úplnou eliminaci lepkového proteinu ze stravy. Je řešením ke zvládnutí tohoto systémového onemocnění. V současné době se provádí mnoho výzkumů, a na základě jejich výsledků by se celiakie dala vyléčit, nebo by se podařilo snížit obsah lepku v běžných výrobcích.

3.9.1 Enzymová suplementace

Jeden ze způsobů léčby spočívá ve využití enzymů štěpících lepkové peptidy, které způsobují vazbu v lamina propria na HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8. Pro uskutečnění této vazby musí peptid obsahovat nejméně devět AMK (Janssen et al., 2015). Ve druhém případě musí být přítomny dvě hlavní toxické složky, jsou jimi peptidy bohaté na prolin a glutamin. Tyto dvě AMK jsou odolné vůči hydrolytickému štěpení proteáz (Makharia, 2014).

Prolin jako jediná AMK nemá volnou amino skupinu, ale cyklický postranní řetězec. Dusíkový atom se stává součástí pětičlenného kruhu, čímž se komplikuje jeho štěpení. Peptidy, které štěpí prolin, se však nenacházejí v žádné části gastrointestinálního traktu. Experimenty prováděné na zvířatech, lidech, in vitro a in vivo naznačují, že izolované mikrobiální enzymy efektivně degradují lepkové proteiny.

Janssen et al., (2015) se svým týmem izoloval bakteriální prolyl-oligopeptidázu získanou pomocí kmenů *Flavobacterium meningosepticum* a *Sphingomonas*, které peptid zapouzdří a *Myxococcus xanthus* dokáže toxickou peptidovou sekvenci rozložit. Jejich pH optimum se však pohybuje v neutrální oblasti mezi 7 a 8. Kyselý pH charakter žaludku enzym degraduje. Je tak nutné umístit enzymy do vhodné ochranné bariéry.

Szaflarska-Popławska (2015) využila vhodnější kombinaci endoproteázy B izoformy 2 cysteinové proteázy označované jako ALV003, nacházející se v ječmeni, spolu s prolyl-endopeptidázou získanou z *Sphingomonas capsulata*. Směs těchto dvou proteáz byla pacientovi podána nosogastrickou sondou v množství 300 mg, poté co požil 1 gramu lepku. Lepkový peptid byl degradován z 80 %. Dalším cílem výzkumu je zvýšení stability enzymů při nízkém pH žaludku.

Janssen et al., (2015) představil další efektivní způsob jak plně degradovat lepkový peptid. Spočívá v kombinaci aspergillopepsinu izolovaného z kmene *Aspergillus niger* a dipeptidylpeptidázy IV z *Aspergillus oryzae*. Nejnovějším typem mikrobiálního enzymu je prolyl-endoproteáza izolovaná z *Aspergillus niger*, jež dokáže degradovat lepek v podmínkách, které simulují zažívací trakt.

3.9.2 Inhibitor zonulinu

Lidský protein zonulin, který při své nadměrné sekreci zvyšuje celkovou střevní propustnost, se běžně nachází na sliznici a v krvi pacientů s CK ve vyšší koncentraci (Makharia, 2014). Za tuto zvýšenou hladinu je zodpovědný konzumovaný lepek. Zonulin usnadňuje transport lepku a spouští zánětlivou reakci typickou pro celiakii nebo řadu dalších nespecifických zánětlivých onemocnění střev. Jako inhibitor lidského zonulinu byl prokázán in vitro a in vivo u myši senzibilizovaných na lepek larazotid acetát, který stabilizuje proteinová spojení ve střevním epitelu (Szaflarska-Popławska, 2015). Jedná se o oktapeptid, jež byl odvozen od toxinu cholery (Makharia, 2014).

Injekce obsahující larazotid acetát by měly být pacientům k dispozici do pěti let a měly by tak výrazně zlepšit kvalitu jejich života. Obdoba této léčby by se do budoucna měla rozšířit na další autoimunitní onemocnění charakteristická pro zvýšenou hladinu zonulinu, jako diabetes I typu a Crohnova choroba (Szaflarska-Popławska, 2015).

3.9.3 Probiotika a celiakie

Probiotická bakterie *Bifidobacterium lactis* dokáže částečně inhibovat působení lepkového peptidu a zároveň pomoci při obnově poškozené střevní sliznice. Uvažuje se tak o použití probiotických bakterií u kynutého pečiva (Lindfors, et al., 2008). Některé další vybrané laktobacily a houbové proteázy po přidání do kvásku pro fermentaci dokázali vyvolat lyzi prolinu a glutaminu, což vedlo k poklesu koncentrace lepku pod 10 ppm (Makharia, 2014).

Současné poznatky naznačují, že *Bifidobacterium lactis* by také mohla být použita jako potravinový doplněk. Zahrnutí *Bifidobacterium lactis* do stravy pacientů s CK neumožní konzumovat stravu obsahujících lepek trvale, ale může pomoci při špatné odpovědi na bezlepkovou dietu. Výsledkem může být urychlení slizničního zotavení a obecné zlepšení zdravotního stavu (Lindfors, et al., 2008).

Kromě toho se také ukázalo, že směs fermentované pšeničné mouky s přídavkem ovesa, prosa a pohanky vykazovala dobré reologické vlastnosti při pečení a nebyla negativně ovlivněna textura těsta (Makharia, 2014).

3.9.4 Prvovýroba obilovin

Dnes je nejvíce pěstovaným druhem **pšenice** *Triticum aestivum*, a to vzhledem ke své toleranci růstu v mírných a chladnějších klimatických podmínkách, a dále kvůli zvýšenému množství proteinů, které se využívají pro své vhodné technologické vlastnosti v pekařském odvětví (Comino et al., 2013). Tento hexaploidní druh obsahující 42 chromozomů vznikl hybridizací tetraploidní *Triticum turgidum* a divokého diploidního druhu *Aegilops tauschii* (Makharia, 2014).

Tetraploidní a hexaploidní druhy však obsahují největší množství imunogenních proteinů způsobujících celiakii.

Z toho důvodu byly pokusy zaměřeny na zbylých dvacet odrůd pšenice s cílem kvantifikace obsahu toxinu α -gliadinu. Výsledky ukázaly, že u některých diploidních kultivarů, konkrétně *Triticum monococcum*, se nenacházejí toxické peptidy s nízkou schopností aktivovat střevní T-lymfocyty. Tyto starobylé diploidní obiloviny obsahují 14 chromozomů a mají pro dnešní produkci příliš malý výnos s náchylností pro poléhání. Na *Triticum monococcum* se však zaměřuje pozornost v souvislosti s potenciálním využitím v genetickém inženýrství obilovin pro stravovací účely lidí s CK.

Ječmen je na rozdíl od pšenice pouze diploidní, a tak je genetika hordeinů jednodušší. Ječmen obsahuje čtyři typy proteinových hordeinů: B, C, D a γ -hordeiny. B a C-hordeiny dohromady tvoří více než 90% celkových hordeinů. Při provádění izolace hybridní 00 linie z hybridů Riso 56 a Riso 1508 linií, se konvenčním křížením vyšlechtila linie, která ve větší míře postrádá B a C-hordein a má až dvacetinásobně nižší reaktivitu k T-lymfocytům.

Pozornost byla také zaměřena na linie sladovnického ječmene *Hordeum vulgare*, která vykazuje značně nižší imunogenní vlastnosti oproti linii *Hordeum chilense*. Tyto výsledky mohou pomoci při šlechtění kultivarů s nižší toxicitou k CK a potenciálnímu využití při výrobě alkoholických nápojů vhodných pro osoby dodržující bezlepkovou dietu (Comino et al., 2013).

3.10 Bezlepkové potraviny a dietární opatření

Přísné dodržování bezlepkové diety se může pro pacienta stát komplikovaným, vzhledem ke skryté kontaminaci surovin lepkem při kuchyňském zpracování, v restauraci nebo při technologickém zpracování potravin. Kromě toho jsou bezlepkové potraviny výrazně dražší než běžné potraviny a může tak být velmi obtížné najít cenově dostupné bezlepkové alternativy. Khaleghi et al., (2016) uvádí, že průměrně člověk s CK stráví měsíčně navíc 10-20 hodin nákupem bezlepkových potravin.

Poškození střevní sliznice a špatné vstřebávání živin může vést k nutričnímu deficitu ve srovnání s běžnou stravou zdravých lidí. Z toho důvodu je nezbytné zvýšit příjem vitamínů a potravinových doplňků, což opět zvyšuje náklady na dodržování diety. Je vhodné, aby pacienti byli vyšetřeni na nutriční nedostatky, mezi které patří anémie z nedostatku železa a vitamínové nedostatky už při stanovení diagnózy, s následnou každoroční kontrolou (Ciacci et al., 2015).

Bezpečnost potravin pro bezlepkovou dietu představuje v nejvyšší míře nepřítomnost lepku, jak v přírodních, tak ve zpracovaných potravinách. Samotný výraz "bez lepku" stanovuje současná norma pro bezlepkové potraviny Codex Alimentarius, Světová zdravotnická organizace (WHO) a Organizace pro výživu a zemědělství (FAO). Norma byla přijata v roce 1976, ve znění z roku 1983, kdy ji ošetřuje komise pro Codex Alimentarius (Saturni et al., 2010). Plně vstoupila v platnost v lednu 2012 (Ciacci et al., 2015).

3.10.1 Legislativní požadavky

V Nařízení (ES) č. 41/2009 jsou stanoveny požadavky, které musí splňovat potraviny jak pro zvláštní účely, tak potraviny pro běžnou spotřebu. Dále je v Nařízení (ES) č. 41/2009 definováno značení dvou kategorií spadajících do bezlepkové diety (web 4). Označení "**bez lepku**" se vztahuje pouze na potraviny, které nepřevyšují množství 20 ppm lepku (Saturni et al., 2010). Množství 20 ppm představuje 20 mg lepku na 1 kg potravy (Ciacci et al., 2015). Potraviny nesoucí označení "**velmi nízký obsah lepku**" musejí splňovat limit do 100 ppm. V běžném jídelníčku západní populace tvoří množství požitého lepku 15 a více gramů (Makharia, 2014).

Na obr. 5 je další možný způsob značení bezpečkových potravin formou přeškrtnutého klasu.



Symbol s přeškrtnutým klasem je mezinárodně uznávaným označením bezpečkových potravin

Obr. 5 Symbol přeškrtnutého klasu (Červenková et al., 2014)

V tab. 3 jsou uvedeny potraviny přirozeně bezpečkové, obsahující lepek a ty, do kterých byl lepek přidán při výrobě.

Tab. 3 Přehled přirozeně bezpečkových potravin a s obsahem lepku (Fesano et al., 2015)

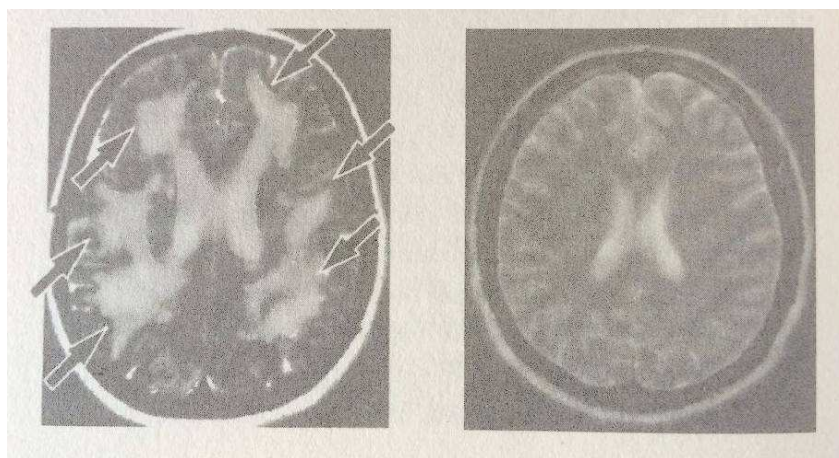
Bezpečkové	Obsahující lepek	Lepek přidán při výrobě
Čerstvé ovoce, zelenina, ořechy, lněné semínko	Pšenice, ječmen, žito, špalda, triticales, kroupy, kuskus, kamut	Zpracovávané maso, masové konzery, uzeniny, bujóny
Rýže, pohanka, kukuřice, luštěniny, sója, proso, amarant, čirok, quinoa	Pečivo, těstoviny, sušenky, dorty, snídaňové cereálie, strouhanka, jíška, bešamel	Dresinky na salát, kečup, sójová omáčka, marinády, zahušťovadla, balená ochucená rýže, brambůrky
Maso, ryby, mořské plody, vejce		Cukrovinky, energetické tyčinky, doplňky stravy
Oves		

Oves je v tabulce č. 3 uveden jako bezpečkový i s obsahem lepku z toho důvodu, že patří do kmene *Aveneae* čeledi *Gramineae*. Na rozdíl od ječmene a žita, které se zařazují do pšeničného kmene *Triticeae*. Kvůli tomu je ovesný avenin geneticky různorodější a pacienti s celiakií považován za bezpečnější a vhodnější (Ali, 2014). V *Codex Alimentarius* je oves uveden v bezpečkové dietě jako zakázaná obilnina, na druhou stranu je uznán a tolerován jako bezpečkový, nepřekročí-li množství lepku v něm obsaženém 20 ppm (Bass, 2012).

Obiloviny, které dnes konzumujeme se od těch, jež jsme konzumovali před 10 000 lety, výrazně liší. Od objevu hybridů a šlechtitelství, které v 19. století popsali Johan Gregor Mendel, naše strava za posledních 50 let prošla značným vývojem.

Za pomoci genetického inženýrství dnes pěstujeme obiloviny s až čtyřiceti násobným množstvím lepku, než před pár desítkami let. Tyto produkty s vysokým obsahem lepku se však staly vysoce návykovými. Lepek rozložený na polypeptidy dokáže proniknout přes krevně-mozkovou bariéru a navázat se na morfinové receptory mozku, což navodí pocity opojení. Tyto polypeptidy dostali název exorfiny a jejich účinku dokážou zabránit stejné látky, které se užívají při léčbě závislosti na opioidech heroinu, morfinu a dalších.

Z toho vyplývá, že pokud člověk nepřijímá delší dobu pšeničné produkty, mohou se u něj objevit abstinenční příznaky (Perlmutter, 2013). Na obr. 6 jsou vidět snímky mozku zaznamenané magnetickou rezonancí. Na snímku vlevo jsou šipkami vyznačeny změny bílé hmoty mozku u člověka, který trpěl citlivostí na lepek, a vpravo je snímek mozku zdravého člověka.



Obr. 6 Snímky mozku člověka s citlivostí na lepek a zdravého jedince (Perlmutter, 2013)

Pro zaručení přesného označování bezlepkových potravin, které podléhá požadavkům a předpisům, je nezbytné provádět spolehlivou analytickou metodu pro zjištění obsahu lepku v potravinách. Dle nového standardu Codex Alimentarius se jako oficiální standard pro měření hladiny lepku používá metoda ELISA. Protilátky použité v testu ELISA rozpoznávají peptidové sekvence vyskytující se opakovaně v prolaminech pšenice, žita a ječmene s vysokou přesností. Při detekci lepku se ukázalo, že nejen oves, ale i mnoho přirozeně bezlepkových produktů, jako rýže a pohanka, mohou být kontaminovány lepkovou frakcí při sklizni a zpracování (Ciacci at al., 2015).

4 ZÁVĚR

Celiakie je velmi vážné onemocnění, které může mít velmi negativní dopad na lidský organismus. Hodně rozšířeným mýtem je, že jedinými příznaky nemoci jsou průjem, nechutenství, ubývání na váze a případná anémie. Tyto příznaky se však projevují jen asi u třetiny pacientů. Celiakie může postihnout většinu orgánů, včetně mozku. Právě rozvoj psychoneurologických onemocnění mozku spjatých s celiakií, jako je autismus, schizofrenie a bipolární poruchy, představují pomalu se rozvíjející tichou hrozbu, které můžeme zabránit včasnou diagnostikou a vyvarováním se konzumace potravin obsahujících lepek. Nárůst těchto onemocnění jde ruku v ruce s rostoucím obsahem lepku v potravinách. Ten se za posledních 50 let až 40krát zvýšil.

Doživotní striktní dodržování bezlepkové diety je doposud jedinou dostupnou formou léčby. Za přirozeně bezlepkové potraviny můžeme všeobecně považovat čerstvé a průmyslově nezpracované potraviny. Při konzumaci čerstvé stravy, bez konzervantů, stabilizátorů a přídatných látek, poskytuje bezlepková dieta velké množství vitamínů, minerálních látek, živin a vlákniny.

Alternativou k bezlepkové dietě se mají stát enzymové suplementy, které by pacienti konzumovali formou tablet. Obsahovat by měly mikrobiální enzymy schopné rozložit lepkové peptidy až na aminokyseliny, čímž by se zabránilo vzniku zánětlivých lézí. Vyvíjejí se také produkty, u kterých došlo ke snížení obsahu lepku pomocí genetického inženýrství. Další forma terapie by mohla spočívat v podávání injekcí s larazotid acetátem. Jedná se o látku, která je inhibitorem lidského zonulinu, jež je zodpovědný za transport lepku ke tkáňové transglutamináze.

Tyto preparáty by měly být pacientům s celiakií dostupné v řádu pěti až deseti let a již nyní se dá konstatovat, že to bude znamenat významný posun v léčbě celiakie a usnadnění života pacientů.

5 LITERATURA

1. ADÁMKOVÁ, V.: *Civilizační choroby – žijeme spolu*. 1. české vyd. Praha: Triton, 2010, 130 s. ISBN 978-80-7387-413-1.
2. ALI, N.: *Kniha pro celiaky: nové poznatky pro nemocné, lékaře a pacienty*. 1. české vyd. Praha: Pragma, 2015, 239 s. ISBN 978-80-7349-434-6.
3. ARECO, V.; RIVOIRA, M.; RODRIGUEZ, V.; MARCHIONATTI, A.; CARPENTIERI, A.; TOLOSA de TALAMONI, N.: 2015: Dietary and pharmacological compounds altering intestinal calcium absorption in humans and animals. *Nutrition research review*, 28(2):83-99.
4. BASS, S.: *Celiakie: úspěšná léčba nesnášenlivosti lepku*. 1. české vyd. Praha: Jan Vašut, 2013, 128 s. ISBN 978-80-7236-839-6.
5. BAYER, M.: *Pediatric*. 1. české vyd. Praha: Triton, 2011, 350 s. ISBN 978-80-7387-388-2.
6. BELLA, R.; LANZA, G.; CANTONE, M.; GIUFFRIDA, S.; PUGLISI, V.; VINCIGUERRA, L.; PENNISI, M.; RICCERI, R.; CINZIA D'AGATE, C.; MALAGUARNERA, G.; FERRI, R.; PENNISI, G.: 2015: Effect of a Gluten-Free Diet on Cortical Excitability in Adults with Celiac Disease. *PLOS ONE*, 10(6):e0129218. doi:10.1371/journal.pone.0129218.
7. BERG, L. K.; FAGERLI, E.; MYHRE, A. O.; FLORHOLMEN, J.; GOLL, R.: 2015: Self-reported dietary fructose intolerance in irritable bowel syndrome: Proposed diagnostic criteria. *World Journal of Gastroenterology*, 21(18):5677-5684. doi:10.3748/wjg.v21.i18.5677.
8. BUBLIN, M.; KOSTADINOVA, M.; FUCHS, J. E.; ACKERBAUER, D.; MORAES, A. H.; ALMEIDA, C. L. F.; LENGGER, N.; HAFNER, CH.; EBNER, CH.; RADAUER, CH.; LIEDL, K. R.; VALENTE A. P.; BREITENEDER, H.: 2015: A Cross Reactive Human Single Chain Antibody for Detection of Major Fish Allergens, Parvalbumins, and Identification of a Major IgE-Binding Epitope. *PLOS ONE*, 10(11):e0142625. doi:10.1371/journal.pone.0142625.
9. CIACCI, C.; CICLITIRA, P.; HADJIVASSILIOU, M.; KAUKINEN, K.; LUDVIGSSON, J. F.; MCGOUGH, N.; SANDERS, D. S.; WOODWARD, J.; LEONARD, J. N.; SWIFT, G. L.: 2015: The gluten-free diet and its current application

- in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterology Journal*, 3(2):121-135. doi:10.1177/2050640614559263.
10. COMINO, I.; LOURDES MORENO, DE, M.; REAL, A.; RODRIGUEZ-HERRERA, A.; BARRO, F.; SOUSA, C.: 2013: The Gluten-Free Diet: Testing Alternative Cereals Tolerated by Celiac Patients. *Nutrients*, 5(10):4250-4268. doi:10.3390/nu5104250.
 11. ČERVENKOVÁ, R.: *Celiakie*. 1. České vyd. Praha: Galén, 2006, 64 s. ISBN 80-7262-425-3.
 12. DEMIRDAS, S.; COAKLEY, K. E.; BISSCHOP, P. H.; HOLLAK, C.; BOSCH, A. M.; SINGH, R. H.: 2015: Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10:17. doi:10.1186/s13023-015-0232-y.
 13. DENG, Y.; MESSELWITZ, B.; DAI, N.; FOX, M.: 2015: Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*, 7(9):8020-8035. doi:10.3390/nu7095380.
 14. DOKKUM, VAN, W.; VOS, DE, R.; MUYS, T.: 1989: Minerals and trace elements in total diets in The Netherlands. *The British journal of nutrition*, 61(1):7-15.
 15. FEDEWA, A.; RAO, S. S. C.: 2014: Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Current gastroenterology reports*, 16(1):370. doi:10.1007/s11894-013-0370-0.
 16. FERENČÍK, M.: *Imunitní systém: informace pro každého*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2005, 236 s. ISBN 80-247-1196-6.
 17. FESANO, A.; FLAHERTY, S.: *Jak žít bez lepku: přední odborník nabízí praktický návod, jak se zbavit nemoci*. Praha: Pragma, 2015, 335s. ISBN 978-80-7349-433-9.
 18. FUCHS, M.: *Alergie číhá v jídle a pití*. 2. české vyd. Plzeň: Adéla, 2007, 267 s. ISBN 978-80-902532-2-3.
 19. FUCHS, M.: *Potravinové alergie*. Praha: Maxdorf, 2013, 43 s. ISBN 978-80-7345-335-0.
 20. GEIGER, K.; KOELLER, D.; HARDING, C.; HUNTINGTON, K.; GILLINGHAM, M.: 2016: Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food-based diets. *Nutrition research*, 36(1):101-8. doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.007.
 21. GENNARI, C.: 2001: Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public health nutrition*, 4(2):547-59.
 22. GOZZELINO, R.; AROSIO, P.: 2016: Iron Homeostasis in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1):130. doi:10.3390/ijms17010130.

23. GRIGORESCU, R.; GRUIA, M.; NACEA, V.; NITU, C.: 2015: Parameters of oxidative stress variation depending on the concentration of inorganic zinc compounds. *Journal of Medicine and Life*, 8(4):449-451.
24. GUO, X.; LIU, H.; QIAN, J.: 2015: Daily iron supplementation on cognitive performance in primary-school-aged children with and without anemia: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental*, 8(9):16107-16111.
25. HANUSKOVÁ, E.; PLEVKOVÁ, J.: 2013: Histamine intolerance. *Ceskoslovenska fysiologie*, 62(1):26-33.
26. HO, G.; CHRISTODOULOU, J.: 2014: Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Translational Pediatrics*, 3(2):49-62. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.01.
27. HO, S.; ALAPPAT, L.; AWAD, A.: 2012: Vitamin D and multiple sclerosis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 52(11):980-7. doi:10.1080/10408398.2010.516034.
28. CHIEN, W. T.; MUI, J.; GRAY, R.; CHEUNG, E.: 2016: Adherence therapy versus routine psychiatric care for people with schizophrenia spectrum disorders: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*, 16:42. doi:10.1186/s12888-016-0744-6.
29. CHUNG, B. Y.; CHO, S. I.; AHN, I. S.; LEE, H. B.; KIM, H. O.; PARK, CH. W.; LEE, CH. H.: 2011: Treatment of Atopic Dermatitis with a Low-histamine Diet. *Annals of Dermatology*, S91-S95. doi:10.5021/ad.2011.23.S1.S91.
30. INGR, I.: *Zpracování zemědělských produktů*. Brno: MZLU, 2003, 249 s, ISBN 8071575208
31. JANSSEN, G.; CHRISTIS, C.; KOOY-WINKELAAR, Y.; EDENS, L.; SMITH, D.; VAN VELEN, P.; KONING, F.: 2015: Ineffective Degradation of Immunogenic Gluten Epitopes by Currently Available Digestive Enzyme Supplements. *Plos one*, 10(6):e0128065. doi:10.1371/journal.pone.0128065.
32. KASHYAP, R. R.; KASHYAP, R. S.: 2015: Oral Allergy Syndrome: An Update for Stomatologists. *Journal of Allergy*, 2015:543928. doi:10.1155/2015/543928.
33. KFOCZYNSKA, M.; KUCHARSKA, A.; SINSKA, B.: 2015: The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*, 8;69:440-6.
34. KHALEGHI, S.; JU, J. M.; LAMBA, A.; MURRAY, J. A.: 2016: The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(1):37-49. doi:10.1177/1756283X15616576.

35. KIM, A. R.; KIM, H. S.; KIM, D. K.; NAM, S. T.; KIM, H. W.; PARK, Y. H.; LEE, D.; LEE, M. B.; LEE, J. H.; KIM, B.; BEAVEN, M. A.; KIM, H. S.; KIM, Y. M.; CHOIA, W. S.: 2016: Mesenteric IL-10-producing CD5⁺ regulatory B cells suppress cow's milk casein-induced allergic responses in mice. *Scientific Reports*, 6:19685. doi:10.1038/srep19685.
36. KOCSIS, D.; TOTH, Z.; CSONTOS, Á. A.; MIHELLER, P.; PÁK, P.; HERSZÉNYI, L.; TÓTH, M.; TULASSAY, Z.; JUHÁSZ, M.: 2015: Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterology*, 15:141. doi:10.1186/s12876-015-0370-7.
37. KOFLER, L.; ULMER, H.; KOFLER, H.: 2011: Histamine 50 Skin Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*, 353045. doi:10.5402/2011/353045.
38. KOHOUT, P.; PAVLÍČKOVÁ, J.: *Celiakie: víte si rady s bezlepkovou dietou?*. 2. české vyd. Praha: Forsapi, 2010, 129 s. ISBN 978-80-87250-09-9.
39. KLIEWER, K. L.; VENTER, C.; CASSIN, A. M.; ABONIA, J. P.; ACEVES, S. S.; BONIS, P. A.; DELLON, E. S.; FALK, G. W.; FURUTA, G. T.; GONSALVES, N.; GUPTA, S. K.; HIRANO, I.; KAGALWALLA, A.; LEUNG, J.; MUKKADA, V. A.; SPERGEL, J. M.; ROTHENBERG, M. E.: 2015: Should wheat, barley, rye, and/or gluten be avoided in a 6-food elimination diet?. *The journal of allergy and clinical immunology*, S0091-6749(15)01726-1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.040.
40. KRAMER-PRIESCH, H.; KIEFER, I.: *Laktóza a fruktóza: [co smím vůbec jíst a co mám vařit?]*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2009, 127 s. ISBN 978-80-247-2487-4.
41. KRELA-KAZMIERCZAK, I.; SZYMCZAK, A.; ŁYKOWSKA-SZUBER, L.: 2015: The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Archives of Medical Science*, 11(5):1028-1032. doi:10.5114/aoms.2015.54858.
42. KUČEROVÁ, J.; PELIKÁN, M.: *Co víme o celiakii a bezlepkových potravinách*. Potravinářský zpravodaj. 2008. sv. IX, č. 7, s. 21. ISSN 1801-9110.
43. KVASNIČKOVÁ, A.: *Alergie z potravin*. 1. české vyd. Praha: Ústav zemědělských a potravinářských informací, 2001, 60 s. ISBN 80-85120-93-3.
44. LACKA, K.; SZELIGA, A.: 2015: Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski*, 38(228):348-53.
45. LATULIPPE, M. E.; SKOOG, S. M.: 2011: Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(7):583-592. doi:10.1080/10408398.2011.566646.

46. LEE, S.; NOH, S.; PRONTO, J.: 2015: The Critical Roles of Zinc: Beyond Impact on Myocardial Signaling. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 19(5):389-399. doi:10.4196/kjpp.2015.19.5.389.
47. LEONARD, S. A.: 2016: Debates in allergy medicine: baked milk and egg ingestion accelerates resolution of milk and egg allergy. *The World Allergy Organization Journal*, 9:1. doi:10.1186/s40413-015-0089-5.
48. LINDFORS, K.; BLOMQUIST, T.; JUUTI-UUSITALO, K.; STENMAN, S.; VENÄLÄINEN, J.; MÄKI, M.; KAUKINEN, K.: 2008: Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clinical and Experimental Immunology*, 152(3):552-558. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03635.x.
49. LIPS, P.: 2010: Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 121(1-2):297-300. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021.
50. LOOKER, A.; DALLMAN, P.; CARROLL, M.; GUNTER, E.; JOHNSON, C.: 1997: Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA*, 277(12):973-6.
51. MAKHARIA, G. K.: 2014: Current and Emerging Therapy for Celiac Disease. *Frontiers in Medicine*, 1:6. doi:10.3389/fmed.2014.00006.
52. MISSELWITZ, B.; POHL, D.; FRUHAUF, H.; FRIED, M.; VAVRICKA, S.; FOX, M.: 2013: Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal*, 1(3):151-159. doi:10.1177/2050640613484463.
53. MORRISON, A.; CAMPBELL, J.: 1963: Trace Elements in Human Nutrition. *Canadian Medical Association Journal*, 88(10):523-527.
54. MORIYAMA, T.: 2015: Diversity of Food Allergy. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 61:106-8. doi: 10.3177/jnsv.61.S106.
55. MOSLEHI, S.; ATEFIMANESH, P.; ASGHARNEJAD, F. A.: 2015: The relationship between problem-focused coping strategies and quality of life in schizophrenic patients. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 29:288.
56. MOURAD, A. A.; BAHNA, S. L.: 2015: Fish-allergic patients may be able to eat fish. *Expert review of clinical immunology*, 11(3):419-30. doi: 10.1586/1744666X.2015.1009896.
57. MOUSSA, C.; ROSS, N.; JOLETTE, P.; MACFARLANE, A.: 2015: Altered folate metabolism modifies cell proliferation and progesterone secretion in human placental

- choriocarcinoma JEG-3 cells. *The British journal of nutrition*, 28;114(6):844-52. doi: 10.1017/S0007114515002688.
58. MURPHY, G. H.; JOHNSON, S. M.; AMOS, A.; WEETCH, E.; HOSKIN, R.; FITZGERALD, B.; LILBURN, M.; ROBERTSON, L.; LEE, P.: 2008: Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *The British Journal of Psychiatry*, 193(6):501-502. doi:10.1192/bjp.bp.107.045021.
59. MUSCOGIURI, G.; ALTIERI, B.; PENNA-MARTINEZ, M.; BADENHOOP, K.: 2015: Focus on vitamin D and the adrenal gland, *Hormone and metabolic research*, 47(4):239-46. doi:10.1055/s-0034-1396893.
60. MUSIC, E.; SILAR, M.; KOROSK, P.; KOSNIK, M.; RIJAVEC, M.: 2011: Serum diamine oxidase (DAO) activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Clinical and Translational Allergy*, doi:10.1186/2045-7022-1.
61. NOVOTNÝ, I.; HRUŠKA, M.: *Biologie člověka*. 5. české vyd. Praha: Fortuna, 2015, 247 s. ISBN 978-80-7373-128-1.
62. OFFERMANN, L. R.; BUBLIN, M.; PERDUE, M. L.; PFEIFER, S.; DUBIELA, P.; BOROWSKI, T.; CHRUSZCZ, M.; HOFFMANN-SOMMERGRUBER, K.: 2015: Structural and Functional Characterization of the Hazelnut Allergen Cor a 8. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(41):9150-9158. doi:10.1021/acs.jafc.5b03534.
63. PIJÁČKOVÁ, A.: *Fenylketonurie a její léčba*. Brno, 1985.
64. PUDA, R.; LHOTÁKOVÁ, M.; SAMKOVÁ, M.: *Můj průvodce fenylketonurií: informační brožura pro pacienty s fenylketonurií*. Praha: Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2012, 44 s. ISBN 978-80-260-3622-7.
65. RODRIGUEZ-MARTINEZ, M.; GARCIA-COHEN, E.: 2002: Role of Ca (2+) and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacology & therapeutics*, 93(1):37-49.
66. ROMAN, M.; BARBANTE, C.; JITARU, P.: 2013: Selenium biochemistry and its role for human health. *Institute for the Dynamics of Environmental Processes*, 6(1):25-54. doi: 10.1039/c3mt00185g.
67. ROSYPAL, S.: *Nový přehled biologie*. 1. české vyd. Praha: Scientia, 2003, 797 s. ISBN 80-7183-268-5.
68. ROWICKA, G.; DYLAG, H.; RIAHI, A.; BZIKOWSKA, A.: 2015: Original article dietary intake of vitamin D in children aged 1-3 years with simple obesity. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 66(4):353-360.

69. SATURNI, L.; FERRETTI, G.; BACHETTI, T.: 2010: The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality. *Nutrients*, 2(1):16-34. doi:10.3390/nu20100016.
70. SEKLER, I.; SENSI, S.; HERSHFINKEL, M.; SILVERMAN, W.: 2007: Mechanism and Regulation of Cellular Zinc Transport. *Molecular Medicine*, 13(7-8):337-343. doi:10.2119/2007-00037.Sekler.
71. SHARP, M. F.; LOPATA, A. L.: 2014: Fish allergy: in review. *Clinical review in allergy & immunology*, 46(3):258-71. doi: 10.1007/s12016-013-8363-1.
72. SHIN, H. S.; SHON, D. H.: 2015: Food and Natural Materials Target Mechanisms to Effectively Regulate Allergic Responses. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 61:109-11. doi: 10.3177/jnsv.61.S109.
73. SCHLEIP, T.: *Histaminová intolerance*. 1. české vyd. Praha: Galén, 2009, 118 s. ISBN 978-80-7262-666-3.
74. STRAKOWSKY, S. M.; ADLER, C. M.; ALMEIDA, J.; ALTSHULER, L. L.; BLUMBERG, H. P.; CHANG, K. D.; DELBELLO, M. P.; FRANGOU, S.; MCINTOSH, A.; PHILLIPS, M. L.; SUSSMAN, J. E.; TOWNSEND, D. J.: 2012: The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar disorders*, 14(4):10.1111/j.13995618.2012.01022.x. doi:10.1111/j.13995618.2012.01022.x.
75. SZAFIARSKA-POPLAWSKA, A.: 2015: Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 10(1):12-17. doi:10.5114/pg.2014.47503.
76. TAHIR, S.; CHETTLE, D.; BYUN, S.; PRESTWICH, W.: 2015: Feasibility of measuring selenium in humans using in vivo neutron activation analysis. *Physiological measurement*, 36(11):2217-30. doi: 10.1088/0967-3334/36/11/2217.
77. TUFFAHA, M.; EL Bcheraoui, C.; DAOUD, F.: 2015: Deficiencies Under Plenty of Sun: Vitamin D Status among Adults in the Kingdom of Saudi Arabia, 2013. *North American Journal of Medical Sciences*, 7(10):467-475. doi:10.4103/1947-2714.168675.
78. VEUGELERS, P.; PHAM, T. M.; EKWARU, J.: 2015: Optimal Vitamin D Supplementation Doses that Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. *Nutrients*, 7(12):10189-10208. doi:10.3390/nu7125527.
79. WANG, B.; ZHAN, S.; GONG, T.; LEE, L.: 2013: Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 6;6:CD001444. doi: 10.1002/14651858.CD001444.

80. WILLIAMS, P.; BULMER, J.; INNES, B.; BROUGHTON PIPKIN, F.: 2011: Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biology of reproduction*, 84(6):1148-53. doi: 10.1095/biolreprod.110.088351.
81. WILSON, R. D.; JOHNSON, J. A.; WYATT, P.; ALLEN, V.; GAGNON A.; LANGLOIS, S.; BLIGHT, C.; AUDIBERT, F.; DESILETS, V.; BROCK, J. A.; KOREN, G.; GOH, Y. I.; NGUYEN, P.; KAPUR, B.: 2007: Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal of obstetrics and Gynaecology Canada*, 29(12):1003-26.
82. WORM, M.: 2011: Q&A: Food additive intolerance. *BMC Medicine*, 9:115. doi:10.1186/1741-7015-9-115.
83. WROBEL, J.; POWER, R.; TOBOREK, M.: 2016: Biological activity of selenium: Revisited, *IUBMB Life*, 68(2):97-105. doi: 10.1002/iub.1466.
84. ZHAO, L.; ZHANG, X.; SHEN, Y.; FANG, X.; WANG, Y.; WANG, F.: 2015: Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obesity reviews*, 16(12):1081-93. doi: 10.1111/obr.12323.
85. ZOPF, Y.; HAHN, E. G.; RAITHEL, M.; BAENKLER, H. W.; SILBERMANN, A.: 2009: The Differential Diagnosis of Food Intolerance. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(21):359-370. doi:10.3238/arztebl.2009.0359.

5.1 Internetové zdroje

web 1: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Hlavn%C3%ADhistokompatibiln%C3%ADkomplex>, 2. 4. 2016, 11:25.

web 2: <http://www.food-info.net/hr/intol/hfi.htm>, 28. 3. 2016, 18:50.

web 3: <http://www.proalergiky.cz/alergie/clanek/rozdil-mezi-alergii-na-lepek-a-celiakii>, 1. 4. 2016, 20:30.

web 4: <http://www.szpi.gov.cz/clanek/oznacovani-potravin-z-hlediska-obsahulepku.aspx?q=JmNobnVtPTEmaGw9bGVwZWw%3d>, 10. 3. 2016, 14:10.

web 5: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Dermatitisherpetiformis>, 3. 3. 2016, 18:30.

6 SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

6.1 Obrázky

Obr. 1 Rozklad fruktózy.....	16
Obr. 2 Detail tenkého střeva.....	19
Obr. 3 Mechanismy spouštějící celiakii po požití lepku.....	22
Obr. 4 Snímky jednotlivých typů atrofie.....	33
Obr. 5 Symbol přeškrnutého klasu.....	39
Obr. 6 Snímky mozku člověka s citlivostí na lepek a zdravého jedince.....	40

6.2 Tabulky

Tab. 1 Rozdíly mezi intolerancí lepku a alergií na lepek.....	11
Tab. 2 Rozdělení dusíkatých látek mléka.....	12
Tab. 3 Přehled přirozeně bezlepkových potravin a s obsahem lepku.....	39

7 SEZNAM ZKRATEK

ADHD	porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou
AMK	aminokyselina
APC	buňka prezentující antigen
CK	celiakie
DAO	diaminooxidasa
DDD	doporučená denní dávka
DGP	antigliadinový deaminovaný peptid protilátka
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EMA	antiendomysální protilátka
ELISA	enzymově značená imuno analýza
ES	Evropské společenství
FAO	Organizace pro výživu a zemědělství
HIS	histamin
HNMT	histamin-N-methyltransferáza
IEL	intraepiteliální lymfocyty
Ig	imunoglobulin
IL 15	interleukin 15
PCR	polymerázová řetězová reakce
tTG	tkáňová transglutamináza
tTG IgA	antitkáňová-transglutaminázová protilátka ve formě IgA protilátky
WHO	Světová zdravotnická organizace