

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



Neceliakální glutenová senzitivita

Diplomová práce

Bc. Ladislav Žatečka

Výživa a potraviny

Ing. Monika Sabolová Ph.D.

© 2019 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci "Neceliakální glutenová senzitivita" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne _____

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval doktorce Sabolové, za podporu a pomoc při tvorbě práce a její cenné rady, paní doktorce Hoffmanové za přispění při designování studie a paní docentce Kouřimské za pomoc a technickou podporu. Také mojí manželce za asistenci při dvojitém zaslepení studie během expozičních týdnů a provedení korektury. Nakonec bych rád poděkoval všem dobrovolníkům, kteří se zúčastnili této observační klinické studie.

Neceliakální glutenová senzitivita

Souhrn

Neceliakální glutenová senzitivita se v poslední době stala často diskutovaným tématem mezi odbornou veřejností, a i přes řadu provedených studií zatím stále není jasné jaká je její přesná příčina a mechanismus vzniku.

Tato práce se v teoretické části věnuje aktuálním studiím, které popisují možné příčiny tohoto syndromu a také potenciální mechanismy jejího vzniku. Dále se práce věnuje vlivu lepku na propustnost tenkého střeva a jeho interakci s mikrobiomem. V závěru teoretické části je zmíněna prevalence syndromu a jeho střevní i mimostřevní příznaky, na jejichž základě je prováděna diagnostika dle uvedeného diagnostického protokolu. Konec teoretické části se věnuje způsobu léčby pomocí bezlepkové diety a diety s nízkým obsahem lehce zkvasitelných sacharidů.

Cílem práce bylo sledovat vliv konzumace lepku a lehce zkvasitelných sacharidů na intenzitu negativních příznaků a také případnou změnu antropometrických parametrů a krevního tlaku. To bylo zkoumáno pomocí observační klinické studie, která se skládala ze dvou fází. První fáze zahrnovala dietu s obsahem lepku, bezlepkovou dietu a také dvojité zaslepené expoziční týdny pro ověření správnosti výsledků, a druhá fáze zahrnovala dietu s nízkým obsahem lehce zkvasitelných sacharidů následovanou expozičním testem. Intenzita negativních příznaků byla hodnocena subjektivně každým dobrovolníkem pomocí vizuální analogové škály. Navíc byly pravidelně měřeny antropometrické parametry a krevní tlak všech dobrovolníků.

Z výsledků observační klinické studie vyplynulo, že lepek ani lehce zkvasitelné sacharidy neměly významný vliv na intenzitu negativních příznaků u námi sledovaných dobrovolníků. Ačkoliv v případě bezlepkové diety byl prokázán pozitivní vliv na intenzitu příznaků, tak tento vliv nebyl nijak potvrzen při dvojité zaslepeném expozičním testu. Intenzita negativních příznaků byla hodnocena subjektivně pomocí vizuální analogové škály. Výsledky studie také ukázaly, že v důsledku konzumace bezlepkové diety a diety s nízkým obsahem lehce zkvasitelných sacharidů nedošlo k významným změnám antropometrických parametrů a krevního tlaku.

Klíčová slova: Neceliakální glutenová senzitivita, lepek, bezlepková dieta, FODMAPs, vizuální analogová škála

Non-celiac gluten sensitivity

Summary

Non-celiac gluten sensitivity has recently become a frequently-discussed topic among the scientist, and despite a number of studies, it is still unclear what is the exact cause and mechanism of its origin.

In the theoretical part, this thesis focuses on current studies that describe the possible cause of this syndrome as well as potential mechanisms of its origin. Furthermore, the work deals with the influence of gluten on the permeability of the small intestine and its interaction with the microbiom. At the conclusion of the theoretical part is also mentioned the prevalence of the syndrome and its intestinal and the extra-intestinal symptoms that are used for diagnosis, according to the mentioned diagnostic protocol. The end of the theoretical part deals with the method of treatment with gluten-free diet and diet with a small amount of easily fermentable carbohydrates.

The aim of the study was to investigate the effect of gluten consumption and easily fermentable carbohydrates on the intensity of negative symptoms as well as the possible change in anthropometric parameters and blood pressure. This was investigated using an observational clinical study consisting of two phases. The first phase included a gluten-containing diet and a gluten-free diet, as well as double-blind exposure weeks to check the legality of the results, and the second phase included a diet with a small amount of easily fermentable carbohydrates followed by an exposure test. The intensity of the negative symptoms was subjectively assessed by each volunteer using a visual analogue scale. In addition, anthropometric parameters and blood pressure of all volunteers were regularly measured.

The results of the observational clinical study showed that neither gluten nor easily fermentable carbohydrates had a significant effect on the intensity of negative symptoms in our volunteers. Although a positive effect on symptom intensity has been shown in the case of gluten-free diet, this effect is not confirmed in a double-blind placebo challenge test. The intensity of the negative symptoms was assessed subjectively using a visual analogue scale. The results of the study also showed that there was no significant change in anthropometric parameters and blood pressure due to the consumption of a gluten-free diet and a diet with a low content of easily fermentable carbohydrates.

Keywords: Non-celiac gluten sensitivity, gluten, gluten-free diet, FODMAPs, visual analogue scale

Obsah

1 Úvod	8
2 Vědecké hypotézy a cíle práce	9
3 Literární rešerše.....	10
3.1 Lepek a potraviny obsahující lepek	10
3.2 Onemocnění související s lepkem.....	11
3.3 Autoimunitní onemocnění.....	11
3.3.1 Celiakie.....	11
3.3.2 Glutenová ataxie	12
3.3.3 Duhringova herpetiformní dermatitida.....	12
3.4 Alergie.....	12
3.5 Neceliakální glutenová senzitivita.....	12
3.5.1 Historie	13
3.5.2 Příčina.....	13
3.5.3 Patogeneze	14
3.5.4 Vliv lepku na propustnost tenkého střeva	20
3.5.5 Interakce s mikrobiomem	20
3.5.6 Výskyt v populaci	21
3.5.7 Příznaky.....	21
3.5.8 Diagnostika	23
3.5.9 Léčba	24
4 Materiály a metody	30
4.1 Profil dobrovolníků	30
4.2 Design studie.....	30
4.2.1 Hodnocení vlivu dietních opatření	33
4.2.2 Subjektivní hodnocení.....	33
4.2.3 Antropometrické a fyzikální vyšetření.....	34
4.3 Statistická analýza.....	34
5 Výsledky	36
5.1 Vliv konzumace lepku na intenzitu příznaků.....	36
5.1.1 Vyhodnocení vlivu bezlepkové diety na intenzitu příznaků	36
5.1.2 Vyhodnocení expozičního testu s obsahem lepku	37
5.2 Vliv konzumace lepku na antropometrické parametry a krevní tlak	38
5.2.1 Vyhodnocení změn po konzumaci lepku	38
5.2.2 Vyhodnocení změn po bezlepkové dietě.....	40
5.3 Vliv konzumace FODMAPs na intenzitu příznaků	40
5.4 Vliv konzumace FODMAPs na antropometrické parametry a krevní tlak... 41	41

5.4.1	Vyhodnocení změn po dietě s nízkým obsahem FODMAPs	41
5.4.2	Vyhodnocení změn po expozičním týdnu	43
5.5	Data dredging pro hodnocení změn.....	43
5.6	Vyhodnocení rozdílného vlivu eliminačních diet	43
5.7	Shrnutí výsledků.....	45
6	Diskuze	46
6.1	Vliv konzumace lepku na intenzitu gastrointestinálních obtíží.....	46
6.2	Vliv konzumace FODMAPs na intenzitu gastrointestinálních potíží.....	47
6.3	Vliv konzumace lepku na antropometrické parametry a krevní tlak	47
6.4	Vliv FODMAPs na antropometrické parametry a krevní tlak.....	48
6.5	Limitace studie	48
6.5.1	Měření antropometrických parametrů.....	48
6.5.2	Počet dobrovolníků	48
6.5.3	Postup studie	49
6.5.4	Množství lepku.....	49
6.5.5	Vlastní příprava jídel.....	49
6.6	Návrh na změny ve studii.....	49
6.7	Přínos studie	52
7	Závěr	53
8	Literatura.....	54
9	Seznam použitých zkratk.....	62
10	Samostatné přílohy	I

1 Úvod

V současné době je lepek a s ním spojená neceliakální glutenová senzitivita stále více diskutovaným tématem. To je rozhodně změna k lepšímu, protože ještě před pár lety nebyl tento syndrom často odbornou veřejností přijímán. Její existence byla často popírána na různých konferencích pro nedostatek důkazů. Zájem o tento syndrom se pravděpodobně zvýšil mimo jiné rovněž kvůli velkému zpopularizování bezlepkové diety různými světovými osobnostmi, ať už ve sportu nebo v šoubyznysu. Bezlepková dieta je totiž primárně léčebná dieta pro pacienty, kteří trpí onemocněními spojenými s lepkem, jako je například celiakie. Její zpopularizování však vedlo k tomu, že se bezlepková dieta začala označovat jako jedna z nejlepších možných cest k lepšímu zdraví, výkonu či postavě. Častým argumentem, proč lepek začal být problém zejména v posledních letech je jeho zvýšená konzumace v průmyslových zemích.

Je pravdou, že konzumace lepku za poslední desetiletí stoupla, a to díky vysoké konzumaci pečiva z pšeničné mouky, ale také kvůli jeho přidávání do potravin ať již v čisté formě nebo například jako součást modifikovaného škrobu. Na základě tohoto růstu spotřeby se někteří odborníci domnívají, že to může mít vliv na větší rozvoj onemocnění spojených s lepkem nebo právě neceliakální glutenové senzitivity. To ale prozatím nebylo studii potvrzeno.

Přestože existence NCGS je již přijímána odbornou veřejností jako syndrom, tak stále není jasný mechanismus jejího vzniku ani přesná příčina. Mezi možné příčiny je řazena například konzumace lepku, lehce zkvasitelných sacharidů nebo také inhibitorů amylázy a trypsinu.

To je důvod, proč má tato práce formu observační klinické studie, která zahrnuje dvě fáze a dva týdny dvojité zaslepených expozičních testů. V rámci těchto fází byl testován vliv lepku a lehce zkvasitelných sacharidů na intenzitu negativních příznaků u dobrovolníků, kteří mají příznaky shodné s neceliakální glutenovou senzitivou a byla u nich vyloučena alergie na pšenici a celiakii.

Díky výsledkům studie by mělo být možné stanovit, jestli má větší vliv na intenzitu negativních příznaků lepek, nebo lehce zkvasitelné sacharidy, nebo se jedná o imaginární syndrom, jak je označován některými autory. Také se tato práce věnovala vlivu bezlepkové diety a diety s nízkým obsahem lehce zkvasitelných sacharidů na antropometrické parametry a krevní tlak. Důvodem pro měření antropometrických parametrů byla snaha zjistit, zda dojde k jejich změnám po vyloučení některé složky (lepku, lehce zkvasitelných sacharidů) z potravy i přes nulovou restrikcí v množství konzumovaných potravin.

2 Vědecké hypotézy a cíle práce

Hypotéza 1: Konzumace potravin s obsahem lepku bude působit gastrointestinální potíže u statisticky významné části souboru dobrovolníků.

Hypotéza 2: Dočasná eliminace lepku z jídelníčku povede u sledované skupiny dobrovolníků ke snížení gastrointestinálních obtíží a zlepšení antropometrických parametrů a krevního tlaku.

Hypotéza 3: Dočasná eliminace FODMAPs (fermentovatelné oligosacharidy, disacharidy, monosacharidy a polyoly) z jídelníčku nepovede k výrazným změnám gastrointestinálních obtíží ani antropometrických parametrů a krevního tlaku u skupiny dobrovolníků.

Hypotéza 4: Konzumace FODMAPs zapříčiní podobně jako lepek nepříznivé gastrointestinální potíže, ale u statisticky nevýznamného počtu dobrovolníků v naší skupině dobrovolníků.

Cíle práce:

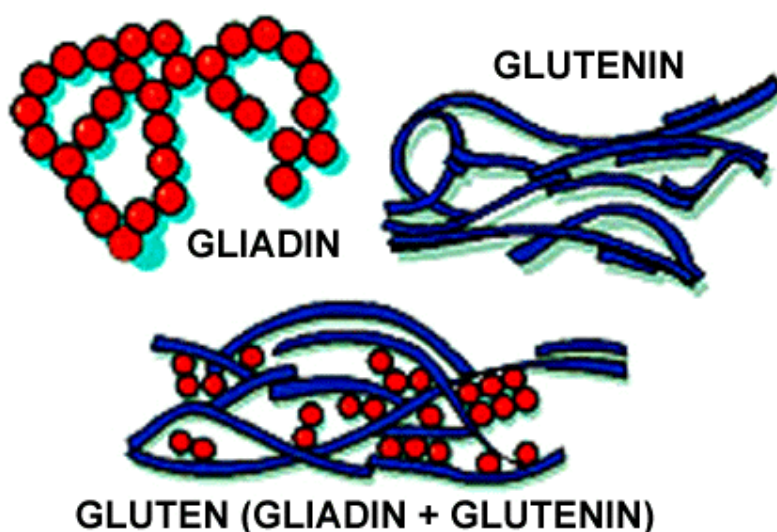
Cílem teoretické části práce bylo shrnout teoretická východiska u onemocnění vyvolaných lepkem s důrazem na neceliakální glutenovou senzitivitu a faktory, které se mohou podílet na jejím vzniku.

Cílem praktické části bylo sledovat příznaky neceliakální glutenové senzitivity v rámci observační klinické studie, která byla rozdělena do dvou navazujících fází.

3 Literární rešerše

3.1 Lepek a potraviny obsahující lepek

Lepek (gluten) je bílkovina složená ze dvou složek, kterými jsou gluteliny a prolaminy. Gluteliny jsou rozpustné ve vodě a jsou odpovědné za pružnost lepku. Prolaminy jsou rozpustné v alkoholu a díky nim má lepek specifickou tažnost. Struktura lepku je znázorněna na obrázku 1 (Kadlec et al. 2012). Lepek se nachází v endospermu semen spolu se škrobem a jeho množství určuje kvalitu mouky. S rostoucí koncentrací lepku roste i kvalita mouky, která se určuje tzv. Gluten indexem (Kohoutková 2014).



Obrázek 1: Struktura lepku

Zdroj: <https://breadscience.weebly.com/gluten-structure.html>

Každá obilovina má specifický typ prolaminu. V pšenici můžeme nalézt gliadin, který je nejproblémovějším prolaminem z hlediska onemocnění souvisejících s lepkem. Gliadin obsahuje velké množství glutaminu a prolinu (Velíšek & Hajšlová 2009). Další prolaminy jsou také v žitu a to sekalín, v ječmeni hordein a v ovsu avenin. Tyto bílkoviny mají velice specifický typ struktury, kterou ve střevech nedokážeme zcela dokonale rozložit na jednotlivé aminokyseliny. To může u disponovaných jedinců vyústit v onemocnění, které je označováno jako celiakie (Bass 2013).

Z předchozího odstavce vyplývá, že lepek obsahují obiloviny jako pšenice, ječmen, žito a oves a stejně tak i starší odrůdy pšenice jako špalda, jednozrnka a kamut. Mezi obiloviny (resp. pseudoobiloviny), které lepek neobsahují, a jsou tedy vhodné pro osoby trpící celiakií, patří například kukuřice, rýže, pohanka, amarant a merlík čilský (quinoa). Lepek se tedy běžně vyskytuje v potravinách, které jsou vyrobeny z nějakých z výše zmíněných obilovin. Můžeme ho tedy najít v běžném a trvanlivém pečivu, cukrářských výrobcích, knedlicích a kaších. Lepek

může být obsažen také v některých pokrmech nebo potravinách, kde byla jako surovina použita obilovina obsahující lepek. Je pak potřeba myslet na to, že může být přítomen například v polévkách, řízcích, uzeninách, jogurtech, zmrzlinách, kečupech, pudinku, různých omáčkách, směsích koření či dokonce v pivu. Lepek, který se nachází v těchto potravinách, je označován jako skrytý lepek, protože ho v nich obvykle neočekáváme (Vernerová & Kohout 2015). Lepek však ani v těchto potravinách není skutečně skrytý, protože jeho přítomnost musí být uvedena na obalu potravin i jídelním lístku restaurací.

3.2 Onemocnění související s lepkem

Lepek a další bílkoviny obilovin jsou spojené s řadou onemocnění. Tyto onemocnění vznikají rozdílnými mechanismy, které by se daly rozdělit do tří skupin. První skupinou jsou onemocnění autoimunitní, kam řadíme zmíněnou celiakii, dále sem patří také glutenová ataxie a Duhringova herpetiformní dermatitida. Druhou skupinou jsou alergické reakce, které vznikají v důsledku alergie na pšenici. Třetí skupinou jsou neautoimunitní, nealergická onemocnění, kam se řadí neceliakální glutenová senzitivita (NCGS) (Gabrovská et al. 2015; Larretxi et al. 2017). Poslední zmíněná skupina byla ještě donedávna odmítána odbornou veřejností pro nedostatek vědeckých důkazů. Dokonce i dnes pořád neznáme přesný mechanismus vzniku NCGS. Příznaky NCGS se často podobají příznakům celiakie, ačkoliv nedochází ke stejným patofyziologickým procesům na úrovni tenkého střeva. Obdobně se může zaměnit za alergii na pšenici, a z toho důvodu je nutné jako první diagnosticky vyloučit přítomnost těchto onemocnění (Hill et al. 2016).

3.3 Autoimunitní onemocnění

Mechanismus vzniku těchto onemocnění spočívá v tvorbě protilátek, nebo zprostředkování buněčné odpovědi proti buňkám vlastního těla jako reakci na přítomnost specifického antigenu. Taková reakce se rozvíjí u geneticky predisponovaných jedinců, nicméně genetická predispozice nutně nemusí znamenat, že k takové reakci bude docházet. Proti těmto onemocněním je účinná pouze striktní a celoživotní bezlepková dieta (GFD = gluten free diet) (Gabrovská et al. 2015).

3.3.1 Celiakie

Celiakie (CD = celiac disease) je chronický zánětlivý stav střev, který je způsoben konzumací potravin obsahujících lepek (Green et al. 2016). Konzumace lepku vede ke vzniku lézí střevního epitelu, uvolnění cytokinů a aktivaci lymfocytů, které spustí prozánětlivé děje. Lepek z potravy totiž není ve střevě zcela rozštěpen, a proto mohou jeho fragmenty u jedinců s celiakií působit negativně na epitel tenkého střeva. Tyto fragmenty, které tělo rozpoznává jako antigeny, se vážou na geneticky determinované struktury HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Tuto genetickou predispozici má kolem 40 % populace (Nijhawan & Goyal 2015). V České republice je tento předpoklad stejný, ze studií vyplývá, že zhruba 15 % jedinců bez CD má rizikový gen HLA-DQ8 a 25 % jedinců bez CD má rizikový gen HLA-DQ2. U pacientů s celiakií mělo genetickou predispozici HLA-DQ2 85 % pacientů, zatímco HLA-DQ8 pouze 12 % pacientů s celiakií (Wroblowa et al. 2014). Avšak tato genetická predispozice nemusí

nutně znamenat vznik onemocnění, protože se hojně vyskytuje i u celiakie bez klinických projevů. Mezi klinické příznaky celiakie patří průjem, úbytek hmotnosti, bolesti v oblasti břicha a nadýmání (Kasper 2015), vyskytují se ale i formy asymptomatické (bez příznaků) nebo s atypickými příznaky.

3.3.2 Glutenová ataxie

Toto onemocnění je způsobeno napadením buněk mozkové tkáně protilátkami, které se tvoří v reakci na přítomnost antigenu lepku. Při glutenové ataxii dochází k porušení centra koordinace pohybů v mozku, konkrétně v mozečku. Příznaky u pacientů mají podobu například zhoršené chůze (Gabrovská et al. 2015). U osob s tímto onemocněním jsou přítomny stejné protilátky jako u celiaků a může u nich být také zároveň přítomná celiakie (Hoffmanová & Sánchez 2015).

3.3.3 Duhringova herpetiformní dermatitida

U Duhringovi herpetiformní dermatitidy se jedná autoimunitní onemocnění spojené s lepkem, u kterého jsou typické kožní příznaky. Mezi tyto příznaky patří zejména puchýře na kůži. Oproti celiakii, zde nedochází k plošnému postižení sliznice tenkého střeva, ale pouze k tzv. ostrůvkovitému postižení. V určitých případech mohou být pacientovi předepsány léky pro zlepšení kožních příznaků, zejména pro omezení tvorby puchýřků např. dapson či sulfapyridin (Gabrovská et al. 2015).

3.4 Alergie

Pšeničná mouka je jeden z 8 nejčastějších potravinových alergenů. Při alergii na lepek se jedná o přehnanou reakci imunitního systému na bílkoviny pšenice (případně žita), která zahrnuje aktivaci signálních buněk. Imunitní odpověď může být zprostředkována IgE (imunoglobulin E), nebo non-IgE mechanismy. Za IgE-mediovanou alergickou reakcí stojí převážně omega-gliadiny a gluteniny (Fuchs 2016). K alergické reakci může dojít po požití lepku, při jeho prostupu pokožkou nebo dýchacími cestami. Pokud jsou zasaženy dýchací cesty, mluvíme o takzvaném pekařském astmatu (Hill et al. 2016).

V případě potravinové alergie se mohou objevit příznaky gastrointestinální (bolesti břicha, nadýmání, zvracení nebo průjmy), ale i kožní a respirační. Také může docházet k reakcím celkovým, které zahrnují i anafylaktický šok spojený s fyzickou námahou (Gabrovská et al. 2015; Fuchs 2016).

3.5 Neceliakální glutenová senzitivita

Jde o nový syndrom glutenové intolerance. Objevují se při něm střevní i mimostřevní příznaky v důsledku konzumace potravin obsahujících lepek, přestože osoby s tímto syndromem netrpí alergií na pšenici (WA = wheat allergy) ani CD (Sapone et al. 2010; Biesiekierski et al. 2011).

V literatuře se vyskytují označení jako glutenová senzitivita (GS), glutenová hypersenzitivita a neceliakální glutenová intolerance (Biesiekierski et al. 2011; di Sabatino & Corazza 2012; Pietzak & Kerner Jr. 2012; Sapone et al. 2012; Ludvigsson et al. 2013). V současné době je oficiálně uznán název neceliakální glutenová senzitivita (NCGS) (Catassi et al. 2013), ten je ale stále tématem diskuze, protože nebyl identifikován přesný spouštěč tohoto syndromu. Má se za to, že jeho negativní příznaky mohou vznikat i v důsledku konzumace jiných složek, které jsou obsaženy v potravinách obsahujících lepek, jako jsou například inhibitory amylázy a trypsinu (ATIs) (Junker et al. 2012).

3.5.1 Historie

První zmínky o NCGS můžeme nalézt před téměř 40 lety. V té době Cooper et al. (1980) sledovali první pacienty s příznaky tohoto syndromu. Po této studii se objevilo velké množství osob s příznaky NCGS, zejména mezi dospělými. U těchto osob pomohlo k eliminaci příznaků zařazení striktní bezlepkové diety, ačkoliv u nich nebyla diagnostikována CD ani WA (Cooper et al. 1980). Studie Coopera a jeho spolupracovníků navázala na první náznak o existenci NCGS, který byl zmíněn ve studii v roce 1978 v práci Ellis & Linaker, ve které byly zkoumány negativní příznaky odpovídající NCGS u osob bez CD a WA. Pak se NCGS pravděpodobně kvůli nedostatečné definici a společným příznakům se syndromem dráždivého tračníku (IBS = irritable bowel syndrome) přestala asi na 20 let věnovat pozornost (Holmes 2013).

Až v roce 2000 bylo v jedné studii sledováno 93 dospělých, kteří měli příznaky spojené s NCGS. Přestože u nich nebyla diagnostikována CD ani WA, tak se jejich stav při zařazení GFD zlepšil. To vedlo k obnovení zájmu o NCGS (K. Kaukinen et al. 2002). Nicméně nedostatek dat přetrvával až do roku 2007, kdy v Německu popsali skupinu pacientů, kterým byl diagnostikován IBS. Při aplikaci GFD se zlepšil zdravotní stav těchto pacientů a toto zlepšení bylo ale významné pouze u pacientů HLA-DQ2 pozitivních, kteří produkovali IgG protilátky proti tkáňové transglutináze a gliadinu. Z toho vyplývá, že u pacientů s IBS, kteří mají rizikovou genetickou mutaci HLA-DQ2 a je u nich zvýšená produkce IgG protilátek, může docházet ke zlepšení příznaků po zařazení GFD (Wahnschaffe et al. 2007).

V roce 2011 proběhlo první zasedání expertů kvůli NCGS, které ji označilo jako glutenovou senzitivitu (GS) (Sapone et al. 2012). Později vytvořila skupina šestnácti expertů novou definici, která je známá jako „the Oslo Definition“. Tito experti navrhli, aby byl tento syndrom nazýván jako NCGS, čímž se stal snadno odlišitelný od celiakie (CD) (Ludvigsson et al. 2013). Při druhém zasedání panelu expertů, který se konal v Mnichově v roce 2012, bylo rozhodnuto, že oficiální název pro tento syndrom bude NCGS, aby nemohlo dojít k záměně s CD (Catassi et al. 2013) a v roce 2015 v Salernu proběhlo zatím poslední zasedání panelu expertů, kteří vytvořili kritéria pro diagnózu NCGS (Catassi et al. 2015).

3.5.2 Příčina

Doposud není přesně známá příčina vzniku NCGS, ale existuje řada hypotéz. Jedna z možností vzniku NCGS je zvýšená vrozená imunitní odpověď a diskutovaný je také vliv ATIs (Junker et al. 2012).

Možný vliv je také připisován střevní dysbióze, kdy je střevo kolonizováno převážně bakteriemi, které nejsou pro naše zdraví prospěšné (Daulatzai 2015). Potenciální příčinou také může být narušená funkce střevní sliznice. K tomu dochází z důvodu protilátkové reaktivity vůči mikrobiálním antigenům například v důsledku dysbiózy, která vyvolává systémovou imunitní reakci, což může narušit integritu epiteliální bariéry střeva (Uhde et al. 2016).

Jednou z často diskutovaných příčin je také přítomnost fermentovatelných oligosacharidů, disacharidů, monosacharidů a polyolů (FODMAPs) v potravinách, které mohou způsobit roztažení střevního lumen, díky jejich malé velikosti a rychlé fermentovatelnosti (Gibson & Shepherd 2012).

V určitých studiích byl také zmíněn vliv placebo v souvislosti se střevními obtížemi (Shah & Pimentel 2014). Efekt placebo a noceba byl prokázán různými zkouškami při dvojitě zaslepených studiích, ve kterých si dobrovolníci sami diagnostikovali různé potravinové intolerance, které u nich nebyly diagnosticky prokázány (Godlee 2012).

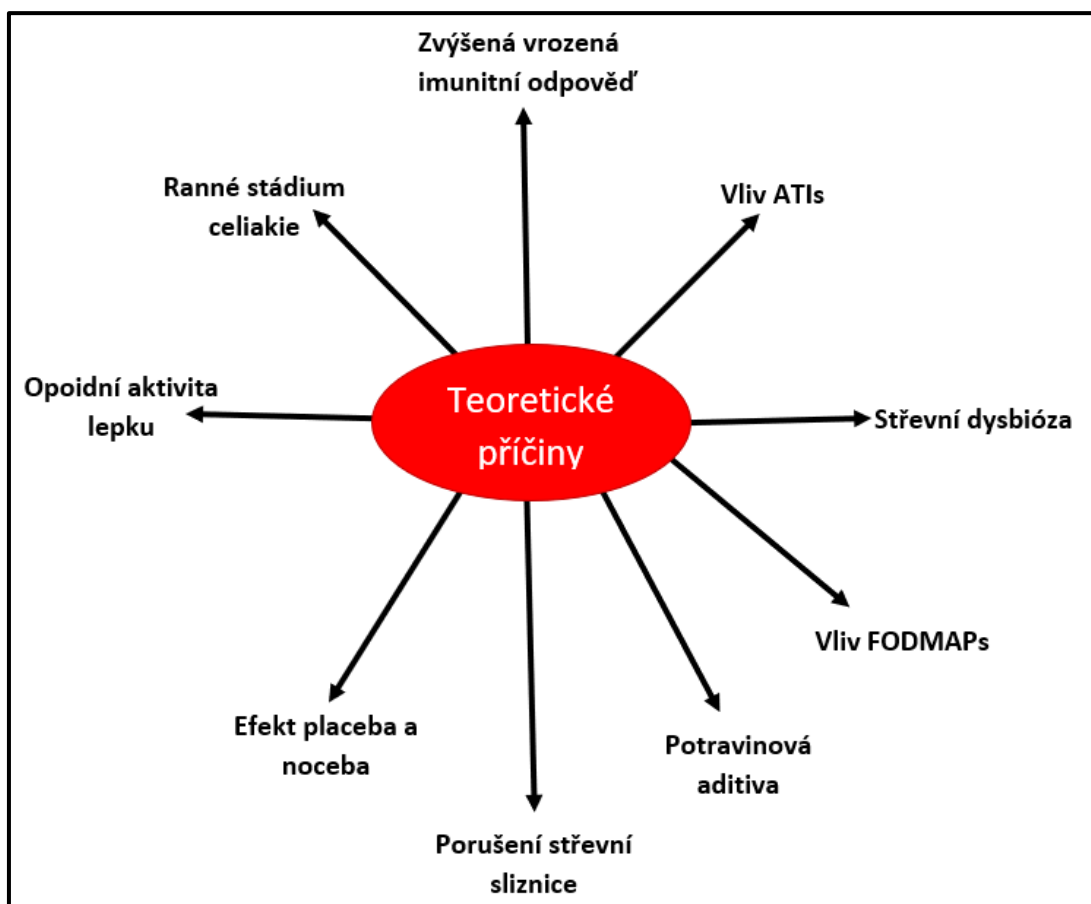
Některé studie také poukazují na možnost vlivu opioidní aktivity lepku, která je spojena s neuropsychiatrickými poruchami (Ludvigsson et al. 2013). Tato myšlenka souvisí zejména s mimostřevními příznaky NCGS, jako je bolest hlavy (Volta et al. 2014).

Částečně jsou negativní příznaky připisovány potravním aditivům, která mohou způsobit zánět na úrovni střeva (Gibson et Shepherd, 2012).

Přestože u pacientů z CD probíhají odlišné patofyziologické procesy než u NCGS, tak nemůžeme zcela vyloučit rozvinutí CD u pacientů s NCGS. Jinými slovy se tedy může v některých případech jednat o rané stádium CD (Not et al. 2011; Volta et al. 2013).

3.5.3 Patogeneze

V současné době neexistuje přesně popsáný mechanismus, který vede ke vzniku příznaků NCGS. Z toho důvodu jsou zde popsány pouze mechanismy výše zmíněných teoretických příčin, které by mohly být hlavním či vedlejším činitelem negativních příznaků u osob s NCGS. Přehled těchto příčin je znázorněn na obrázku 2



Obrázek 2: Potenciální příčiny NCGS (Henggeler et al. 2017)

3.5.3.1 Zvýšená vrozená imunitní reakce

3.5.3.1.1 Typy imunitních reakcí

Nespecifická imunita, která je označována také jako vrozená či přirozená je zodpovědná za přirozenou pohotovou odezvu organismu na přítomnost cizorodých látek, organismů a jiné mechanické nebo chemické podráždění. Název nespecifická vyplývá z toho, že nedochází k rozeznávání konkrétního antigenu. Její hlavní složky jsou bílkoviny krevního séra nazývané komplement a dále zejména fagocytující buňky, které jsou schopné pohlcovat výše zmíněné organismy a látky (Trojan 2003; Beutler 2009; Hořejší 2013).

Specifická imunita je tvořena lymfocyty, které mají za úkol rozpoznat antigen a na základě toho vytvořit příslušnou protilátku. Z hlediska tkání lidského organismu je antigen po chemické stránce nejčastěji velká bílkovinná molekula, nebo složitý polysacharid cizorodé povahy (Trojan 2003; Hořejší 2013). Specifická imunitní odpověď je přítomná u pacientů s CD, u kterých dochází k tvorbě protilátek po expozici lepku (Sapone et al. 2011)

Spojovací most mezi specifickou a nespecifickou imunitou tvoří tzv. dendrické buňky. V souvislosti s těmito buňkami existuje hypotéza, že lepek a jemu příbuzné peptidy mohou spustit imunitní reakce. To může následně mít negativní vliv na propustnost tenkého střeva (Sapone et al. 2011).

3.5.3.2 Vliv ATIs

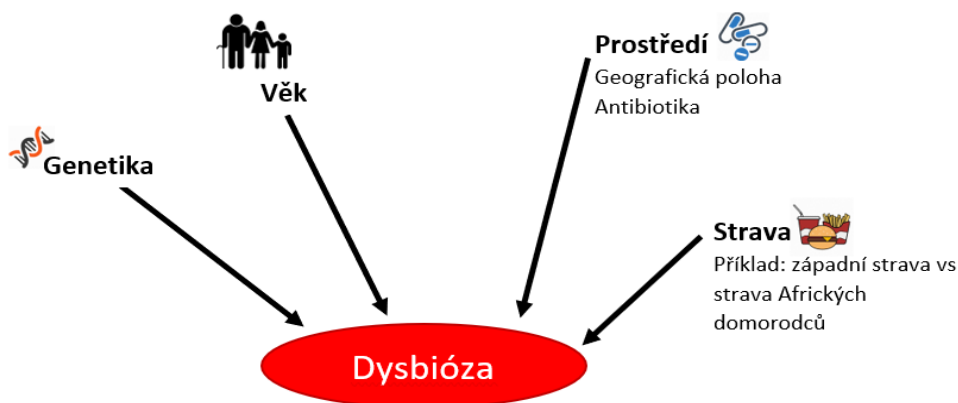
ATIs patří do rodiny homologních bílkovin o nízké molekulové hmotnosti. Vyskytují se v řadě rostlin, kde inhibují enzymy parazitů napadajících rostliny. Také se zapojují do regulačních procesů při zrání zrna a tvorby zásobních sacharidů (Junker et al. 2012).

Jejich průměrné množství v pšeničné bílkovině je kolem 2 až 4 % (Dupont et al. 2011). V průměru se skládají ze 120 až 150 aminokyselin a je u nich vysoce kompaktní sekundární struktura, která obsahuje 5 intramolekulárních disulfidických vazeb. To dává ATIs vyšší odolnost proti proteolytickému štěpení střevními proteázami (Junker et al. 2012). Následně tak mohou být ATIs v těle zodpovědné za zvýšenou sekreci prozánětlivých cytokinů u pacientů s i bez celiakie (Schuppan et al. 2015). ATIs také stimulují reakce nespecifické imunity zprostředkovanou fagocytozujícími buňkami (Beutler 2009; Junker et al. 2012).

Dříve byli ATIs specifikováni jako alergeny u pekařského astmatu a při zvýšené střevní citlivosti na pšenici. Toto vedlo k vyslovení předpokladu, že ATIs mohou být spouštěčem i dalších zdravotních problémů, a to zejména střevních i mimostřevních zánětů, včetně NCGS (Junker et al. 2012). Uvádí se, že efekt ATIs je ale silně závislý na dávce a při redukcii příjmu ATIs se o více než 90 % může výrazně snížit jejich vliv na vznik zánětlivých onemocnění. Takového snížení lze docílit při vyřazení potravin s obsahem lepku (Schuppan et al. 2015).

3.5.3.3 Střevní dysbióza

Výzkumy z posledních let poukázaly na to, že změny střevní mikrobioty (tzv. dysbioza) mohou ovlivnit fyziologii zvířat i lidí (Foster & McVey Neufeld 2013). Dysbióza byla následně označena jako hnací motor při rozvoji různých onemocnění a porušení homeostázy organismu (Daulatzai 2015). Z toho důvodů se vědci věnují také zkoumání faktorů, které by mohly mít vliv na vznik dysbiózy. Tyto faktory jsou shrnuty na obrázku 3 (Rosser & Mauri 2016).



Obrázek 3: Potenciální příčiny dysbiózy (Rosser & Mauri 2016)

Právě se střevní dysbiózou je spojena řada hypotéz o vzniku NCGS, které jsou uvedeny níže. Například se uvádí spojení s poškozením střevní sliznice vlivem systémové imunitní

reakce, a to specifické i nespecifické imunity. Poškození střevní sliznice může vést k přesunu bakterií ze střeva do tělního oběhu přes epiteliální vrstvu sliznice střeva (Estes et al. 2010).

Střevní dysbióza může být také odpovědná za mimostřevní příznaky NCGS. Možným mechanismem může být zvýšení zánětlivosti střeva, která vede ke zvýšené střevní propustnosti a ta může v konečném důsledku vyústit až v zánět na úrovni nervové soustavy. Proto se předpokládá, že střevní dysbióza může mít vliv na vznik psychiatrických poruch a roztroušené sklerózy (Collins et al. 2012).

Existují hypotézy, že změny ve střevní mikrobiotě, které jsou sledovány u IBS a NCGS mohou působit i jiné složky pšenice než lepek jako jsou výše zmiňované ATIs a FODMAPs, případně k nim mohou vést i radikální změny v jídelníčku (Simreñ et al. 2013). Změny v mikrobiotě mohou být také způsobeny zařazením GFD u celiaků (Sanz et al. 2011).

V současné době je možné pozitivně ovlivnit složení střevní mikrobioty také pomocí probiotických a prebiotických přípravků, které mohou pomoci při znovu nastolení homeostázi (Daulatzai 2015). Probiotické přípravky jsou doplňky, které obsahují probiotické kmeny, a to v takové formě, která jim umožní přežít průchod trávicím traktem až do tlustého střeva. Prebiotické přípravky obsahují fermentovatelné sacharidy, které slouží jako potrava pro tyto probiotické bakterie. Jejich kombinací vzniknou produkty, které jsou nazývány synbiotika (Schrezenmeir & Vrese 2001).

3.5.3.4 Porušení střevní sliznice

Uvažuje se, že lepek může být odpovědný za malabsorpci některých mikronutrientů (např. vápníku, železa), což může vést k jejich deficitu (Morant 2011). Studie *in vitro* prokázaly, že lepek může působit změny morfologie střevních buněk a motility střeva (Roncoroni et al. 2013). Při porovnání pacientů s CD a NCGS se zjistilo, že u pacientů s NCGS byla funkce střevní sliznice v normálu oproti pacientům s CD (Sapone et al. 2011).

Avšak Hollon et al. (2015) došli ve své studii k závěru, že po konzumaci lepku dojde vždy ke zvýšení střevní permeability u všech jedinců, bez ohledu na to, jestli mají CD nebo nikoliv. Ačkoliv k výraznějším změnám docházelo právě u pacientů s NCGS a CD oproti zdravým pacientům.

Poslední studie navíc ukazují, že ačkoliv nedochází k výraznému zvýšení protilátek u pacientů s NCGS v porovnání s celiaky, tak jsou tyto hodnoty mírně zvýšeny. Vědci, kteří provedli tuto studii, se domnívají, že to může být způsobeno právě porušením epiteliálních buněk střevní sliznice (Uhde et al. 2016).

3.5.3.5 Vliv FODMAPs

FODMAPs jsou snadno fermentovatelné a špatně vstřebatelné sacharidy s krátkým řetězcem, u nichž byl sledován vliv na roztažení střevního lumen. Mezi FODMAPs řadíme laktózu, fruktózu, fruktany, galaktany a polyoly, které můžeme najít ve většině potravin (Gibson & Shepherd 2012). Příkladem potravin, které obsahují FODMAPs pak mohou být jablka, hrušky, luštěniny, houby, pšenice, ječmen, žito, mléčné výrobky, některé ořechy a další potraviny (Vejmelka et al. b.r.; Biesiekierski et al. 2011).

Schopnost těchto sacharidů způsobovat střevní obtíže, souvisí s roztahováním lumenu střeva, které je dáno kombinací změny osmotického tlaku a produkcí plynu při jejich bakteriální fermentaci. Tyto obtíže totiž souvisí zejména se snadnou fermentovatelností FODMAPs bakteriemi, které přirozeně osídlují tenké a tlusté střevo (Gibson et al. 2015; Gibson & Shepherd 2012).

Mnoho obilnin obsahujících lepek je bohatých na fruktany, které mohou vyvolat problémy u pacientů s IBS. V případě, že tyto pacienti zařadí GFD, tak to může vést ke zlepšení symptomů, ale účinek bývá nesprávně připisován redukci lepku v jídelníčku (Biesiekierski et al. 2011; Gibson & Shepherd, 2012).

Ve studii van Gils et al. (2016) bylo zjištěno, že velká část pacientů s NCGS vykazovali negativní příznaky po konzumaci potravin s obsahem FODMAPs. I Halmos et al. (2014) ve své studii zjistili, že pokud byla aplikována dieta s nízkým obsahem FODMAPs, bylo pozorováno zlepšení intestinálních příznaků jako bolest břicha, nadýmání, plynatost a průjem u pacientů s NCGS. Dieta s nízkým obsahem FODMAPs obvykle zahrnuje potraviny jako například banán, mrkev, brambory, rýži, quinou, maso, vejce, tvrdé sýry atd. (Vejmelka et al. b.r.). Z toho lze usoudit, že za část příznaků přítomných u NCGS mohou být odpovědné právě FODMAPs, a nikoliv pouze lepek (Halmos et al. 2014; Gils et al. 2016).

Je nutné zmínit, že role FODMAPs u pacientů s NCGS byla některými studiemi zamítnuta, a to z toho důvodu, že FODMAPs sami o sobě mohou způsobit specifické intestinální příznaky (Gibson et al. 2015). Při studiích bylo také zjištěno, že FODMAPs mají pozitivní vliv na změny ve střevní mikrobiotě (Makharia et al. 2015).

3.5.3.6 Efekt placebo a noceba

Jak bylo zmíněno výše, tak některé studie prokázaly, že existuje vliv placebo a noceba u pacientů, kteří si sami diagnostikovali některou z potravinových intolerancí. Z velké části sem také spadají pacienti s NCGS. U těch může docházet k subjektivnímu vytvoření imaginárního syndromu, který se následně zlepší při vyřazení lepku (Godlee 2012). Tento subjektivní pocit může být také z velké části ovlivněn módními trendy, které se snaží označovat GFD jako dietu vhodnou pro zdravé stravování (di Sabatino & Corazza 2012). S ohledem na rozporuplnost a nedostatek kvalitních studií v této oblasti, patří NCGS stále mezi velmi kontroverzní témata (di Sabatino & Corazza 2012; Godlee 2012). V roce 2017 Lionetti et al. provedli metaanalýzu

celkem 11 studií (Biesiekierski et al. 2011, 2013; Carroccio et al. 2012; Picarelli et al. 2013; Brottveit et al. 2013; Zanini et al. 2015; Capannolo et al. 2015; Malekzadeh et al. 2015; Sabatino et al. 2015; Elli et al. 2016; Rosinach et al. 2016), které zahrnovaly od 18 do 920 pacientů. Zahrnuté studie se zaměřovaly převážně na pacienty s NCGS a pouze 3 z nich také na pacienty s IBS (Biesiekierski et al. 2011; Malekzadeh et al. 2015; Elli et al. 2016), kteří mají podobné příznaky, jako pacienti s NCGS. Tato metaanalýza zjistila, že ke zhoršení příznaků při opětovném podání lepku došlo pouze ve 32 % případů a při podání placeba u 28 % případů (Lionetti et al. 2017). Tyto výsledky jsou vyhodnoceny pouze z pěti studií, které zahrnovaly dvojitě zaslepený expoziční test. U studií, které byly prováděny podle Salerno Expert kritérií (Biesiekierski et al. 2011; Malekzadeh et al. 2015; Rosinach et al. 2016) došlo ke zhoršení příznaku ve 40 % případů po podání lepku (Lionetti et al. 2017). Diagnostický protokol dle Salerno kritérií (Catassi et al. 2015) je detailněji popsán v kapitole 3.5.8.

Někteří odborníci se také domnívají, že právě nocebo efekt by mohl vysvětlit zvyšující se prevalenci NCGS v populaci. V případě, že pacient věří v subjektivní intoleranci na určitou potravinu tak se u něj s velkou pravděpodobností objeví negativní příznaky (Biesiekierski et al. 2013). Avšak ve dvojitě zaslepených testech bylo prokázáno, že lepek na rozdíl od placeba opravdu spouští negativní příznaky u pacientů s NCGS (Carroccio et al. 2012; Biesiekierski et al. 2013; Sabatino et al. 2015; Zanini et al. 2015; Elli et al. 2016). Nicméně ke zhoršení příznaků došlo také vlivem placeba, jak bylo shrnuto ve výše zmíněné metaanalýze (Lionetti et al. 2017).

3.5.3.7 Opidní aktivita lepku

Relativně nedávno byla přítomnost NCGS u pacientů také spojena s rozvojem psychiatrických onemocnění jako je schizofrenie a deprese (Ludvigsson et al. 2013). Mechanismus, který by toto mohl způsobovat, je zvýšená propustnost střevní stěny, která vede k abnormálnímu vstřebávání peptidů lepku. Uvažuje se, že tyto peptidy by mohly projít skrz střevní stěnu do krevního řečiště a z něj do mozku, kde by mohly ovlivňovat endogenní opiatový systém a neurotransmisi (synaptický přenos) (Catassi et al. 2013).

3.5.3.8 Potravinová aditiva

Jsou i autoři (Gibson & Shepherd 2012), kteří se domnívají, že potravinová aditiva jako glutamát, benzoát, sulfáty a dusičnany, které jsou přidávány do potravin z nejrůznějších důvodů, mohou mít roli při vyvolání negativních příznaků, které jsou spojovány s NCGS, a také dalšími problémy spojenými se střevními záněty. Tuto hypotézu podporuje fakt, že zdravotní stav skupiny pacientů s NCGS se nezlepšil v případě, že konzumovali komerčně vyráběné bezlepkové potraviny, obsahující aditiva. To se změnilo ve chvíli, kdy byla zařazena dieta založená na přirozeně bezlepkových potravinách (Volta et al. 2013).

3.5.3.9 Rané stádium celiakie

Diagnóza CD je přímo definovaný standardizovaný proces, bohužel stále přetrvávají případy, kde nemoc není rozpoznána v důsledku selhání tohoto diagnostického postupu

(Picarelli et al. 2013). V takovém případě může pomoci biopsie tenkého střeva, která může poukázat na pacienta s NCGS, u kterého je riziko rozvoje CD (Not et al. 2011; Volta & Villanacci 2011). Biopsii může předcházet genetická analýza, která je schopna takové riziko vyvrátit nebo potvrdit.

3.5.4 Vliv lepku na propustnost tenkého střeva

Pokud střevo vystavíme lepku, tak dochází k porušení regulace zonulinu, který má za následek změny ve stěně střev, které vedou k jeho zvýšené propustnosti. V jedné studii se zaměřili na tyto změny a zjišťovali, co se ve střevech děje po konzumaci lepku s ohledem na propustnost střev a sekreci cytokyninů. Pro zkoumání těchto procesů užívali metody biopsie u čtyř skupin pacientů: pacienti s aktivní CD (ACD), pacienti, u kterých již odezněly příznaky CD (RCD), pacienti s NCGS (GSP) a neceliaci (NC) (Hollon et al. 2015).

Výsledky studie ukázaly, že u skupiny ACD byly větší změny v propustnosti střeva v porovnání se skupinami RCD a NC. Zajímavé je také zejména to, že nebyl zaznamenán žádný rozdíl v propustnosti střev mezi skupinami ACD a GSP, dále mezi skupinami RCD a NC (Hollon et al. 2015).

Ačkoliv ze studie vyplývá, že je u pacientů s NCGS častěji přítomná zvýšená propustnost střev, tak stále nemůžeme říct, že by to bylo z důvodu tohoto onemocnění. Proto, aby to bylo možné konstatovat s určitou jistotou, je nezbytné přesné stanovení markerů pro diagnózu NCGS a její přesnější definice (Hollon et al. 2015).

3.5.5 Interakce s mikrobiomem

Protože lepek se stal velice diskutovaným tématem, tak se vědci začali zajímat také o možný vliv lepku na složení střevního mikrobiomu. V Dánsku provedli randomizovanou kontrolní studii se zkříženým uspořádáním na 60-ti letých obyvatelích, kteří neměli žádné příznaky CD, WA ani NCGS. V rámci této studie proběhly dvě osmi-týdenní intervence, srovnávající stravu s nízkým obsahem lepku (2 g lepku denně) a vysokým obsahem lepku (18 g lepku denně). Tyto intervence byly od sebe odděleny tzv. wash-out periodou, která měla délku 6-ti týdnů. Wash-out perioda sloužila k vyloučení případných vlivů s předcházející fází studie nastavením neutrálního jídelníčku (12 g lepku denně). Při studii bylo zjištěno, že při porovnání diety s vysokým obsahem lepku a nízkým obsahem lepku došlo k mírným změnám ve střevní mikrobiotě. Zařazení diety s nízkým obsahem lepku vedlo u dobrovolníků ke snížení množství bakterií rodu *Bifidobacterium* (Hansen et al. 2018). Tyto výsledky se shodují se studií, která zkoumala vliv GFD po dobu 4 týdnů na 10-ti zdravých mladých lidech. Výsledek této studie ukázal také na snížení množství bakterií rodu *Bifidobacterium* (Palma et al. 2009). To samé potvrdily studie, které zkoumaly množství bakterií rodu *Bifidobacterium* u celiaků, kteří měli také snížené jejich množství (Collado et al. 2008; Ricciuti et al. 2009). Další studie z roku 2016 sledovala 21 zdravých dobrovolníků, kteří přešli z běžného stravování na striktní GFD po dobu 4 týdnů, podle výsledků byl u nich sledován významný nárůst u bakterií rodu *Clostridium* (Bonder et al. 2016). Změny v mikrobiomu se často týkaly rodů bakterií, které souvisí s fermentací škrobu (Hansen et al. 2018). Tyto studie se ale shodují na tom, že vliv GFD či

diety s obsahem lepku není tak významný jako například při změně běžného jídelníčku na veganský (Bonder et al. 2016).

3.5.6 Výskyt v populaci

Prevalence NCGS není zcela známa, ale odhaduje se, že její výskyt bude vyšší než u CD (Volta et al. 2014), která postihuje přibližně 1 % světové populace (Catassi et al. 2014). Tento odhad je silně variabilní a pohybuje se mezi 0,6 a 6 % (DiGiacomo et al. 2013; Sapone et al. 2012). Je pravděpodobné, že u 25 - 35% pacientů s IBS se ve skutečnosti jedná o NCGS (Carroccio et al. 2012). Současné studie ukazují, že NCGS je u dětí vzácná a většina případů je diagnostikována u dospělých a také starších dospělých (Volta & De Giorgio 2012; Catassi et al. 2013; Volta et al. 2013). NCGS je častější u osob, které mají blízké příbuzné, kteří trpí celiakií (Volta & De Giorgio 2012). Studie z roku 2016 ukázala, že NCGS se týká nejčastěji mladých žen ve městech (van Gils et al. 2016). V současnosti nejsou dostupné údaje o prevalenci NCGS v České republice.

Zajímavé je, že pouze okolo 50 % pacientů s NCGS má genetické predispozice HLA-DQ2 a HLA-DQ8, přičemž u pacientů s CD je to 95 %. Tato mutace se ale nachází také u více než 30% celosvětové populace (Sapone et al. 2012; Catassi et al. 2013). Nicméně údaje o výskytu v populaci se mohou částečně lišit na základě zdroje.

3.5.7 Příznaky

NCGS je multifaktoriální syndrom, který může působit problémy v různých tělesných systémech (Carroccio et al. 2012). Latence mezi konzumací lepku a výskytem příznaků je obvykle krátká a příznaky se obvykle objeví v průběhu několika hodin, někdy i dnů.

NCGS je charakteristická střevními a mimostřevními příznaky, které jsou spojené s konzumací potravin obsahujících lepek. Objevuje se u osob, které netrpí CD ani alergií na lepek (Sapone et al. 2010; Biesiekierski et al. 2011).

Střevní příznaky NCGS jsou podobné příznakům u syndromu dráždivého tračníku (IBS). Mezi časté příznaky patří nadýmání (meteorizmus) a bolesti břicha (Volta et al. 2014). Poslední klinické studie otevřely nový náhled na etiologii těchto příznaků a s ohledem na to je možné, že část pacientů, u kterých byl diagnostikován IBS mohou mít ve skutečnosti intoleranci na některou potravinu. Složky potravin, které jsou nejčastěji spojovány s těmito problémy, jsou lepek a FODMAPs, jak bylo zmíněno výše, ale může to být i mléčná bílkovina (Biesiekierski et al. 2013; Czaja-Bulsa 2015). Kompletní přehled příznaků u pacientů s NCGS můžete vidět v tabulce 1.

U pacientů s NCGS jsou velice časté i mimostřevní příznaky jako například bolest hlavy (Volta et al. 2014), které nemohou být přičítány intoleranci potravin obsahujících FODMAPs. Protože u těchto potravin není známá opoidní aktivita, jako je to zdokumentováno u potravin s obsahem lepku (Catassi et al. 2013).

Tabulka 1: Tabulka možných příznaků u pacientů s NCGS (Catassi et al. 2015)

Frekvence	Příznaky	
	Střevní	Mimostřevní
Velmi časté	Nadýmání Bolest břicha	Nepohoda Únava
Časté	Průjem Epigastrická bolest Nevolnost Říhání aftální stomatitida střídání střevních pohybů zácpa	Bolest hlavy Úzkost Mlhavá mysl Necitlivost Bolest svalů/ kloubů Vyrážka
Nespecifikováno	Krev ve stolici Anální trhliny	Ztráta hmotnosti Anemie Ztráta rovnováhy Deprese Astma Nabírání hmotnosti Střevní cysty Zarůstání chloupků Polymenorea Smyslové poruchy Poruchy spánku Halucinace Náladovost Autismus Schizofrenie

V posledních letech byl v rámci několika studií prokázán vztah mezi konzumací potravin obsahujících lepek a výskytem neurologických a psychiatrických onemocnění a příznaků jako je ataxie, neuropatie, schizofrenie, autismus, deprese, úzkost a halucinace (Catassi & Fasano b.r.; Genuis & Lobo 2014; Jackson et al. 2014; Peters et al. 2014; Aziz & Hadjivassiliou 2014).

Jedna z hypotéz poukazuje na možnou zvýšenou propustnost tenkého střeva tzv. „leaky gut syndrome“ (De Magistris et al. 2010). To může způsobit průnik peptidů lepku skrz stěnu tenkého střeva do krevního oběhu a následně do mozku, kde mohou být příčinou zánětlivých procesů nebo mohou postihnout endogenní opiatový systém a přenosy v nervové soustavě, jak již bylo zmíněno výše. Stejně tak mohou potraviny s obsahem lepku ovlivnit osu mikrobiom-mozek-střevo (Forsythe et al. 2014). Nicméně souvislosti mezi NCGS a těmito onemocněními je ještě stále neobjasněna a bude potřeba další výzkum v této oblasti.

3.5.8 Diagnostika

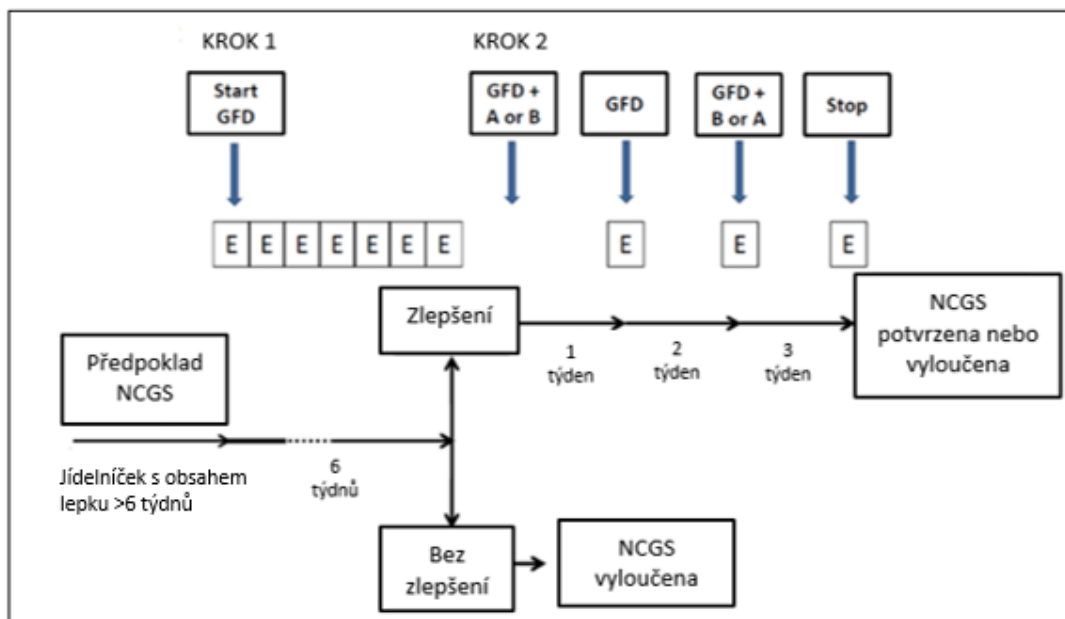
Diagnóza je založena na asociaci negativních příznaků s konzumací potravin obsahujících lepek. Je nezbytné vyloučit přítomnost CD nebo WA a následně zkusit GFD (Sapone et al., 2012).

Pacienti s NCGS nemají typické léze tenkého střeva, které jsou přítomné u pacientů s CD, ale může se u nich vyskytnout lymfocytární enteritida (Volta et al. 2013; Rostami et al. 2015; Rosinach et al. 2016). Opakované objevení negativních příznaků při opětovném vystavení lepku je považováno za poslední krok diagnózy (Volta & De Giorgio 2012).

Dle zasedání expertů v Salernu by se diagnóza NCGS měla skládat ze dvou kroků. V obou krocích pacienti sami hodnotí negativní příznaky. Na obrázku 4 můžete vidět grafické znázornění procesu diagnózy NCGS, na kterém se usnesli odborníci při zasedání v Salernu.

V prvním kroku se zjišťuje, jestli pacient skutečně reaguje na obsah lepku v dietě. Lepek je tedy cíleně zařazen do diety. Předtím je nutné vyloučit přítomnost CD a WA (Sapone et al., 2012). Dieta s obsahem lepku by měla trvat 6 týdnů. Pacient by měl během této doby vyplňovat negativní příznaky do formuláře na týdenní bázi, aby mohlo dojít k porovnání po následném vysazení lepku. Vhodné příznaky pro sledování za účelem diagnostiky NCGS jsou ty, které na škále od 0 do 5 (0= bez příznaků; 5= nesnesitelné příznaky) mají hodnotu, alespoň 3 (Catassi et al. 2015).

V druhém kroku pacient dodržuje striktní GFD, před kterou by měl být řádně proškolen. GFD by měla trvat také 6 týdnů, aby byl dostatek času na sledování symptomů, které nejsou tak časté a stálé. Během tohoto období pacient dále zaznamenává příznaky do definovaného formuláře, ale již na denní bázi. Formuláře pro druhý krok jsou vytvořeny na základě formuláře z prvního kroku, a to pouze s použitím třech nejhorších příznaků. V tomto kroku by mělo dojít ke zlepšení alespoň jednoho příznaku minimálně o 30 %, a to v 50 % sledovaného období (tj. ve 3 z 6-ti týdnů). Pokud u pacientů nedojde k příslušnému zlepšení, tak by měl být vyšetřen, jestli se u něj nevyskytuje jiný problém například intolerance FODMAPs (Catassi et al. 2015).



Obrázek 4: Vývojový diagram diagnózy neceliakální glutenové senzitivity. A = produkt A (lepek/ placebo); B = produkt B (placebo/ lepek); E = hodnocení (formulář). Hodnocení je prováděno na týdenní bázi v prvním kroku a denní bázi v druhém kroku, GFD = bezlepková dieta, NCGS = neceliakální glutenová senzitivita (Catassi et al. 2015)

3.5.9 Léčba

Léčba NCGS má podobu bezlepkové diety, nicméně zatím není známo, zdali je dlouhodobé držení striktní bezlepkové diety nezbytné. Vzhledem k tomu, že příznaky NCGS mohou být přechodné, je vhodné po určitém čase znovu posoudit toleranci lepku u těchto pacientů (Schuppan et al. 2015). Také není zcela jasné, zda nemohou mít na vznik negativních příznaků vliv výše zmíněné FODMAPs vzhledem k jejich obsahu v obilovinách s lepkem toto zatím nemůže být zcela vyvráceno (Biesiekierski et al. 2011; Gibson & Shepherd 2012).

3.5.9.1 Bezlepková dieta

Bezlepková dieta je v současnosti jedinou známou léčbou při celiakii a dalších autoimunitních onemocnění, které jsou způsobeny konzumací lepku. V případě, že je pacientovi diagnostikována celiakie, je nutné tuto dietu držet po celý život (Vernerová & Kohout 2015; Fuchs 2016).

Brzy po nasazení striktní GFD dojde u pacientů s celiakií ke zlepšení jejich zdravotního stavu a také se začnou zlepšovat zánětlivé změny, které proběhly na úrovni tenkého střeva (Vernerová & Kohout 2015).

Pro pacienta trpícího celiakií je lepek rizikový i ve stopovém množství. Bezlepkové potraviny jsou takové, které obsahují méně než 20 mg lepku na 100 g výrobku. Tento obsah je dán legislativou. Také existuje skupina potravin se sníženým obsahem lepku, zde je maximální obsah lepku 100 mg/kg. Při bezlepkové dietě je proto nezbytné vyřadit z jídelníčku veškeré

rizikové obiloviny. Rizikovými obilovinami jsou myšleny pšenice, ječmen, žito, oves a s tím i veškeré výrobky, které je mohou obsahovat (Vernerová & Kohout 2015).

Speciálně upravené bezlepkové výrobky jsou v našich obchodech označeny přeškrtnutým klasem (viz. obrázek 5), nebo oznámením, že jsou vhodné pro bezlepkovou dietu. Tyto produkty, ale nejsou v žádném případě nezbytné. Bezlepková dieta lze sestavit z potravin a obilovin, které přirozeně neobsahují lepek. Mezi obiloviny, které jsou přirozeně bez lepku patří rýže, kukuřice, sója, jáhly a pohanka (Vernerová & Kohout 2015).



Obrázek 5: Logo potravin bez lepku

Zdroj: <https://www.vebafood.cz/Ovesne-vlocky-s-klicky-jemne-BEZ-LEPKU-500g-d1326.htm>

Potraviny, které jsou nevhodné pro bezlepkovou dietu, uvádí tabulka 2. Dělíme je na tři základní skupiny. První skupinu tvoří potraviny, u kterých je základem mouka z obilovin obsahujících lepek. Druhá skupina je tvořena potravinami, kde jsou tyto obiloviny pouze jako doplněk. Třetí skupiny jsou potraviny sporné, u kterých se lepek může vyskytnout a konzumenti s CD by tak u nich měli být opatrní.

Přestože je oves řazen mezi zakázané potraviny, tak je stále předmětem vědeckých studií. V ovsu tvoří prolaminovou složku avenin a také ovesný gliadin, který je v současnosti zkoumán.

Velký zájem o oves projevují vědci zejména ve skandinávských zemích, kde patří mezi významné obiloviny. Tyto studie ukazují, že celiaci mohou konzumovat oves, pokud není kontaminována jinými zdroji lepku (Gabrovská et al. 2015). Nicméně oves by měl být konzumován pouze pro zpestření bezlepkového jídelníčku, a nikoliv jako jeho základ. Jeho konzumace by měla být konzultována s lékařem a pacientovi by měli být sledovány protilátky proti ovsu (Dostálová & Kadlec 2014).

Tabulka 2: Potraviny nevhodné do bezlepkové diety (Vernerová & Kohout 2015)

Pšeničnou, žitnou, ječnou, ovesná mouka a výrobky z ní:

Výrobky, které mají jako základ mouku:
pečivo slané a sladké
cukrářské výrobky
trvanlivé výrobky s jejím obsahem
těstoviny vaječné i bezvaječné
knedlíky
kaše
Seitan a Klaso

Výrobky a jídla s přídavkem mouky:

polévky
omáčky
trojobal ze strouhanky
výrobky z brambor
uzeniny
cukrovinky
nápoje
sójová masa speciálně upravená

SPORNÉ VÝROBKY => čist obsah (lepek zde může být přidán v podobě pšeničného, žitného a ječného škrobu)

pudinky, krémy, jogurty, zmrzlina
müsli tyčinky
kukuřičné a bramborové lupínky
kečupy, hořčice, majonézy, dresingy a další
instantní polévky
čaje a kávy
bonbóny, želé, marmelády, džemy

V tabulce 3 je uveden výčet potravin, které jsou vhodné pro zařazení do bezlepkové diety. Mezi potraviny vhodné u bezlepkové diety řadíme přirozeně bezlepkové obiloviny a přirozeně bezlepkové potraviny. Speciálně upravené potraviny pro pacienty s CD, u kterých je snížen obsah lepku, nebo je z nich lepek úplně odstraněn, zde zmíněny nejsou.

Tabulka 3: Potraviny vhodné do bezlepkové diety (Vernerová & Kohout 2015)

Vhodné potraviny a výrobky

rýže, kukuřice, brambory, jáhly, pohanka, amarant, batáty
luštěniny, sója, ořechy a semena
maso, uzeniny, ryby
ovoce, zelenina
mléko a mléčné výrobky
čaje a kávy
bonbóny, želé, marmelády, džemy

3.5.9.1.1 Bezlepkové produkty

Proto, aby celiaci mohli do svého jídelníčku také zařadit pečivo a další potraviny, které jsou běžně vyráběné s obsahem lepku, tak výrobci začali tvořit speciální produkty, které mají povahu těchto potravin, ale neobsahují lepek. Na internetu je možné najít databáze, kde jsou všechny tyto produkty zařazeny a může tak pomoci pacientům s CD při hledání těchto produktů. Sortiment potravin bez lepku, které nyní můžete na českém trhu najít je široký. Zahrnuje pečivo, těstoviny, moučnický a další produkty. S výběrem bezpečných potravin pomohla celiakům také Evropská legislativa, která zařadila lepek mezi alergeny, které musí výrobci povinně označovat (Dostálová & Kadlec 2014). Problémem těchto produktů, je zejména cena, která je zpravidla vyšší než u běžných produktů a také přítomnost potravinových aditiv.

3.5.9.2 Nutriční rizika bezpečné diety

Je známo, že nevyvážená GFD může vést k různým problémům kvůli nedostatečné výživové kvalitě. Ve studii, která se věnovala této problematice, bylo při zhodnocení GFD zjištěno, že byla chudá na vlákninu. To je důsledek soustavného vyhýbání se potravin, které jsou bohatým zdrojem vlákniny v našem jídelníčku, jako je například celozrnné pečivo. Speciálně upravené bezpečné produkty jsou velice často chudým zdrojem vlákniny. Dále studie zjistila nízký příjem vitamínu D, B₉ a B₁₂ a stejně tak některých minerálních látek, jako železo, zinek, hořčík a vápník. Kromě toho byl zaznamenán nevyvážený příjem makronutrientů, který souvisel především se zaměřením se na vyhýbání lepku, který vede ke špatnému výběru z hlediska výživové kvality. Také byl v rámci této studie zjištěn vyšší obsah nasycených i *trans*-nenasycených mastných kyselin v jídelníčku a konzumace potravin s vyšším glykemickým indexem (Vici et al. 2016).

Ze studie tedy plyne, že i když je GFD nezbytná pro léčbu CD a je při ní kladen důraz na vyhýbání se lepku, tak musí vždy být brána v potaz i výživová hodnota stravy. Autoři studie doporučili, aby se vyvinuly vzdělávací strategie založené na vztahu mezi živinami a potravinami a lidským zdravím s cílem optimalizovat terapeutický přístup u celiaků (Vici et al. 2016).

3.5.9.3 Vliv bezpečné diety na antropometrické parametry

V současné době se bezpečná dieta stala téměř synonymem zdravé stravy, a to samozřejmě není správně. Zatím neexistují studie, které by zkoumaly vliv bezpečné diety na antropometrické parametry u pacientů s NCGS nebo u zdravých jedinců. Proto bylo toto zkoumáno v rámci této práce, aby bylo možné říct, zda má GFD nebo dieta s nízkým obsahem FODMAPs vliv na změnu antropometrických parametrů při zachování kalorického příjmu a vyváženého jídelníčku v rámci možností GFD.

3.5.9.4 Dieta s nízkým obsahem FODMAPs

Tato dieta patří mezi tzv. restriktivní diety. Dieta s nízkým obsahem FODMAPs byla vytvořena australskými vědci. Protože FODMAPs jsou v potravinách velice hojně obsaženy tak není možné je zcela eliminovat, a z toho důvodu se jedná pouze o dietu s jejich nízkým obsahem (Vejmělka et al. b.r.).

Dieta s nízkým obsahem FODMAPs by neměla být dodržována dlouhodobě a vždy by měla být konzultována s lékařem a nutričním terapeutem. Průběh diety by měl být pod odborným dohledem, aby nedošlo k negativním dopadům této diety na zdraví pacienta. Je také vhodné brát v potaz individualitu, která souvisí se střevní mikrobiotou. Pacient by měl před zahájením diety vytipovat potraviny, které mu činí obtíže a následně tomu danou dietu přizpůsobit (Vejmělka et al. b.r.).

Následný vliv diety na zdraví pacienta je možné vyzkoušet aplikací této diety po dobu 4 až 8 týdnů. V rámci této doby dojde k takzvané eliminační fázi, kdy jsou odstraněny potraviny s vysokým obsahem FODMAPs a následně jsou řízeně testovány, aby se našla případná přesná příčina problémů (Vejmělka et al. b.r.). V tabulce 4 jsou uvedeny potraviny s vysokým obsahem FODMAPs, které by měli být z jídelníčku eliminovány.

Tabulka 4: Potraviny s vysokým obsahem FODMAPs (Vejmělka et al. b.r.)

Potraviny s vysokým obsahem FODMAPs

Ovoce: jablka, hrušky, meruňky, broskve, třešně, švestky, nektarinky, černý rybíz, mango, liči, kaki, tamarilo (Rajčenka řepovitá), čerstvé figy, ovocné šťávy, smoothie, sušené ovoce ve větším množství

Zelenina: pórek, artyčoky, chřest, luštěniny, houby, květák, vodní meloun, cibule vč. šalotky, česnek, fenykl, rajčatový protlak

Obiloviny a luštěniny: produkty z pšenice (chléb, těstoviny, koláče,..) kuskus, bulgur, pšeničná krupice, žito, ječmen, sojové boby

Mléčné výrobky: mléko, zmrzlina, některé slazené a ochucené jogurty a některé sýry

Aditiva: karagenan z červených mořských řas, fruktóza, mannitol, sorbitol, xylitol (pozor na žvýkačky), inulin, kukuřičný s vysokým obsahem fruktózy

Koření: kořen čekanky, fenykl, česnekový a cibulový prášek

Ořechy: kešu, pistácie

Sladidla: med, agáve, melasa, bonbóny a žvýkačky s náhradními sladidly

Nápoje: fortifikovaná vína (např. zahuštěným moštem), rum, silné čaje (Chai, heřmánek, pampeliška, Oolong)

V tabulce 5 jsou potraviny, které mají střední obsah FODMAPs, a proto by měli být konzumovány během diety s jejich nízkým obsahem v omezené míře.

Tabulka 5: Potraviny se středním obsahem FODMAPs (Vejmelka et al. b.r.)

Potraviny obsahující střední množství FODMAPs a lze je konzumovat v omezeném množství

Ovoce: avokádo, plody Longanu, granátové jablko, rambutan

Zelenina: dýně, červená řepa, brokolice, zelí a hlávková kapusta, celer, hrách, sušená rajčata

Ořechy: mandle, lískové ořechy

Jiné: karob

Individuálně hůře tolerované: máslo, pivo, kakao, čokoláda, káva, víno, ořechová másla

V tabulce 6 jsou pak potraviny, které mají nízký nebo žádný obsah FODMAPs a mohou být tedy v rámci jídelníčku s jejich nízkým obsahem konzumovány neomezeně. Jinými slovy by měli tvořit základ takového jídelníčku.

Tabulka 6: Potraviny s nízkým obsahem FODMAPs (Vejmelka et al. b.r.)

Povolené potraviny s nízkým obsahem FODMAPs

Ovoce: banány, maliny, jahody, borůvky, brusinky, hroznové víno, grapefruit, citrón a limetka, pomeranč, kiwi, ananas, rebarbora

Zelenina: mrkev, rajčata, cukrový meloun a meloun Cantaloupe (s oranžovou dužinou), zelené fazolky, lilek, hlávkový salát, choi sum (speciální odrůda čínského zelí), špenát, brambory, dobře vařená "baby" kukuřice, cuketa, jarní cibulka - pouze zelená nať, tuřín, maniok (druh sladkých brambor), pastinák

Obiloviny: rýže, quinoa, jáhly a proso, pohanka, oves, kukuřičná polenta, teff (Milička habešská), laskavec (Amaranth)

Maso a ryby: bez omezení

Mléčné výrobky: vejce, tvrdé sýry (např. parmezán), máslo, některé jogurty, bezlaktózové mléko

Další: rýžové, ořechové nápoje („nemléka“), rostlinné oleje, ořechy (ne pistácie a kešu), některá ořechová másla, pepř

3.5.9.5 Nutriční rizika diety s nízkým obsahem lehce zkvasitelných sacharidů

Potraviny se středním a vysokým obsahem FODMAPs zahrnují velké množství běžně konzumovaných produktů, proto je dieta s nízkým obsahem FODMAPs brána jako restriktivní a neplnohodnotná, jak bylo zmíněno výše. Při jejím dodržování by složení jídelníčku mělo být vždy konzultováno s odborníkem a nikdy by se neměla držet dlouhodobě (Vejmelka et al. b.r.). Důvodem je potenciálně nedostatečný příjem některých mikronutrientů a vlákniny (Molina-Infante et al. 2016) podobně jako u GFD. Dieta s nízkým obsahem FODMAPs je spojována se změnami ve střevní mikrobiotě, sníženou produkcí organických kyselin a vlivem na tělesnou a psychickou pohodu (Lis 2019).

4 Materiály a metody

Pro ověření pravdivosti hypotéz byla zvolena observační klinická studie s délkou čtrnácti týdnů. Studie zahrnovala dvě navazující fáze, během nich proběhl i dvojitě zaslepený expoziční test. Studie se uskutečnila pouze na území České republiky, a dobrovolníci absolvovali vždy řádnou edukaci, aby správně aplikovali jídelníček v určité fázi. Metodika klinické studie vycházela z diagnostického nástroje NCGS. Studie zahrnovala nové poznatky, které byly shrnuty na mezinárodním setkání v Salernu, kde bylo řešeno, jakým způsobem můžeme v současnosti diagnostikovat NCGS. Byla zde shrnuta základní diagnostická kritéria, která se nazývají „the Salerno experts criteria“. Postup pro diagnostiku NCGS, který byl zde vytvořený je uvedený v kapitole 3.5.8. „Diagnostika“ (Catassi et al. 2015).

4.1 Profil dobrovolníků

Studie se zúčastnilo 9 dospělých dobrovolníků ve věku 19 až 28 let. Žádný z dobrovolníků nebyl aktivní sportovec ani těžce manuálně pracující. Jejich BMI bylo mezi 18 až 28. Jednalo se o nekuřáky a pouze příležitostné konzumenty alkoholu. Během studie a bezprostředně před ní bylo zakázáno užívat jakékoliv další návykové látky. V jejich jídelníčku byla před zahájením studie omezeně zastoupena těžká smažená jídla a také sladkosti. Pitný režim musel být pravidelný a nesměli pít více než 3 šálky kávy denně. Nebyla u nich diagnostikována alergie na lepek, celiakie, diabetes mellitus I. ani II. typu, dysfunkce štítné žlázy, problémy se srdcem a hyperlipidemie. Každý účastník studie byl zvyklý na základní stravovací návyky v podobě třech denních jídel. Jídelníček před studií splňoval zásady racionálního stravování. Všichni dobrovolníci museli pociťovat subjektivní problémy spojené s konzumací lepku v podobě gastrointestinálních problémů. Dobrovolníci se vzájemně neznali a nepřišli spolu v průběhu studie do kontaktu. Proto se vzájemně nemohli ovlivnit a zkusit tak výsledky.

Dobrovolníci pro studii byli osloveni pomocí sociálních sítí a emailu. Pokud někdo projevil zájem o účast ve studii, tak bylo ověřeno, zda splňuje všechna výše zmíněná kritéria. Vyhovující zájemci byli následně zařazeni do studie.

4.2 Design studie

Délka studie byla stanovena na 14 týdnů a její harmonogram je znázorněn v tabulce 7. Studie byla rozdělena do dvou navazujících fází, ve kterých byly zařazeny specifické typy stravování. Na konci první fáze byl zařazen dvojitě slepý expoziční test, který trval dva týdny. Na konci druhé fáze byl provedený druhý expoziční test, tentokrát již bez zaslepení.

První fáze studie byla dlouhá osm týdnů a byla rozdělena na dvě podfáze. První čtyři týdny mělo stravování podobu stravování podle běžného racionálního jídelníčku. Jediným pravidlem bylo konzumovat potraviny obsahující lepek alespoň v jednom denním jídle. V této podfázi byli dodatečně vyřazeni dobrovolníci, u kterých nedošlo alespoň v 50 % sledovaného

období k negativním příznakům hodnocený číslem tři a vyšším ve vizuální analogové škále (viz níže). Protože se u nich neobjevily příznaky NCGS, tak pro studii nebyli vhodní.

Následující čtyři týdny probíhala druhá podfáze, kde bylo stravování ve formě striktní bezlepkové diety. Po ukončení druhé podfáze se spustili dvojité zaslepené expoziční testy, které trvaly dva týdny. První týden dostali dobrovolníci upečené domácí sušenky (receptura sušenek je uvedena v příloze 1, které byly bezlepkové (placebo) a ve druhém týdnu sušenky s obsahem lepku v množství 4200 mg/100 g. To odpovídá průměrnému obsahu lepku v pšeničné mouce. Denně museli zkonzumovat cca 100 g sušenek. Rozvržení podávání sušenek bez lepku a s lepkiem v průběhu těchto dvou týdnů se provedlo randomizovaně. V rámci dvojitého zaslepení testu byla hodnotiteli studie a dobrovolníkům tato informace sdělena až po ukončení studie.

Bezprostředně po ukončení expozičního testu byla zahájena druhá fáze. Ta měla podobu jídelníčku s nízkým obsahem FODMAPs. Druhá fáze trvala pouze tři týdny a po nich byl proveden další expoziční test. Expoziční test byl tentokrát nezaslepený a dobrovolníkům byla do jídelníčku cíleně vkládána jídla s obsahem FODMAPs. Délka expozičního testu s obsahem FODMAPs byla jeden týden.

V průběhu studie proběhlo celkem 7 osobních setkání s jednotlivými dobrovolníky (viz tabulka 7). První setkání s dobrovolníky proběhlo před zahájením studie. Na tomto úvodním setkání byly všem dobrovolníkům sděleny detailní informace o průběhu studie a byly u nich přeměřeny vybrané antropometrické parametry a krevní tlak, které jsou uvedené v tabulce v příloze 2.

Během následujících osobních setkání byli dobrovolníci pokaždé přeměřeni a zvázeni (viz tabulka 7), s výjimkou 4 setkání mezi expozičními týdny. To probíhalo bez vážení a měření, jelikož bylo mezi expozičními týdny, a to pouze za účelem donesení směsi pro sušenky. Zpravidla byla setkání před jakoukoliv změnou v jídelníčku účastníků (resp. před započítáním jednotlivých fází či podfází výzkumu). Dvě setkání proběhla před zahájením dvojité zaslepených expozičních testů, kde byla všem účastníkům předána směs pro upečení domácích sušenek a také hotové sušenky na první dva dny. Během expozičních týdnů (W9 a W10 viz tabulka 7) měl jídelníček dobrovolníků podobu striktní bezlepkové diety, která byla doplněna o sušenky s obsahem placebo (W9) a obsahem lepku (W10). Po každém setkání byl dobrovolníkům zaslán email, který shrnoval danou fázi a konkrétní pokyny pro stravování. Dobrovolníci byli následně ještě kontaktováni telefonicky nebo emailem za účelem ověření správného pochopení postupu a jídelníčku.

Tabulka 7: Harmonogram studie

Týden	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	W9	W10	W11	W12	W13	W14
Typ diety	Jídelníček s obsahem lepku				Striktní bezlepková dieta				Expoziční týden: placebo	Expoziční týden: lepek	Low FODMAPs dieta			Expoziční týden: FODMAPs
Setkání	1			2				3	4	5			6	7

W = týden

Jídelníček pro každou fázi včetně expozičních týdnů měl každý dobrovolník k dispozici v podobě sdílené tabulky. V té našli dobrovolníci vždy více než 10 možných pokrmů pro každé hlavní jídlo i s recepty. Před zahájením striktně bezlepkové diety a taky před zahájením diety s nízkým obsahem FODMAPs prošli řádnou edukací. V rámci ní jim bylo vysvětleno, jaké potraviny smějí a nesmějí konzumovat, jak mají pracovat se vzorovým jídelníčkem a co musí hledat na etiketě ve složení potravin, aby do svého jídelníčku nevědomě nezařazovali „zakázané“ potraviny. Tyto informace měli zároveň následně shrnuté v tabulce u jídelníčku, aby je měli k dispozici po celou dobu trvání studie.

4.2.1 Hodnocení vlivu dietních opatření

Hodnocení vlivu dietních opatření v jednotlivých fázích studie probíhalo na základě sledování jak subjektivních příznaků, tak prostřednictvím objektivního (antropometrického a fyzikálního) vyšetření.

4.2.2 Subjektivní hodnocení

Subjektivní hodnocení negativních příznaků bylo prováděno prostřednictvím vizuální analogové škály – VAS score (Elli et al. 2016). Vizuální analogová škála slouží k hodnocení příznaků na předem definované stupnici. Ukázka formuláře pro zaznamenávání VAS score použitého v této studii je uvedena v tabulce 8.

Každý dobrovolník získal sdílenou tabulku pro zápis VAS score a byl poučen, jak má hodnocení provádět. Tato tabulka byla přístupná pouze jemu a hodnotiteli studie, aby nemohlo dojít k ovlivnění výsledků a byla zabezpečena ochrana soukromí dobrovolníků. V této tabulce se nacházely příznaky, které jsou spojovány s NCGS. Ty dobrovolníci hodnotili v rozmezí 0 až 5, přičemž 0 znamenala, že se u nich tento příznak nevyskytoval vůbec a pět znamenalo, že byl téměř nesnesitelný.

Tabulka 8: VAS formulář pro hodnocení symptomů

Symptomy (do hodiny po jídle)	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
Bolest břicha								
Průjem (tekutá stolice)								
Pocit plnosti (těžkosti) po jídle								
Rychlý pocit nasycení								
Bolest v nadbříšku								
Plynatost po jídle								
Častá defekace (stolice tekutá/ pevná více než 3x denně)								
Únava po jídle								
Nafouklé břicho								
Jiné zažívací potíže								

W = týden

Hodnocení pomocí VAS score bylo v průběhu obou fází studie děláno na týdenní bázi. Dobrovolníci tak zaznamenali na konci každého týdne průměrnou hodnotu u každého příznaku. Během expozičních týdnů bylo hodnocení prováděno každý den.

4.2.3 Antropometrické a fyzikální vyšetření

Měření objektivních parametrů bylo prováděno pomocí váhy Tanita BC 601 (Tanita, Liberec). Vzhledem k rozptylu výsledků při měření složení těla bylo každé měření prováděno třikrát, a z těchto tří měření byl následně udělán aritmetický průměr. Pomocí zařízení Tanita byla sledována tělesná váha, podíl tělesného tuku v procentech, podíl svalové hmoty v kilogramech, hmotnost kostí v kilogramech, BMI, metabolický věk, obsah vody v těle v procentech a index viscerálního tuku. Index viscerálního tuku je hodnocen na stupnici od 1 do 59, přičemž hodnoty ≤ 9 , jsou považovány za normální a ≤ 9 jako rizikové. Navíc byl pomocí krejčovského metru měřen obvod boků a pasu. V rámci fyzikálního vyšetření byl u dobrovolníků měřen krevní tlak a puls pomocí tlakoměru Omron M3 Intellisense (Omron Corporation, Holandsko)

4.3 Statistická analýza

Pro ověření platnosti hypotéz se využili následující statistické metody.

Byl předpoklad, že konzumace potravin s obsahem lepku bude působit gastrointestinální potíže u statisticky významné části souboru dobrovolníků. Celková závažnost příznaků byla pro všechny účastníky studie vypočtena jako průměr závažnosti deseti sledovaných příznaků. Celková závažnost příznaků byla poté pro různé týdny a dny studie porovnána pomocí metodiky ANOVA s opakovanými měřeními. V případě statisticky významného výsledku byly provedeny post-hoc párové t-testy, přičemž riziko obdržení statisticky významného výsledku na základě náhody bylo sníženo pomocí Holm-Bonferoniho korekce p-hodnot. Předpoklad normálního rozdělení byl ověřen pomocí normálních pravděpodobnostních grafů a nebyly nalezeny výrazné odchylky. Výsledky testování byly doplněny číselnými charakteristikami srovnávaných skupin (průměr, směrodatná odchylka) a krabicovými grafy. K výpočtům a tvorbě grafů byl použit program STATISTICA CZ 12. Výsledky byly statisticky testovány na hladině významnosti 0,05. Stejným způsobem byla ověřena čtvrtá hypotéza, která se zaměřuje na vliv FODMAPs u těchto problémů.

Dále se předpokládalo, že dočasná eliminace lepku z jídelníčku povede u sledované skupiny dobrovolníků ke snížení gastrointestinálních obtíží, zlepšení antropometrických parametrů a krevního tlaku. Cílem statistického testování hypotéz bylo porovnání antropometrických parametrů a krevního tlaku v jednotlivých důležitých meznících studie viz tabulka 7, u skupiny 9 účastníků studie. U dat bylo nejprve ověřeno, zda mají normální rozdělení. Pomocí normálního pravděpodobnostního grafu a Shapiro-Wilkova testu byly u některých proměnných zjištěny významné odchylky. Takovéto proměnné poté byly porovnávány pomocí Wilcoxonova párového testu. Proměnné, u kterých bylo možné normální rozdělení předpokládat, byly testovány pomocí párového t-testu. Pro srovnávaná měření byly

kromě výsledné p-hodnoty testu uvedeny také průměry a směrodatné odchylky. Výsledky byly statisticky zpracovány pomocí programu STATISTICA CZ 12, na hladině významnosti 0,05. Stejným způsobem byla ověřena třetí hypotéza, která se zaměřovala na tyto vlivy u FODMAPs.

5 Výsledky

5.1 Vliv konzumace lepku na intenzitu příznaků

Hypotéza byla, že konzumace potravin s obsahem lepku bude působit gastrointestinální potíže u statisticky významné části souboru dobrovolníků.

5.1.1 Vyhodnocení vlivu bezlepkové diety na intenzitu příznaků

V této části byla sledována intenzita negativních příznaků pomocí VAS score vyhodnocen rozdíl mezi prvními čtyřmi týdny, během kterých byl konzumován lepek na denní bázi a mezi týdnem pět až osm, kdy byla zařazena striktní bezlepková dieta.

Byly formulovány následující statistické hypotézy:

1H₀: Závažnost příznaků v týdnech 1 – 8 nezávisí na týdnu sledování.

1H_A: Závažnost příznaků v týdnech 1 – 8 závisí na týdnu sledování.

Z tabulky 9 je patrné, že průměrná závažnost příznaků se v prvních 4 týdnech studie, kdy dobrovolníci konzumovali potraviny s obsahem lepku, pohybovala v rozmezí 0,97-1,1 a v 5. – 8. týdnu, kdy dobrovolníci konzumovali potraviny bez obsahu lepku, v rozmezí 0,41-0,59. Toto rozmezí ukazuje míru intenzity příznaků, která stoupá úměrně tomuto rozsahu. Pro všechny týdny byl v závažnosti příznaků mezi těmito obdobími prokázán statisticky rozdíl, jak je patrné z tabulky 10.

Tabulka 9: Hodnocení intenzity příznaků při konzumaci lepku a bezlepkové dietě

týden	dieta	průměr ± SD	p-hodnota
1		1,03 ± 0,42	
2	s	0,97 ± 0,33	
3	lepkem	1,10 ± 0,29	
4		1,04 ± 0,40	
5		0,47 ± 0,17	< 0,0001
6	bez	0,59 ± 0,21	
7	lepku	0,40 ± 0,28	
8		0,41 ± 0,17	

SD = směrodatná odchylka

Tabulka 10: Post-hoc párové t-testy pro analýzu rozdílu mezi týdny 1 – 4 a týdny 5 – 8

týden	5	6	7	8
1	0,022	0,020	0,012	0,022
2	0,009	0,022	0,008	0,011
3	0,012	0,003	0,002	0,006
4	0,016	0,012	0,002	0,009

Statistické rozdíly jsou označeny tučně

5.1.2 Vyhodnocení expozičního testu s obsahem lepku

V této části jsou mezi sebou porovnány expoziční týdny tj. 9 a 10 týden. V devátém týdnu dobrovolníci konzumovali placebo (bezlepkové sušenky) a v desátém týdnu sušenky obsahující lepek.

Byly formulovány následující statistické hypotézy:

2H₀: Závažnost příznaků v týdnech 9 – 10 nezávisí na dni sledování.

2H_A: Závažnost příznaků v týdnech 9 – 10 závisí na dni sledování.

Z tabulky 11 je patrné, že průměrná závažnost příznaků se v 9. týdnu studie, kdy se jednalo o placebo, pohybovala v rozmezí 0,30 – 0,53 a v týdnu 10, kdy dobrovolníci konzumovali potraviny s obsahem lepku, v rozmezí 0,48 – 0,80. Hodnoty v 10. týdnu se tedy pohybovaly výše, nicméně statistický rozdíl mezi 9. a 10. týdnem byl prokázán pouze ve 2 případech, jak je patrné z tabulky 12.

Tabulka 11: Hodnocení intenzity příznaků při expozičním testu s lepkem

týden_den	test	průměr ± SD	p-hodnota
9_1		0,39 ± 0,19	
9_2		0,30 ± 0,21	
9_3		0,47 ± 0,35	
9_4	placebo	0,36 ± 0,31	
9_5		0,53 ± 0,36	
9_6		0,44 ± 0,31	
9_7		0,36 ± 0,21	
10_1		0,48 ± 0,21	< 0,0001
10_2		0,62 ± 0,39	
10_3		0,80 ± 0,49	
10_4	lepek	0,78 ± 0,37	
10_5		0,71 ± 0,38	
10_6		0,58 ± 0,44	
10_7		0,54 ± 0,34	

SD = směrodatná odchylka

Tabulka 12: Post-hoc párové t-testy pro analýzu rozdílu mezi týdny 9 a 10

týden_den	10_1	10_2	10_3	10_4	10_5	10_6	10_7
9_1	1,000	1,000	0,678	0,316	1,000	1,000	1,000
9_2	1,000	0,212	0,18	0,14	0,334	1,000	1,000
9_3	1,000	1,000	0,78	0,554	0,218	1,000	1,000
9_4	1,000	1,000	0,195	0,013	0,004	0,200	1,000
9_5	1,000	1,000	0,807	0,485	1,000	1,000	1,000
9_6	1,000	1,000	0,265	1,000	1,000	1,000	1,000
9_7	1,000	0,441	0,143	0,064	0,233	1,000	1,000

Statistické rozdíly jsou označeny tučně

5.2 Vliv konzumace lepku na antropometrické parametry a krevní tlak

Hypotéza byla, že dočasná eliminace lepku z jídelníčku povede u sledované skupiny dobrovolníků ke snížení gastrointestinálních obtíží, zlepšení antropometrických parametrů a krevního tlaku.

5.2.1 Vyhodnocení změn po konzumaci lepku

Bylo provedeno vyhodnocení naměřených antropometrických údajů a hodnot krevního tlaku po 4 týdnech dodržování jídelníčku obsahujícího lepek (M2, 2. měření) a hodnot získaných v 8. týdnu (M3, 3. měření, tj. po 4 týdnech dodržování striktní bezlepkové diety).

Byly formulovány následující statistické hypotézy:

H₀: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 2. a 3. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je nulový.

H_A: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 2. a 3. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je různý od nuly.

Výsledky pro 13 sledovaných parametrů jsou uvedeny v tabulce 13, z které je patrné, že p-hodnota nižší než 0,05 byla zjištěna pouze v případě obvodu boků. Další komentář k zmíněnému zjištění ohledně prokázaného rozdílu v obvodu boků mezi 2. a 3. měřením je uveden v kapitole 5.5 („Data dredging“). U ostatních sledovaných parametrů byly p-hodnoty vyšší než 0,05 a statisticky rozdíl mezi 2. a 3. měřením tedy u nich nebyl prokázán. Rozdíly mezi měřeními byly dle průměru u těchto parametrů minimální.

Tabulka 13: Sledované antropometrické parametry a krevní tlak během první fáze studie

Pořadí	M2	M3	M4	M2 x M3	M3 x M4
Parametry	Průměr ± SD			p-hodnota	
Hmotnost (kg)	65,8 ± 12,7	63,6 ± 13,0	63,2 ± 12,6	0,500	0,063
Tělesný tuk (%)	25,3 ± 7,2	23,8 ± 7,3	23,9 ± 7,8	0,303	0,921
Svalová hmota (kg)	46,6 ± 11,0	45,9 ± 10,4	45,1 ± 10,6	0,310	0,017
Kosti (kg)	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,5	0,655	0,180
BMI (kg/m ²)	22,8 ± 1,7	22,4 ± 2,1	22,3 ± 2,0	0,259	0,115
Metabolický věk (let)	20,3 ± 8,6	19,1 ± 8,8	19,4 ± 8,8	0,584	0,500
Voda v těle (%)	54,9 ± 4,6	56,4 ± 5,2	55,9 ± 5,9	0,342	0,382
Viscerální tuk (index)	2,1 ± 1,4	1,8 ± 1,3	1,8 ± 1,3	0,180	1,000
Boky (cm)	87,9 ± 6,4	86,0 ± 6,5	85,8 ± 6,5	0,049	0,347
Pas (cm)	73,9 ± 9,0	72,1 ± 7,7	72,1 ± 8,1	0,108	0,612
Systolický tlak (mmHg)	119,9 ± 11,2	119,6 ± 9,1	119,7 ± 12,6	0,859	0,974
Diastolický tlak (mmHg)	71,4 ± 7,9	70,0 ± 11,7	69,7 ± 9,5	0,731	0,899
Puls (tep)	71,1 ± 5,7	66,8 ± 9,3	67,0 ± 11,0	0,275	0,942

SD = směrodatná odchylka, statistické rozdíly jsou označeny tučně, M2 = měření po dietě s obsahem lepku, M3 = měření po bezlepkové dietě, M4 = měření po ukončení expozičního testu (placebo/lepek)

5.2.2 Vyhodnocení změn po bezlepkové dietě

Byly sledovány rozdíly v antropometrických parametrech a krevním tlaku při 3. a 4. měření, které byla uskutečněna v první fázi, a to na závěru měsíce se striktní bezlepkovou dietou (týden 8) a na konci expozičních týdnů (týden 10).

Byly formulovány následující statistické hypotézy:

H₀: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 3. a 4. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je nulový.

H_A: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 3. a 4. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je různý od nuly.

Výsledky 3. a 4. měření antropometrických údajů a krevního tlaku jsou uvedeny v tabulce 13.

Pouze u množství svalové hmoty byly zjištěny významné rozdíly při 3. a 4. měření. Další komentář k zmíněnému zjištění ohledně prokázaného rozdílu v obvodu boků mezi 2. a 3. měřením je uveden v kapitole 5.5 („Data dredging“). U ostatních sledovaných parametrů byly p-hodnoty vyšší než 0,05 a statistický rozdíl mezi 3. a 4. měřeními tedy u nich nebyl prokázán. Rozdíly mezi měřeními byly dle průměru u těchto parametrů minimální, jak je patrné z tabulky 13.

5.3 Vliv konzumace FODMAPs na intenzitu příznaků

Hypotéza byla, že konzumace FODMAPs zapříčiní podobně jako lepek nepříznivé gastrointestinální potíže, ale u statisticky nevýznamného počtu dobrovolníků v definované skupině.

V této části byly mezi sebou porovnány týdny 11 až 13, kdy byla zařazena dieta s nízkým obsahem FODMAPs proti týdnu 14 ve kterém byly do jídelníčku cíleně zařazovány potraviny s obsahem FODMAPs.

Statistické hypotézy byly formulovány:

3H₀: Závažnost příznaků v týdnech 11 – 14 nezávisí na dni (týdnu) sledování.

3H_A: Závažnost příznaků v týdnech 11 – 14 závisí na dni (týdnu) sledování.

Z tabulky 14 je patrné, že průměrná závažnost příznaků se v 11-13. týdnu studie, kdy se jednalo o dietu s nízkým obsahem FODMAPs, pohybovala v rozmezí 0,34 - 0,39 a v týdnu 14, kdy se jednalo o expozici FODMAPs, v rozmezí 0,43 - 0,54. Hodnoty ve 14. týdnu tedy byly o něco vyšší, ale rozdíly nebyly dle analýzy rozptylu statisticky významné.

Tabulka 14: Hodnocení příznaků při konzumaci FODMAPs

týden_den	dieta	průměr ± SD	p-hodnota
11		0,39 ± 0,28	
12	LFMs	0,37 ± 0,35	
13		0,34 ± 0,24	
14_1		0,43 ± 0,34	
14_2		0,51 ± 0,38	
14_3		0,53 ± 0,30	0,677
14_4	EFMs	0,54 ± 0,33	
14_5		0,54 ± 0,27	
14_6		0,50 ± 0,28	
14_7		0,43 ± 0,31	

SD = směrodatná odchylka, LFMs = dieta s nízkým obsahem FODMAPs, EFMs = expozice FODMAPs

5.4 Vliv konzumace FODMAPs na antropometrické parametry a krevní tlak

Hypotéza byla, že dočasná eliminace FODMAPs z jídelníčku nepovede k významným změnám gastrointestinálních obtíží ani antropometrických parametrů a krevního tlaku.

5.4.1 Vyhodnocení změn po dietě s nízkým obsahem FODMAPs

V této části je porovnáno 4. a 5. měření antropometrických údajů a krevního tlaku.

Statistické hypotézy byly formulovány:

H₀: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 4. a 5. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je nulový.

H_A: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 4. a 5. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je různý od nuly.

Výsledky párových testů spolu s informací o rozhodnutí o nulové hypotéze a vypočteným průměrem a směrodatnou odchylkou pro obě srovnávaná měření jsou pro 13 sledovaných parametrů uvedeny v tabulce 15.

Tabulka 15: Sledované antropometrické parametry a krevní tlak během druhé fáze studie

Pořadí Parametry	Měření				
	M4	M5	M6	M4 x M5	M5 x M6
		Průměr ± SD		p-hodnoty	
Hmotnost (kg)	63,2 ± 12,6	63,0 ± 12,7	63,0 ± 12,7	0,431	0,928
Tělesný tuk (%)	23,9 ± 7,8	22,9 ± 7,6	23,6 ± 7,7	0,071	0,090
Svalová hmota (kg)	45,1 ± 10,6	45,6 ± 11,0	45,1 ± 11,3	0,155	0,076
Kosti (kg)	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,5	0,109	0,109
BMI (kg/m ²)	22,3 ± 2,0	22,2 ± 1,9	22,1 ± 2,0	0,261	0,665
Metabolický věk (let)	19,4 ± 8,8	18,1 ± 7,8	18,8 ± 7,7	0,142	0,144
Voda v těle (%)	55,9 ± 5,9	56,8 ± 5,2	56,0 ± 5,4	0,174	0,003
Viscerální tuk (index)	1,8 ± 1,3	1,6 ± 1,0	1,6 ± 1,0	0,361	1,000
Boky (cm)	85,8 ± 6,5	85,3 ± 6,0	85,2 ± 6,0	0,137	0,559
Pas (cm)	72,1 ± 8,1	71,4 ± 7,7	71,3 ± 7,7	0,123	0,593
Systolický tlak (mmHg)	119,7 ± 12,6	121,7 ± 8,9	124,6 ± 5,4	0,535	0,208
Diastolický tlak (mmHg)	69,7 ± 9,5	71,0 ± 4,3	72,7 ± 6,0	0,670	0,592
Puls (tep)	67,0 ± 11,0	69,3 ± 5,2	70,6 ± 7,1	0,482	0,720

SD = směrodatná odchylka, statistické rozdíly jsou označeny tučně, M4 = měření po ukončení expozičního testu (placebo/lepek), M5 = měření po dietě s nízkým obsahem FODMAPs, M6 = měření po expozičním týdnu s obsahem FODMAPs

U všech sledovaných parametrů byly p-hodnoty vyšší než 0,05 a statistický rozdíl mezi 4. a 5. měřením tedy u nich nebyl prokázán (nulové hypotézy nebyly zamítnuty). Rozdíly mezi měřeními byly dle průměru u všech parametrů minimální.

5.4.2 Vyhodnocení změn po expozičním týdnu

V této části je porovnáno 5. a 6. měření antropometrických údajů a krevního tlaku, tj. na začátku a na konci expozičního týdnu FODMAPs.

Statistické hypotézy byly formulovány:

H₀: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 5. a 6. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je nulový.

H_A: Rozdíl středních hodnot (populačních mediánů) 5. a 6. měření hmotnosti (tělesného tuku, ... pulsu) je různý od nuly.

Výsledky párových testů spolu s informací o rozhodnutí o nulové hypotéze a vypočteným průměrem a směrodatnou odchylkou pro obě srovnávaná měření jsou pro 13 sledovaných parametrů uvedeny v tabulce 15. P-hodnota nižší než 0,05 byla zjištěna pouze v případě vody v těle. Ohledně možného prokázaného rozdílu v obsahu vody v těle mezi 5. a 6. měřením je napsáno vyjádření v odstavci „Data dredging“ na konci výstupu. U ostatních sledovaných parametrů byly p-hodnoty vyšší než 0,05 a významný rozdíl mezi 5. a 6. měřením tedy u nich nebyl prokázán.

5.5 Data dredging pro hodnocení změn

Při srovnávání měření antropometrických parametrů a krevního tlaku jsme provedli celkem 52 testů, z toho byly u 3 významné výsledky (tj. zamítnutí H₀). Při zvoleném riziku 0,05 lze při platnosti nulových hypotéz očekávat, že každý 20. test vyjde statisticky významně pouze na základě náhody. Za předpokladu, že u všech 52 srovnání platí nulová hypotéza (tj. není rozdíl mezi měřeními), lze očekávat 2,6 výsledků statisticky významných pouze na základě náhody (tj. nulová hypotéza je zamítnuta, i když je pravdivá). Pokud jsme tedy dostali 3 statisticky významné výsledky, je to nejbližší celé číslo k 2,6, což nasvědčuje tomu, že se jedná pouze o náhodné výsledky. Pokud tedy dané 3 výsledky nemají nějaký teoretický předpoklad nebo zdůvodnění, proč by měly vyjít statisticky významně, je potřeba je ze statistického hlediska brát jako náhodné.

5.6 Vyhodnocení rozdílného vlivu eliminačních diet

V této části je porovnán rozdíl mezi intenzitou negativních příznaků způsobených FODMAPs ve 14. týdnu a příznaky, které byly způsobeny konzumací lepku v 10. týdnu.

Statistické hypotézy byly formulovány:

4H₀: Závažnost příznaků v týdnech 10 a 14 nezávisí na dni sledování.

4H_A: Závažnost příznaků v týdnech 10 a 14 závisí na dni sledování.

Výsledná p-hodnota analýzy rozptylu (ANOVA s opakovanými měřeními) a základní číselné charakteristiky pro všechny srovnávané dny jsou uvedeny v tabulce 16. Na hladině významnosti 0,05 nebyla prokázána závislost závažnosti příznaků v týdnech 10 a 14 na dni sledování. Z tabulky je patrné, že průměrná závažnost příznaků se v 10. týdnu studie, kdy dobrovolníci konzumovali potraviny s obsahem lepku, pohybovala v rozmezí 0,48 - 0,80 a v týdnu 14, kdy se jednalo o expozici FODMAPs, v rozmezí 0,43 - 0,54. Hodnoty v 10. týdnu tedy byly o něco vyšší, ale rozdíly nebyly dle analýzy rozptylu významné.

Tabulka 16: Hodnocení intenzity příznaků při expozici lepku a FODMAPs

týden_den	dieta	průměr ± SD	p-hodnota
10_1		0,48 ± 0,21	
10_2		0,62 ± 0,39	
10_3	Expozice lepku	0,80 ± 0,49	
10_4		0,78 ± 0,37	
10_5		0,71 ± 0,38	
10_6		0,58 ± 0,44	0,0840
10_7		0,54 ± 0,34	
14_1		0,43 ± 0,34	
14_2		0,51 ± 0,38	
14_3	Expozice FODMAPs	0,53 ± 0,30	
14_4		0,54 ± 0,33	
14_5		0,54 ± 0,27	
14_6		0,50 ± 0,28	
14_7		0,43 ± 0,31	

SD = směrodatná odchylka

5.7 Shrnutí výsledků

Z výše uvedených statisticky zpracovaných výsledků vyplývá, že konzumace lepku v této studii nepůsobila významné gastrointestinální obtíže u dobrovolníků. Ačkoliv byla tato hypotéza potvrzena při porovnání prvního až čtvrtého týdne (jídelníček s obsahem lepku) s pátým až osmým týdnem (striktní bezlepková dieta), tak při porovnání expozičních týdnů, tedy týdnu 9 (placebo) s týdnem 10 (lepek) došlo k jejímu vyloučení, protože zde nebyly prokázány významné rozdíly, ty byly prokázány pouze ve dvou případech ze 49 analýz. Na základě těchto výsledků byla zamítnuta první hypotéza. Tyto výsledky souvisí také s druhou hypotézou, kde se navíc předpokládalo zlepšení antropometrických parametrů a krevního tlaku. Nicméně ze statistických výsledků vyplynulo, že nedošlo k žádné významné změně v antropometrických parametrech ani v hodnotách krevního tlaku při porovnání 2. a 3. měření a následně také 3. a 4. měření. Proto byla zamítnuta i druhá hypotéza.

Dále z výsledků vyplývá, že ani v případě diety s nízkým obsahem FODMAPs nedošlo k významným změnám gastrointestinálních obtíží a ani ke zlepšení antropometrických parametrů a krevního tlaku. Zde byly porovnávány 4. a 5. měření a také 5. a 6. měření. Na základě těchto výsledků byla potvrzena třetí hypotéza.

Čtvrtá hypotéza byla také potvrzena, protože konzumace FODMAPs v rámci expozičního týdne nevedla k významnému zhoršení gastrointestinálních příznaků u statisticky významného počtu dobrovolníků. Jak bylo možné vidět při porovnání týdnů 11 až 13 (dieta s nízkým obsahem FODMAPs) s týdnem 14 (expoziční týden; jídelníček s obsahem FODMAPs).

Na závěr bylo také vyhodnoceno, jestli existuje významný rozdíl mezi intenzitou příznaků při expozičním týdnu, kdy byl konzumován lepek proti expozičnímu týdnu (týden 10), kdy byly konzumovány FODMAPs (týden 14). Ani zde nebyl objeven významný rozdíl mezi výše zmíněnými týdny. V týdnu 10 byly příznaky mírně vyšší, ale nejednalo se o významný rozdíl.

6 Diskuze

Téma NCGS je stále nový syndrom, u kterého nejsou zcela přesně definované mechanismy vzniku ani příčiny, jak bylo popsáno v teoretické části této práce. Nejvíce diskutovanými potenciálními příčinami jsou právě lepek a obsah FODMAPs v potravinách. Proto se tato studie zaměřila na hodnocení vlivu bezlepkové diety a diety s nízkým obsahem FODMAPs na nepříznivé gastrointestinální příznaky. Navíc byl zkoumán vliv lepku a FODMAPs na antropometrické parametry a krevní tlak, které doposud nebyly u pacientů s příznaky NCGS vyšetřovány.

6.1 Vliv konzumace lepku na intenzitu gastrointestinálních obtíží

Tato studie ukázala, že mezi týdny 1 až 4, kdy byl lepek součástí jídelníčku a týdny 5 až 8, který měl podobu GFD existuje ve všech případech významný rozdíl mezi intenzitou gastrointestinálních příznaků. Tato analýza porovnávala hodnoty VAS score, kde byly hodnoceny negativní příznaky. Hodnoty p se pohybovaly v rozmezí 0,0223 až 0,0015. Tento výsledek nebyl ale potvrzen při dvojité zaslepeném expozičním týdnu, kdy dobrovolníci měli stále striktní GFD, do které zařadili sušenky z předpřipravené směsi s obsahem placebo (týden 9) nebo lepku (týden 10). Při porovnání těchto dvou týdnů byl prokázán statisticky významný rozdíl pouze ve dvou případech ze 49 analýz a to mezi 4. dnem v 9. týdnu v porovnání s 4. dnem v 10. týdnu a také mezi 4. dnem 9. týdnu v porovnání s 5. dnem v 10. týdnu. V obou případech byly příznaky významně nižší ($p=0,0127$) v týdnu 10. Hodnoty p se pohybovaly v rozmezí 1,000 až 0,1426. Z těchto výsledků je patrné, že konzumace lepku nevedla ke statisticky významnému zhoršení gastrointestinálních příznaků u dobrovolníků a GFD u dobrovolníků pravděpodobně vedla pouze k subjektivnímu pocitu zlepšení imaginárního syndromu, který zmiňují některé studie (Godlee 2012). K podobnému závěru došlo i dalších pět studií, které také prováděly dvojité zaslepený expoziční test (Carroccio et al. 2012; Biesiekierski et al. 2013; Sabatino et al. 2015; Zanini et al. 2015; Elli et al. 2016) a to i přesto, že se významně lišilo množství i forma lepku, které byly v těchto studiích použity. Dávky lepku jsou detailněji rozebírány v kapitole 6.5.4. Lepek byl pacientům při těchto studiích podáván v podobě mouky, muffinů, kapslí, sušenek a běžného jídla. V rámci této studie byly zvoleny domácí sušenky, protože splňovaly podmínku tepelné úpravy lepku, která je uvedena v diagnostickém protokolu (Catassi et al. 2015) popsaném v kapitole 3.5.8. Z metaanalýzy, která porovnávala výše zmíněných pět studií, bylo zjištěno, že ke zhoršení příznaků došlo přesně u 32 % ($p = 0,7$) případů při podání lepku a u 28 % ($p = 0,2$) případů při podání placebo (Lionetti et al. 2017). Podobné závěry měly i další studie, u kterých nebyl zařazen dvojité zaslepený expoziční test (Picarelli et al. 2013; Brottveit et al. 2013; Capannolo et al. 2015; Alvisi et al. 2017). Ve dvou případech se jednalo o krátkodobé expoziční testy, které sledovaly vliv expozice lepku po striktní bezlepkové dietě (Picarelli et al. 2013; Brottveit et al. 2013) a v jednom případě se jednalo o prospektivní studii, která trvala dva roky. Poslední uvedená studie trvala 13 týdnů a byly zde střídány fáze s bezlepkovou dietou a dietou s obsahem lepku (Alvisi et al. 2017). V této studii pacienti drželi šest měsíců striktní GFD po které následovala expozice lepku po dobu jednoho měsíce, kde bylo sledováno případné zhoršení negativních příznaků (Capannolo et al. 2015). U studií, které byly provedeny v souladu s diagnostickým

protokolem s tzv. Salerno expert kritérii (Biesiekierski et al. 2011; Malekzadeh et al. 2015; Rosinach et al. 2016) došlo ke zhoršení celkem ve 40 % případů po expozici lepku, přičemž při expozici placebo pouze 24 % ($p = 0,003$). Z toho je patrné, že při dodržení Salerno expert kritérií vedla expozice lepku k významně vyššímu výskytu negativních příznaků (Lionetti et al. 2017).

6.2 Vliv konzumace FODMAPs na intenzitu gastrointestinálních potíží

Ve druhé fázi studie byl zkoumán vliv FODMAPs na gastrointestinální potíže. Zde byl předpoklad, že při zařazení diety s nízkým obsahem FODMAPs se neobjeví významné změny ve výskytu negativních příznaku. To výsledky naší studie potvrdily, jelikož se průměrná závažnost příznaků v 11. - 13. týdnu studie, kdy se jednalo o dietu s nízkým obsahem FODMAPs, pohybovala v rozmezí \bar{x} 0,34 - 0,39 a ve 14. týdnu, kdy byli dobrovolníci intenzivně exponováni potravinám s vysokým obsahem FODMAPs v rozmezí \bar{x} 0,43 - 0,54. Hodnoty ve 14. týdnu tedy byly o něco vyšší, ale rozdíly nebyly dle analýzy rozptylu významné. Naše výsledky jsou v rozporu s jinými studiemi, u kterých bylo při zařazení diety s nízkým obsahem FODMAPs sledováno významné zlepšení gastrointestinálních obtíží (Biesiekierski et al. 2013; Molina-Infante & Carroccio 2017). Dokonce někteří autoři uvádí, že při expozici FODMAPs (fruktanům) došlo k výraznějšímu zhoršení různých negativních příznaků u pacientů s NCGS než při expozici lepku (Skodje et al. 2017). Vejmelka et al. (b.r.) upozorňuje na to, že u FODMAPs je také třeba brát v potaz individuální toleranci.

6.3 Vliv konzumace lepku na antropometrické parametry a krevní tlak

Z výsledků bylo také zjištěno, že GFD nevedla k významným změnám v antropometrických parametrech, nebo v krevním tlaku. Na základě toho byla zamítnuta druhá hypotéza, u které se předpokládalo případné zlepšení antropometrických parametrů a krevního tlaku. Druhá část této hypotézy předpokládala významné zlepšení příznaků po zavedení GFD. To bylo posléze zamítnuto na základě výsledků při porovnání dvojité zaslepených expozičních týdnů, kdy dobrovolníci měli stále striktní GFD do které zařadili sušenky z předpřipravené směsi s obsahem placebo (týden 9) nebo lepku (týden 10). Při porovnání těchto dvou týdnů byl prokázán statisticky významný rozdíl pouze ve dvou ($p=0,0127$) ze 49 analýz. Hodnoty p se pohybovaly v rozmezí 1,000 až 0,1426. Jelikož zde nedošlo k významnému zlepšení příznaků, celá hypotéza byla zamítnuta.

V současné době nebyly provedeny studie, které by se věnovaly změnám antropometrických parametrů u pacientů s NCGS při nasazení GFD, existují pouze studie, které toto zkoumají u pacientů s celiakií. Některé studie zkoumaly například přínos GFD u pacientů s CD, kde došli k závěru, že u pacientů s podvýživou vede k získání normální hmotnosti a u pacientů s nadváhou vede ke snížení hmotnosti na optimální (Cheng et al. 2010; Ukkola et al. 2012). Autoři se domnívají, že špatné vstupní hodnoty jsou spojené se zhoršenou absorpcí živin a nižší konzumací potravin v důsledku výskytu negativních příznaků po konzumaci jídla. Další studie zjistila však opak a to, že po zařazení GFD pacienti s normální vahou naopak snížili svou váhu a trpěli podvýživou a pacienti s nadváhou zvýšili ještě více svou hmotnost (Kabbani et al. 2012). Dále je také důležité zmínit, že k měření docházelo ve všech studiích minimálně po

jednom roce, proto byly při studiích možné sledovat výraznější změny v BMI. Z těchto důvodů se zmíněné studie nedají přímo vztáhnout k výsledkům této studie, navíc se v jejich případě nejednalo o pacienty s NCGS. Během studie byl jídelníček pro dobrovolníky sestaven tak, aby měli dostatek možností a mohli konzumovat stejné množství potravin jako normálně jen v rozdílném složení. Díky tomu pravděpodobně nedošlo k výrazným změnám v kalorickém příjmu, a tak nemohlo dojít ani k významným změnám antropometrických údajů. Výsledky této práce naznačují, že vyřazení lepku ze stravy nevede k úbytku hmotnosti. Pokud celkový příjem energie není nižší než výdej energie, není vhodné bezlepkovou dietu označovat jako vhodnou pro redukci hmotnosti.

6.4 Vliv FODMAPs na antropometrické parametry a krevní tlak

Ke stejným závěrům tato studie dospěla i při porovnávání vlivu diety s nízkým obsahem FODMAPs na změnu antropometrických parametrů a hodnot krevního tlaku. Nicméně takový byl i předpoklad pro tuto studii, a proto byla čtvrtá hypotéza potvrzena. Bohužel ani v případě diety s nízkým obsahem FODMAPs nebyly provedeny studie, které by sledovaly případné změny antropometrických parametrů vlivem diety. Studie věnující se FODMAPs se zaměřují především na vliv diety s nízkým obsahem FODMAPs na intenzitu negativních příznaků u IBS a také NCGS. V případě IBS byl potvrzen řadou studií pozitivní vliv na snížení příznaků spojených tímto syndromem (Roest et al. b.r.; Staudacher et al. 2011; Skidmore et al. 2016). U dvou studií zmíněných výše bylo toto potvrzeno i v případě NCGS (Biesiekierski et al. 2013; Molina-Infante & Carroccio 2017). Proto ačkoliv byla naše hypotéza potvrzena, tak se výsledky neshodují s ostatními výzkumy, ve kterých bylo pozorováno i výrazné zlepšení v případě pacientů s NCGS při zařazení diety s nízkým obsahem FODMAPs. Zde může být také problém to, že pacienti s IBS mají stejné intestinální příznaky a nemohou být přesně odlišeni od pacientů s NCGS. Důvod sledování změn antropometrických parametrů u diety s nízkým obsahem FODMAPs byl pro případné porovnání s GFD.

6.5 Limitace studie

6.5.1 Měření antropometrických parametrů

Tato studie byla limitována mnoha faktory. Jedním z faktorů, který limitoval měření antropometrických parametrů, byla možnost dobrovolníků provést vážení doma individuálně v případě, že měli k dispozici stejné vybavení. Dále bylo měření antropometrických parametrů ovlivněno změnami místa vážení s ohledem na to, že váha Tanita BC 601 je velice citlivá na změnu povrchu, tak i přes tři kontrolní měření je možné, že výsledky mohly být částečně zkresleny těmito změnami prostředí. Nicméně výsledky neukázaly výrazné výkyvy, a tak lze předpokládat, že to nemělo zásadní vliv na výsledné naměřené hodnoty.

6.5.2 Počet dobrovolníků

Velký problém této studie je také malý počet dobrovolníků. Bohužel kritéria byla velice specifická a studie byla relativně dost náročná na dietní omezení a z toho důvodu nebylo možné

za stanovených podmínek sehnat více dobrovolníků. Pro nabírání dobrovolníků byly také omezené časové možnosti, a proto bude nezbytné při další studii zahájit nábor dříve. Je pravděpodobné, že při větším souboru dobrovolníků by mohly být výsledky částečně odlišné a mohl zde být více patrný rozdíl.

6.5.3 Postup studie

Další možnou limitací bylo nedodržení přesného diagnostického postupu dle Salerno expert kritérií, který byl popsán v kapitole 3.5.8. Dieta s obsahem lepku měla v této studii délku pouze 4 týdny, dle Salerno kritérií by měla být délka 6 týdnů (Catassi et al. 2015). To bohužel nebylo v důsledku omezených časových možností v rámci této studie proveditelné. GFD měla mít také délku 6 týdnů, místo 4 týdnů, které měla v této studii. K tomu by měli být hodnoty intenzity příznaků zapisovány na denní bázi, ale v případě této studie bylo hodnocení příznaků na týdenní bázi i během GFD (Catassi et al. 2015). Na denní bázi dobrovolníci zapisovali pouze hodnoty během expozičních týdnů, kdy se měla potvrdit případně vyvrátit NCGS.

6.5.4 Množství lepku

Na výsledky intenzity příznaků při expozičním týdnu s lepkem (týden 10) mohla mít také vliv nízká dávka lepku oproti většině studií. Průměrná konzumace lepku v této studii byla 4000 až 4400 mg denně. Tato dávka byla pouze u dvou provedených studií (Brottveit et al. 2013; Sabatino et al. 2015). Nicméně v první studii byly prokázány negativní příznaky u 17 z 22 pacientů s NCGS po konzumaci této dávky lepku (Brottveit et al. 2013) a ve druhé studii vedlo toto množství lepku k významnému zvýšení intenzity negativních příznaků u většiny pacientů (Sabatino et al. 2015). Ostatní studie provedené s pacienty NCGS pro sledování reakce na lepek měli dávku lepku vyšší, pohybovala se od 5,6 g do 52 g na den (Biesiekierski et al. 2011, 2013; Carroccio et al. 2012; Picarelli et al. 2013; Malekzadeh et al. 2015; Zanini et al. 2015; Elli et al. 2016; Rosinach et al. 2016), jedna ze studií neměla přesně stanovenou dávku lepku (Capannolo et al. 2015).

6.5.5 Vlastní příprava jídel

Přestože všem dobrovolníkům byl vždy přesně vysvětlen stravovací plán pro danou fázi a dostali k dispozici jídelníček s vhodnými i zakázanými potravinami, který obsahoval i velké množství receptů, tak není možné vyloučit, že někteří dobrovolníci nedodržovali přesně stanovená pravidla a tím mohli zkreslit výsledky studie.

6.6 Návrh na změny ve studii

Pokud by tato studie byla provedena znovu, bylo by vhodné jí provést přesně podle diagnostické protokolu Salerno expert kritérií (Catassi et al. 2015) zmíněných v kapitole 3.5.8. To by znamenalo prodloužit délku studie o 13 týdnů. Studie by měla následující harmonogram. Délka studie by byla celkem 27 týdnů. Prvních šest týdnů by měla formu jídelníčku s obsahem lepku a VAS score by bylo hodnoceno na denní bázi. Následujících šest týdnů by měla formu striktní GFD, po které by opět následovaly dva dvojité zaslepené expoziční týdny. Druhá fáze

by byla prodloužena o šest týdnů běžného jídelníčku, aby došlo k navrácení pacienta do stejného stavu jako před studií. Potom by bylo šest týdnů v podobě diety s nízkým obsahem FODMAPs. Konec druhé fáze by tvořil opět expoziční týden s obsahem FODMAPs bez zaslepení. Množství lepku v expozičním týdnu by bylo minimálně 10 g lepku denně. Navrhovaný harmonogram je znázorněn v tabulce 17. Nebylo by už třeba měřit antropometrické parametry a krevní tlak a hodnocení by se provádělo pouze pomocí VAS score na základě intenzity negativních příznaků. Protože na základě výsledků této práce je pravděpodobné, že by nedošlo k žádné významné změně a bude tedy lepší zaměřit se pouze na intenzitu příznaku dle Salerno expert kritérií.

Tabulka 17: Navrhovaný harmonogram studie

Týden	W1 - W6	W7 - W12	W13	W14	W15 - W20	W21 - W26	W27
Typ diety	Jídelníček s obsahem lepku	Striktní bezlepková dieta	Expoziční týden: placebo	Expoziční týden: lepek	Racionální jídelníček	Low FODMAPs dieta	Expoziční týden: FODMAPs

W = týden

6.7 Přínos studie

Ačkoliv studie nepotvrdila významný vliv lepku ani FODMAPs na intenzitu gastrointestinálních obtíží a tím se rozchází s řadou studií, bylo zjištěno, že dieta s nízkým obsahem FODMAPs a lepku nevede ke změně antropometrických parametrů, pokud je jídelníček správně nastaven a není redukováno množství konzumovaných potravin. To ukazuje, že informace, které jsou propagovány na internetu ohledně GFD jako „zdravé redukční diety“ by neměly být označovány tímto způsobem, protože u nich k takovému tvrzení chybí vědecká opora. Proto by GFD měla zůstat pouze léčebnou dietou pro pacienty, kteří trpí některým z onemocnění spojených s konzumací lepku, které byly zmíněny v teoretické části této práce. Přínosem této studie je rovněž druhá fáze, která studovala zároveň i vliv FODMAPs, což není přímou součástí diagnostického protokolu dle Salerno kritérií, a také to, že byly měřeny antropometrické parametry a krevní tlak.

7 Závěr

Byla provedena observační klinická studie, která měla za cíl zjistit vliv specifického typu diety na intenzitu negativních příznaků u dobrovolníků, kteří měli příznaky syndromu NCGS a u kterých byla vyloučena WA a CD. Tato observační klinická studie byla složena ze dvou navazujících fází. V první fázi byl testován vliv lepku na intenzitu příznaků, a při porovnání diety s obsahem lepku proti striktní GFD. Toto bylo ještě následně ověřeno pomocí dvojité zaslepeného expozičního testu, který trval dva týdny. První týden se dobrovolníkům zařadilo do striktní GFD placebo v podobě sušenek a v druhém týdnu totožné sušenky s obsahem lepku. V druhé fázi byla zařazena dieta s nízkým obsahem FODMAPs, po které opět následoval expoziční týden, tentokrát bez zaslepení. Po celou dobu studie byla sledována intenzita příznaků u jednotlivých dobrovolníků pomocí VAS score a také byly kontrolovány jejich antropometrické parametry a krevní tlak.

Výsledky studie ukázaly, že nebyl zjištěn významný vliv na intenzitu příznaků v případě konzumace lepku ani FODMAPs. V případě lepku to mohlo být způsobeno příliš nízkou dávkou lepku během expozičního testu, a u FODMAPs hraje významnou roli také individuální vnímavost jednotlivých FODMAPs. Dále výsledky ukázaly, že ani jeden typ diety neměl významný vliv na antropometrické parametry a krevní tlak. Důvodem minimálního vlivu na antropometrické parametry byla pravděpodobně minimální změna v množství konzumovaného jídla u dobrovolníků.

Na základě těchto výsledků byla zamítnuta první i druhá hypotéza, které předpokládaly významný vliv konzumace lepku na intenzitu negativních příznaků a také zlepšení antropometrických parametrů. Třetí a čtvrtá hypotéza byla přijata, protože nebyl předpokládán významný vliv diety s nízkým obsahem FODMAPs na antropometrické parametry ani intenzitu negativních příznaků.

Práce splnila stanovené cíle, ale bylo by vhodné celou studii provést ještě jednou s přesným postupem podle diagnostického protokolu dle Salerno expert kritérií a s vyššími dávkami lepku při expozičním testu.

8 Literatura

- Alvisi P, Fazio L De, Valerii MC, Cavazza E, Salerno A, Lacorte D, Dinelli G, Spisni E. 2017. Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* **68**:1005–1012. Taylor & Francis. Dostupné z <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1315058>.
- Aziz I, Hadjivassiliou M. 2014. Noncoeliac gluten sensitivity—food for thought. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **11**:398. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.91>.
- Bass S. 2013. *Celiakie* České vyd. Jan Vašut, Praha.
- Beutler B. 2009. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Immunological Reviews* **227**:248–263. Dostupné z <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-065X.2008.00733.x>.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. 2011. Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *The American Journal Of Gastroenterology* **106**:508. American College of Gastroenterology. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.487>.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. 2013. No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates. *Gastroenterology* **145**:320–328.e3. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508513007026>.
- Bonder MJ et al. 2016. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Medicine* **8**:1–11. Genome Medicine. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0295-y>.
- Brottveit M, Beitnes A-CR, Tollefsen S, Bratlie JE, Jahnsen FL, Johansen F-E, Sollid LM, Lundin KEA. 2013. Mucosal Cytokine Response After Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *The American Journal Of Gastroenterology* **108**:842. American College of Gastroenterology. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.91>.
- Capannolo A, Viscido A, Barkad MA, Valerii G, Ciccone F, Melideo D, Frieri G, Latella G. 2015. Non-Celiac Gluten Sensitivity among Patients Perceiving Gluten-Related Symptoms. *Digestion* **92**:8–13. Dostupné z <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000430090>.
- Carroccio A et al. 2012. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity. *American Journal of Gastroenterology* **107**:1898–1906.

- Catassi C et al. 2013. Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* **5**:3839–3853.
- Catassi C et al. 2015. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The salerno experts' criteria. *Nutrients* **7**:4966–4977.
- Catassi C, Fasano A. (b.r.). *Nutrition and Celiac Disease Carlo Catassi and Alessio Fasano Nutrition and Celiac Disease.*
- Catassi C, Gatti S, Fasano A. 2014. The new epidemiology of celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **59**:7–9.
- Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. 2010. Body Mass Index in Celiac Disease: Beneficial Effect of a Gluten-free Diet. *Journal of Clinical Gastroenterology* **44**. Dostupné z https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2010/04000/Body_Mass_Index_in_Celiac_Disease__Beneficial.12.aspx.
- Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. 2008. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiology* **8**:1–9.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. 2012. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* **10**:735. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>.
- Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. 1980. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* **79**:801–6. Dostupné z [http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(81\)90689-2/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(81)90689-2/pdf).
- Czaja-Bulsa G. 2015. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition* **34**:189–194.
- Daulatzai M. 2015. Non-Celiac Gluten Sensitivity Triggers Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, Gut-Brain Axis Dysfunction, and Vulnerability for Dementia. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* **14**:110–131. Dostupné z <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5273&volume=14&issue=1&spage=110>.
- De Magistris L et al. 2010. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **51**:418–424.
- di Sabatino A, Corazza GR. 2012. Nonceliac gluten sensitivity: Sense or sensibility? *Annals of Internal Medicine* **156**:309–311. Dostupné z +.
- DiGiacomo D V, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. 2013. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **48**:921–925. Taylor & Francis. Dostupné z <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.809598>.

- Dostálová J, Kadlec P. 2014. *Potravinářské zboží* Vyd. 1. Key Publishing, Ostrava.
- Dupont FM, Vensel WH, Tanaka CK, Hurkman WJ, Altenbach SB. 2011. Deciphering the complexities of the wheat flour proteome using quantitative two-dimensional electrophoresis, three proteases and tandem mass spectrometry. *Proteome Science* **9**:1–29.
- Elli L et al. 2016. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* **8**.
- Estes JD et al. 2010. Damaged Intestinal Epithelial Integrity Linked to Microbial Translocation in Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus Infections. *PLOS Pathogens* **6**:1–15. Public Library of Science. Dostupné z <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001052>.
- Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. 2014. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. Strany 115–133 in M. Lyte a J. F. Cryan, editoři. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. Springer New York, New York, NY. Dostupné z https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. 2013. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* **36**:305–312. Elsevier Ltd. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>.
- Fuchs M. 2016. *Potravinová alergie a intolerance* První vydá. Mladá fronta, Praha.
- Gabrovská D, Hálová I, Chrpová D, Ouhrabková J, Sluková M, Faměra O, Kohout P, Pánek J, Skřivan P. 2015. *Obiloviny v lidské výživě*. Potravinářská komora České republiky, Česká technologická platforma pro potraviny, Praha.
- Genuis SJ, Lobo RA. 2014. Gluten sensitivity presenting as a neuropsychiatric disorder. *Gastroenterology Research and Practice* **2014**.
- Gibson PR, Muir JG, Newnham ED. 2015. Other Dietary Confounders: FODMAPS et al. *Digestive Diseases* **33**:269–276. Dostupné z <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000371401>.
- Gibson PR, Shepherd SJ. 2012. Food Choice as a Key Management Strategy for Functional Gastrointestinal Symptoms. *The American Journal Of Gastroenterology* **107**:657. American College of Gastroenterology. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.49>.
- Godlee F. 2012. Gluten sensitivity: Real or not? *BMJ (Online)* **345**:8450.
- Green PHR, Lebwohl B, Greywoode R. 2016. Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **135**:1099–1106. Elsevier Ltd. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>.
- Hansen LBS et al. 2018. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nature Communications* **9**.

- Henggeler JC, Verissimo M, Ramos F. 2017. Non-coeliac gluten sensitivity: A review of the literature. *Trends in Food Science and Technology* **66**:84–92. Elsevier Ltd. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2017.05.018>.
- Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, Verma R. 2016. SOCIETY P APER NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders **63**:156–165.
- Hoffmanová I, Sánchez D. 2015. Neceliakální glutenová senzitivita. *Vnitřní lékařství : orgán Československé společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně* **61**:219–227. Dostupné z <http://www.medvik.cz/link/bmc15013565>.
- Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. 2015. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with Non-Celiac gluten sensitivity. *Nutrients* **7**:1565–1576.
- Holmes GKT. 2013. Non coeliac gluten sensitivity **6**:115–119.
- Hořejší V. 2013. *Základy imunologie* 5. vyd. Triton, Praha.
- Jackson J et al. 2014. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **159**:539–542. Elsevier B.V. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.023>.
- Junker Y et al. 2012. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of Experimental Medicine* **209**:2395–2408. Dostupné z <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20102660>.
- K. Kaukinen, K. Turjanmaa, M. Mäki,. 2002. Intolerance to Cereals Is Not Specific for Coeliac Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **35**:942–946. Taylor & Francis. Dostupné z <https://doi.org/10.1080/003655200750022995>.
- Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, Hansen J, Dennis M, Lef DA. 2012. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet.
- Kadlec P, Melzoch K, Voldřich M. 2012. *Přehled tradičních potravinářských výrob* Vyd. 1. Key Publishing, Ostrava.
- Kasper H. 2015. *Výživa v medicíně a dietetika* 1. české v. Grada, Praha.
- Kohoutková I. 2014. *Pečeme bez lepku* První vydá. Arista Books, Praha.
- Larretxi I, Navarro V, Churruca I. 2017. Celiac Disease and Gluten-Related Disorders. Strany 1–14 *Nutritional and Analytical Approaches of Gluten-Free Diet in Celiac Disease*. Springer International Publishing, Cham. Dostupné z https://doi.org/10.1007/978-3-319-53342-1_1.
- Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, Catassi G, Verma AK, Gatti S, Catassi C. 2017. Re-challenge studies in non-coeliac gluten sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology* **8**:1–9.

- Lis DM. 2019. Exit Gluten - Free and Enter Low FODMAPs : A Novel Dietary Strategy to Reduce Gastrointestinal Symptoms in Athletes. *Sports Medicine* **49**:87–97. Springer International Publishing. Dostupné z <https://doi.org/10.1007/s40279-018-01034-0>.
- Ludvigsson JF et al. 2013. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* **62**:43–52.
- Makharia A, Catassi C, Makharia GK. 2015. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: A clinical dilemma. *Nutrients* **7**:10417–10426.
- Malekzadeh R, Kalantri E, Rostami-Nejad M, Khatavi F, Shahbazkhani B, Rostami K, Etemadi M, Sadeghi A. 2015. Non-Celiac Gluten Sensitivity Has Narrowed the Spectrum of Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* **7**:4542–4554.
- Molina-Infante J, Carroccio A. 2017. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **15**:339–348. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235651630547X>.
- Molina-Infante J, Serra J, Fernandez-Bañares F, Mearin F. 2016. The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Lights and shadows. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)* **39**:55–65. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444382416000213>.
- Morant A. 2011. Psychosis and Silent Celiac Disease in a Down Syndrome Adolescent: A Case Report. *Case Reports in Pediatrics* **2011**:1–3. Dostupné z <http://www.hindawi.com/journals/cripe/2011/970143/>.
- Nijhawan S, Goyal G. 2015. Celiac Disease Review. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System* **05**:1–7. Dostupné z <https://www.omicsonline.org/open-access/celiac-disease-review-2161-069X-1000350.php?aid=65256>.
- Not T et al. 2011. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut* **60**:1487–1493. BMJ Publishing Group. Dostupné z <https://gut.bmj.com/content/60/11/1487>.
- Palma G De, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. 2009. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects:1154–1160.
- Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. 2014. Randomised clinical trial: Gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - An exploratory clinical study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **39**:1104–1112.
- Picarelli A et al. 2013. Usefulness of the organ culture system when villous height/crypt depth ratio, intraepithelial lymphocyte count, or serum antibody tests are not diagnostic for celiac disease. *Translational Research* **161**:172–180. Mosby, Inc. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2012.10.010>.

- Pietzak M, Kerner Jr. JA. 2012. Celiac Disease, Wheat Allergy, and Gluten Sensitivity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **36**:68S–75S. Dostupné z <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0148607111426276>.
- Ricciuti P, Crecchio C, Rizzello CG, Guerzoni ME, Francavilla R, Gobetti M, Ndagijimana M, De Angelis M, Gagliardi F, Di Cagno R. 2009. Different Fecal Microbiotas and Volatile Organic Compounds in Treated and Untreated Children with Celiac Disease. *Applied and Environmental Microbiology* **75**:3963–3971.
- Roest RH De, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, Brien LAO, Leeper JA, Hebblethwaite CR, Geary RB. (b.r.). The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome : a prospective study:895–903.
- Roncoroni L, Elli L, Bardella MT, Perrucci G, Ciulla M, Lombardo V, Tomba C, Conte D, Doneda L. 2013. Extracellular matrix proteins and displacement of cultured fibroblasts from duodenal biopsies in celiac patients and controls. *J Transl Med* **11**:91. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566365><http://www.translational-medicine.com/content/11/1/91/abstract><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637115/pdf/1479-5876-11-91.pdf>.
- Rosinach M, Fernández-Bañares F, Carrasco A, Ibarra M, Temiño R, Salas A, Esteve M. 2016. Double-Blind Randomized Clinical Trial: Gluten versus Placebo Rechallenge in Patients with Lymphocytic Enteritis and Suspected Celiac Disease. *PLOS ONE* **11**:1–13. Public Library of Science. Dostupné z <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157879>.
- Rosser EC, Mauri C. 2016. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* **74**:85–93. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841116300877>.
- Rostami K et al. 2015. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World Journal of Gastroenterology* **21**:2593–2604.
- Sabatino A Di, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, Giorgio R De, Stefano M Di, Corazza GR. 2015. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **13**:1604–1612.e3. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356515001536>.
- Sanz Y, Palma G De, Laparra M. 2011. Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota. *International Reviews of Immunology* **30**:207–218. Taylor & Francis. Dostupné z <https://doi.org/10.3109/08830185.2011.599084>.
- Sapone A et al. 2011. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: Celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Medicine* **9**.
- Sapone A, C BJ, Carolina C, Katri K, Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M. 2012. Spectrum of gluten-related disorders : consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* **10**:13. Dostupné z <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13>.

- Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, Fasano A. 2010. Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease. *International Archives of Allergy and Immunology* **152**:75–80. Dostupné z <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000260087>.
- Schrezenmeir J, Vrese M De. 2001. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition 1–3. *American Journal of Clinical Nutrition* **73**:4. Dostupné z <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/73/2/361s/4737561>.
- Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. 2015. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* **29**:469–476.
- Shah E, Pimentel M. 2014. Placebo effect in clinical trial design for irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* **20**:163–170.
- Simreń M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ, Zoetendal EG. 2013. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut* **62**:159–176.
- Skidmore PML, Brien LO, Geary RB. 2016. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome : the evidence to date:131–142.
- Skodje GI, Henriksen C, Salte T, Drivenes T, Toleikyte I, Lovik AM, Veierød MB, Lundin KEA. 2017. Wheat challenge in self-reported gluten sensitivity: a comparison of scoring methods. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **52**:185–192. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2016.1244705>.
- Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MCE. 2011. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome:487–495.
- Trojan S. 2003. *Lékařská fyziologie* Vyd. 4., p. Grada, Praha.
- Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, Verna EC, Volta U, Alaedini A. 2016. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* **65**:1930–1937.
- Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. 2012. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: A nationwide study. *European Journal of Internal Medicine* **23**:384–388. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620512000040>.
- van Gils T, Nijeboer P, Ijssennagger CE, Sanders DS, Mulder CJJ, Bouma G. 2016. Prevalence and characterization of self-reported gluten sensitivity in The Netherlands. *Nutrients* **8**:1–9.
- Vejmelka J, Růžičková L, Kohout P. (b.r.). *Dieta s nízkým obsahem FODMAPs* 1. vydání. Forsapi, Praha.

- Velíšek J, Hajšlová J. 2009. *Chemie potravin* Rozš. a př. OSSIS, Tábor.
- Vernerová M, Kohout P. 2015. *Bezlepková dieta* Vydání dru. Vyšehrad, Praha.
- Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. 2016. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition* **35**:1236–1241. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416300887>.
- Volta U et al. 2014. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Medicine* **12**:4–11.
- Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. 2013. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cellular And Molecular Immunology* **10**:383. Chinese Society of Immunology and The University of Science and Technology. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.28>.
- Volta U, De Giorgio R. 2012. New understanding of gluten sensitivity. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **9**:295. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved. Dostupné z <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.15>.
- Volta U, Villanacci V. 2011. Celiac disease: Diagnostic criteria in progress. *Cellular and Molecular Immunology* **8**:96–102. Nature Publishing Group. Dostupné z <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2010.64>.
- Wahnschaffe U, Schulzke J, Zeitz M, Ullrich R. 2007. Predictors of Clinical Response to Gluten-Free Diet in Patients Diagnosed With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **5**:844–850. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356507003291>.
- Wroblova K, Kolorz M, Pav I, Horakova Z, Filipova P, Bartos M, Bartosova L. 2014. Frequencies of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes in Czech and Slovak coeliac patients and the healthy population. *Acta Biochimica Polonica* **61**:191–193.
- Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, Villanacci V, Hidalgo A, Lanzini A. 2015. Randomised clinical study: Gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **42**:968–976.

9 Seznam použitých zkratk

NCGS	neceliakální glutenová senzitivita
VAS	vizuální analogová škála
GS	glutenová senzitivita
CD	celiakie
ATIs	inhibitory amylasy a trypsinu
IBS	syndrom dráždivého tračníku
FODMAPs	fermentovatelné oligo, di, monosacharidy a polyoly
GFD	bezlepková dieta
WA	alergie na pšenici
ACD	pacienti s aktivní celiakie
RCD	pacienti u kterých odezněli příznaky celiakie
GSP	pacienti s NCGS
NC	pacienti bez celiakie
SD	směrodatná odchylka
LFMs	dieta s nízkým obsahem lehce zkvasitelných sacharidů
EFMs	expoziční týden s lehce zkvasitelnými sacharidy

10 Samostatné přílohy

Příloha 1: Recept na sušenky pro dvojité zaslepený expoziční test

Cookies

115-120g směsi	7-8 cookies						
Denní konzumace	6-7 cookies						

Připravíme směs do které přidáme lžičku skořice. Potom vajíčko, které smícháme se směsí. Přidáme stevii nebo med dle chuti. Přidáme na drobno nakrájený banán, který následně ve směsi rozmačkáme. Přidáme lžici bílého jogurtu. Nakonec přidáme trochu vody nebo mléka pro správnou konzistenci. Na závěr vše pořádně promícháme či rozmixujeme mixérem. Troubu si mezitím předehřejeme na 200 stupňů. Potom cookies pečeme 20 až 30 minut do zlatova.

200g směsi	Z tohoto množství uděláte minimálně 14 cookies						
2 ks vajec							
lžička skořice							
stevie dle chuti/ med							
kus banánu							
lžice bílého jogurtu							
trocha vody (pro lepší konzistenci)							

Příloha 2: Vstupní měření antropometrických parametrů

Měření	
Pořadí	M1
Parametry	Půměr ± SD
Hmotnost (kg)	64,1 ± 12,6
Tělesný tuk (%)	22,9 ± 7,4
Svalová hmota (kg)	47 ± 10,7
Kosti (kg)	2,5 ± 0,5
BMI (kg/m ²)	22,6 ± 1,9
Metabolický věk (let)	17,8 ± 6,7
Voda v těle (%)	57,7 ± 5,4
Viscerální tuk (index)	1,8 ± 1,2
Boky (cm)	86,8 ± 6,3
Pas (cm)	73,3 ± 8,4
Systolický tlak (mmHg)	122,7 ± 10,7
Diastolický tlak (mmHg)	71,7 ± 6,4
Puls (tep)	68,2 ± 7,1