

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



Dieta a nutriční opatření u celiakie

Bakalářská práce

Autor práce: Barbora Veselá

Vedoucí práce: Doc. Jaroslav Havlík, Ing. Ph.D.

© 2013 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Dieta a nutriční opatření u celiakie" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 12. 4. 2013 _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Zuzaně Hroncové, (Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky, Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů), která byla školitelem-specialistou mé práce. Především za její cenné rady a odborné vedení. Dále pak poděkování patří vedoucímu práce Doc. Jaroslavu Havlíkovi, Ing. Ph.D. za poskytnutí informací a konzultací.

Dieta a nutriční opatření u celiakie

Dietary and nutritional aspects of celiac disease

Souhrn

Celiakie je zánětlivé onemocnění tenkého střeva. V současné době je jednou z nejčastějších celosvětově se vyskytujících chronických chorob. Běžně se objevuje asi u 1 % světové populace. U žen je výskyt častější než u mužů. Celiakie je autoimunitní nemoc, která je vyvolaná prolaminovými bílkovinami pšenice, žita, ječmene a ovsa. Dalším důležitým faktorem pro její vznik je přítomnost transplantačních antigenů II. třídy HLA-DQ2 nebo DQ8. Jedná se o celoživotní onemocnění, které je v současnosti léčitelné pouze bezlepkovou dietou. Náklady na ni jsou ale vyšší ve srovnání s běžnou racionální stravou. Bezlepkové výrobky by měly obsahovat méně než 50 mg/kg lepku. Často diskutovaným tématem je zavedení ovsa do diety. Některé studie uvádějí, že bezpečné množství pro dospělé je do 70 g ovsa denně a pro děti až 25 g denně. Průběh celiakie závisí na důslednosti dodržování dietního režimu. Svými závažnými komplikacemi může nejen zvyšovat nemocnost a zkracovat život pacienta, ale také podstatně snižovat jeho kvalitu. Většina jedinců s celiakií trpí nedostatkem železa, vápníku, mědi, selenu, zinku, vitamínu D, B12, B komplexu a kyseliny listové. Nedostatek kyseliny listové je nebezpečný zejména u těhotných žen, které mají zvýšené nároky na metabolismus. Perorální podávání kyseliny listové nastávajícím matkám se pohybuje v denních dávkách 5 mg. V současné době hraje důležitou roli otázka prevence vzniku onemocnění. Epidemiologické studie uvádějí, že kojení může mít před celiakií ochranný potenciál. Podle nových doporučení je vhodné doplňkové potraviny obsahující lepek zavádět mezi 4. a 6. měsícem věku a to pouze u dětí kojených mateřským mlékem. Pro včasnou diagnózu celiakie je vhodný screening rizikových skupin. Diagnostické vyšetření je rozděleno do dvou kroků: serologické stanovení protilátek ke tkáňové transglutaminase ve třídě IgA a vyšetření sliznice tenkého střeva. Žádný z těchto doporučených testů však nedokáže onemocnění definitivně potvrdit, ani vyloučit. Cílem této práce bylo zhodnotit nově dostupnou vědeckou literaturu o celiakii, obsahující nové postupy při léčbě a diagnostice tohoto onemocnění.

Klíčová slova: celiakie, dietní terapie, lepek, bezlepková dieta, tenké střevo, imunitní poruchy

Summary

Celiac disease (CD) is an inflammatory disease of the small intestine. Nowadays, CD one of the most globally occurring chronic diseases affecting one percent of the world's population. Incidence of CD in the female's population is higher than in men's. It is an autoimmune disease which is caused by prolamin proteins contained in wheat, rye, barley and oats. Another important factor for CD incidence is the presence of transplantation antigens of the II. class HLA-DQ2 or DQ8. It is lifelong disease that is currently treatable only by a gluten-free diet. Costs of this diet are higher than that of the general diet. The gluten-free products should contain less than 50 mg of gluten per kg. Frequently discussed topic is the inclusion of oats into the diet. Some studies suggest that the safe amount for adults is 70 g of oats in a day and for children up to 25 g per day. A process of the CD depends on strict adherence to the dietary regimen. This disease has many serious complications leading to additional illnesses, it shortens the patient's life but as well decreases the patient's quality of life. Most of the patients suffer from deficiency of iron, calcium, copper, selenium, zinc, vitamin D, B12, B complex and folic acid. The lack of folic acid is particularly dangerous for pregnant women, to whom have increased demands on their metabolism. The daily oral dose of folic acid is increased for expecting mothers around 5 mg. Prevention of the disease plays very important role in the present days. Epidemiological studies suggest that breastfeeding may have a protective potential against CD. According to the new recommendation, it is advisable to give complementary food with gluten to babies who at age 4–6 months old and were breastfed before. For CD diagnosis, it is suggested to do the screening of high risks groups. Diagnostic procedure is divided into two steps: serological determination of antibodies against tissue transglutaminase IgA class and examination of the small intestinal mucosa. None of these recommended tests cannot definitively confirm or eliminate the disease. Thus, the aim of this thesis was to review recently available scientific literature on celiac disease, containing new procedures in the treatment and diagnosis of celiac disease.

Keywords: celiac disease, diet therapy, gluten, gluten-free diet, small intestine, immune disorders

Obsah

1	Úvod.....	8
2	Cíl práce	9
3	Historie.....	10
4	Charakteristika onemocnění.....	11
4.1	Genetické faktory	11
4.1.1	HLA geny.....	11
4.1.2	Non-HLA geny.....	12
4.2	Klinické projevy.....	12
4.3	Herpetiformní dermatitida.....	13
5	Patogeneze onemocnění	14
5.1	Prolaminy	14
5.2	Imunitní systém střeva	14
5.3	Změny u pacientů s celiakií.....	16
6	Stanovení diagnózy	19
6.1	Serologický screening	19
6.2	Endoskopie.....	21
6.2.1	Patologickoanatomický nález.....	22
7	Epidemiologie	23
8	Celiakie a její vliv na plodnost, těhotenství a vývoj dítěte.....	25
8.1	Léčba celiakie u těhotných.....	26
9	Celiakie u pediatrické populace	28
10	Nutriční důsledky celiakie.....	33
10.1	Nedostatek železa.....	33
10.2	Nedostatek vitamínu B12.....	34
10.3	Nedostatek vitamínu D a vápníku	34
10.4	Nedostatek kyseliny listové.....	34
10.5	Další vitamíny rozpustné v tucích.....	35
10.6	Ostatní mikroživiny a nedostatky minerálních látek.....	35
11	Léčba celiakie	36
11.1	Bezlepková dieta.....	36
11.2	Oves a bezlepková dieta.....	39

12	Závěr	42
13	Seznam literatury	43
14	Seznam obrázků	53
15	Seznam tabulek	53

1 Úvod

Celiakie, zánětlivé onemocnění tenkého střeva, je známá už z dávné historie. V současné době je jednou z nejčastějších celosvětově se vyskytujících chronických chorob, která se běžně objevuje asi u 1 % světové populace. V České republice trpí tímto onemocněním 40 000-50 000 lidí, diagnostikována je zhruba 1/10. U žen je výskyt častější než u mužů. Celiakie je autoimunitní nemoc, která je vyvolaná prolaminovými bílkovinami pšenice, žita, ječmene a ovsa. Obvykle se nalézá v již postižených rodinách ve spojení s některými jinými autoimunitními chorobami, onemocněním štítné žlázy a u jedinců se selektivním deficitem IgA. Dalším důležitým faktorem pro její vznik je přítomnost transplantačních antigenů II. třídy HLA-DQ2 nebo DQ8. Tyto antigeny jsou nacházeny u většiny pacientů. Celiakie má různé spektrum klinických projevů. Proto je rozdělována na typickou, atypickou, tichou, latentní a potenciální. Jedná se o celoživotní nemoc, která je v současnosti léčitelná pouze bezlepkovou dietou. Náklady na ni jsou ale vyšší ve srovnání s běžnou racionální stravou. Povolené bezpečné množství lepku, které by měly bezpečkové výrobky obsahovat, se pohybuje pod 50 mg/kg. Často diskutovaným tématem je zavedení ovsa do diety. Obohacování touto složkou by vedlo ke zvýšení nutriční hodnoty stravy. V minulosti byla celiakie považována spíše za dětské onemocnění. Dnes je známo, že může postihovat také dospělé jedince. Diagnostické vyšetření je rozděleno do dvou kroků: serologické stanovení protilátek ke tkáňové transglutaminase ve třídě IgA a vyšetření sliznice tenkého střeva. Žádný z těchto doporučených testů však nedokáže onemocnění definitivně potvrdit, ani vyloučit. V posledních letech probíhá řada studií zaměřených na prevenci této nemoci. Jedná se především o doporučení v oblasti výživy kojenců a zavádění lepku do jejich stravy.

2 Cíl práce

Cílem této práce je zpracovat přehlednou literární rešerši obsahující nové postupy při léčbě a diagnóze celiakie. Tato práce by měla poskytnout informace nejen pacientům, ale i širší veřejnosti. Zároveň může sloužit jako doplňující učební materiál pro studenty.

3 Historie

Celiakie se objevila již v dávné historii. V roce 1 př. n. l. Aretaeus z Cappadocie popsal onemocnění podobné citlivosti na lepek, enteropatii. Přesný klinický popis tohoto onemocnění vytvořil až doktor Samuel Gee v roce 1887 a dodnes se považuje za jeden z nejlepších. Toto onemocnění pojmenoval „postih celiakie“ a doporučil dietní léčbu. Avšak po druhé světové válce, v roce 1953, dánský pediatr Willem Dicke našel spojení mezi původem nemoci a obilovinou pšenicí a sledoval, jak nedostatečné zásoby pšenice vedly ke zlepšení stavu postižených pacientů, což zřetelně naznačovalo tomu, že příčinou onemocnění byly proteiny z lepku (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011). Toto „klinicky-popisné“ vymezení zjevné celiakie sloužilo poměrně dobře, i když ve zpětném pohledu očividně selhalo v zahrnutí pacientů s (lepkem řízenou) herpetiformní dermatitidou. Na jejich jejunální sliznici bylo často zjištěno, že zobrazuje minimální změny v architektuře a poněkud neinterpretovatelné lymfocytární infiltrace z vilózního epitelu. Nebyly dostatečně prokázány ani formy konečného stadia střevního selhání vedoucího k postupnému lymfomu a smrti nereagujících pacientů. Obě kategorie, a to navzdory důkazu o citlivosti na lepek, nespádají do tohoto omezeného rozsahu rané definice. Třetí výjimka definice přišla se studii, které také odhalily těžké, ploché destruktivní proximální léze v jejunální morfologii u cca 10-15 % rodinných příslušníků prvního stupně, kteří byli nejméně z 50 % asymptomatictí. Poznání, že pacient může být asymptomatický, a přesto mít závažné proximální léze, se zdálo být zvláštní anomálií. Nicméně racionální odpověď na tento paradox poskytla skupina vědců v roce 1969 v Seattlu, kteří ukázali, že vývoj příznaků nezávisí na vzhledu proximální léze, ale na délce střeva účastníci se lezní patologie. Patofyziologicky je užitečné zvážit morfologii zbývajícího distálního střeva a tlustého střeva, které překonávají jakýkoli malabsorpční defekt horního střeva, brání průjmu a činí tak pacienta asymptomatickým. V posledních letech se vyvinul pojem kompenzovaná – latentní nemoc. Klinicky – popisný termín celiakie již není vhodným označením, lepší alternativou je citlivost na lepek (Williamson and Marsh, 2002).

V současnosti je celiakie považována za primární poruchu zažívacího ústrojí, sestávající z běžného zánětlivého onemocnění tenkého střeva, které je způsobené a udržované hlavně imunologickou odpovědí na požívání lepku v potravě (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

4 Charakteristika onemocnění

Celiakie je chronické zánětlivé onemocnění tenkého střeva, které se může vyvinout v jakémkoli okamžiku v průběhu života u geneticky náchylných jedinců. Je častým onemocněním postihujícím přibližně 1 % populace na západní polokouli (Koning, 2012).

4.1 Genetické faktory

4.1.1 HLA geny

Onemocnění je z genetických faktorů nejvíce ovlivňováno polymorfismem transplantačních antigenů II. třídy. U většiny pacientů s celiakií jsou přítomny HLA-DQ2 (alely DQA1 * 05/DQB1 * 02) a u menšiny pacientů HLA-DQ8 (alely DQA1 * 0301/DQB1 * 0302). Téměř všichni nemocní vlastní DR3-DQ2 haplotyp (DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 haplotyp) nebo jsou DR5-DQ7 a DR7-DQ2 heterozygoti (to znamená, že mají DRB1 * 11/12-DQA1 * 0505-DQB1 * 0301 a DRB1 * 07-DQA1 * 0201-DQB1 * 0202 haplotypy) (Sollid, 2002). DQ α -řetězce, které jsou kódovány DQA1 * 0501 a DQA1 * 0505 se liší o jeden reziduální vedoucí peptid, a DQ β -řetězce, které jsou kódovány DQB1 * 0201 a DQB1 * 0202 se liší o jeden reziduální peptid v membráně-proximální domény. Je pravděpodobné, že tyto rozdíly nemají žádné funkční následky. Proto pacienti s celiakií, kteří mají tyto DR-DQ- haplotypní kombinace, vyjadřují stejnou funkční DQ molekulu na povrchu buněk, která je zakódovaná geny nesenými v poloze cis (to je DQA1 * 0501 a DQB1 * 0201 stejného haplotypu) nebo trans (to je DQA1 * 0505 a DQB1 * 0202 různých haplotypů) (Sollid et al., 1989). Evoluční aspekty naznačují, že genetická informace v subregionu DQ z DR3-DQ2 haplotypu je přítomna také u DR5-DQ7 a DR7-DQ2 heterozygotů, ačkoli sekvence informace je rozdělena mezi dvěma chromozomy. Proto je pravděpodobné, že citlivost na celiakii závisí na vzájemné interakci mezi alespoň dvěma geny DR3-DQ2 haplotypu, které se sejdou u DR5-DQ7 a DR7-DQ2 heterozygotního jednotlivce. Těch pár nemocných, kteří jsou DQA1 * 05- a DQB1 * 02- negativní, často mají DRB1 * 04-DQA1 * 03-DQB1 * 0302 haplotyp (to je, DR4-DQ8 haplotyp) (Sollid, 2000).

4.1.2 Non-HLA geny

Mnohem méně je v celiakii známo o zapojení non-HLA genů. Existuje několik zpráv, které ukazují na zapojení genu, který kóduje negativní kostimulační molekulu cytotoxických T-lymfocytů antigenu 4 nebo sousední gen, ale celkový účinek tohoto genu je malý. To s největší pravděpodobností ukazuje, že každý z non-HLA genů má sám o sobě malý efekt (Sollid, 2002). Nedávno proběhly rozsáhlé studie genomu (mikrosatelitních znaků a polymorfismu na úrovni jednotlivých nukleotidů-SNP), které vedly k vytipování IL-2, IL-21 a sedmi dalších rizikových oblastí (včetně genů kontrolujících imunitní odpověď) jako míst, spojených s predispozicí k tomuto onemocnění. Následovaly studie asociace DNA polymorfismu a rizika vzniku onemocnění (GWAS-genome-wide association studies), které na genové bázi objasňují sdružení celiakie a dalších autoimunitních onemocnění, např. roztroušené sklerozy, diabetu I. typu a revmatoidní artritidy. Zdá se, že i další faktory, a to faktory prostředí (jako je doba kojení, začátek podávání potravy obsahující lepek a složení střevní mikroflóry) ovlivňují nástup celiakie (Lettre and Rioux, 2008).

4.2 Klinické projevy

Klinické projevy celiakie se velmi liší. A přestože toto onemocnění bylo kdysi vnímáno jako čistě dětská nemoc, je diagnóza v dospělosti čím dál častější (Lionetti and Catassi, 2011). Avšak kvůli negativní serologii a mírným, nespecifickým příznakům často dochází ke zpoždění diagnózy. Střevní léze způsobená celiakií vede k rozmanitým nedostatkům živin a potravních minerálů. Nejčastěji se jedná o nedostatek vitamínu B12, vitaminů rozpustných v tucích, kyseliny listové a železa. Tyto nedostatky společně s denní nesnášenlivostí lepku mohou následně způsobit řídnutí kostí a tím zvyšují riziko zlomenin. S nedostatkem železa je spojený vznik anemie. Bezlepková dieta používaná k léčbě zahrnuje jisté komplikace, jelikož lepek se nachází u přibližně 70 % potravin a výrobní regulace nejsou ve všech zemích na stejné úrovni. Určité nedostatky živin navíc vyžadují specifickou kontrolu životosprávy (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

Podle klinických symptomů rozpoznáváme tyto formy celiakie: typická, atypická, tichá, potenciální a latentní (Bartošová et al., 2012). Popis klinických příznaků shrnuje tab. 1.

Tab. 1: Popis klinických příznaků celiakie (Lionetti and Catassi, 2011)

Klinické příznaky						
Typická	Chronický průjem	Neprospívání	Abdominální distenze	Ztráta svalů	Anorexie	Změny chování
Atypická	Anemie (nedostatek železa, vitamínu B12, kyseliny listové)	Malý vzrůst	Osteopenie / osteoporosa	Herpetiformní dermatitida	Aftózní stomatitida	Bolest hlavy
Tichá	Bez klasických příznaků	Poruchy chování	Chronická únava	Anemie	Snížená kostní denzita	
Potenciální	Normální střevní sliznice	Zvýšení počtu IEL	Pozitivní anti-tTG protilátky a / nebo EMA	Reakce na bezlepkovou dietu		
Latentní	Bez příznaků					

4.3 Herpetiformní dermatitida

Celiakie se může projevit také jako herpetiformní dermatitida. Nejedná se o přidruženou chorobu, ani o zhoršený stav celiakie, nýbrž o rovnocennou formu manifestace, se stejnou patogenezí, léčbou, prognózou a možnými následnými komplikacemi. Většina pacientů nemá žádné obtíže interního charakteru. V histologickém nálezu jsou přítomny IgA protilátky. Poškození střeva je většinou ložiskové v oblasti proximálního jejunum (Bartošová et al., 2012).

5 Patogeneze onemocnění

Povrchy sliznic, zejména gastrointestinálního traktu, jsou hlavním místem kontaktu vnějšího prostředí s organismem. Rozvoj patologické imunitní odpovědi proti potravinovým antigenům, např. pšeničnému lepku, vede ke vzniku celiakie (Frühauf et al., 2009).

5.1 Prolaminy

Lepek, původce onemocnění, je hlavní zásobní bílkovinou pšeničných obilovin a je využíván pro své aminokyselinové složení, především v období klíčení. Je tvořen složitou směsí molekul (Frühauf et al., 2009). Monomerní frakce obsahuje α/β , γ , ω gliadiny, polymerní frakce je tvořena vysokomolekulárními a nízkomolekulárními gluteniny (Koning, 2012).

Pšeničný lepek se spolu s hordeiny ječmene, sekaliny žita a aveniny ovsu řadí mezi bílkoviny bohaté na aminokyseliny prolin (P) a glutamin (Q). Prolaminy těchto obilovin mají několik specifických vlastností, které napomáhají k indukci odpovědi imunitního systému střevní tkáň. Vysoký obsah prolinu (36 % z aminokyselin) zhoršuje stravitelnost, protože oblasti bohaté na tuto aminokyselinu jsou silně rezistentní vůči degradaci v zažívacím traktu a tvoří významné oblasti (antigenní epitopy), které mohou vyvolat imunitní reakci. Vysoký obsah glutaminu (17-23 % z aminokyselin) způsobuje, že lepek je dobrým substrátem pro enzym tkáňovou transglutaminasu II (TG2), která zvyšuje imunogenicitu glutenových fragmentů (Frühauf et al., 2009).

5.2 Imunitní systém střeva

Mezi základní vlastnosti imunitního systému střeva patří zajišťování tolerance neškodných složek mikroflóry a potravy s pomocí řady buněčných a molekulárních mechanismů. Jednou z hlavních buněčných populací podílejících se na těchto mechanismech jsou dendritické buňky, které rozhodují o tom, zda dojde k navození a udržení slizniční (orální) tolerance, tj. k inhibici imunitní odpovědi, nebo naopak k její aktivaci. Nezralé dendritické buňky s nízkou expresí HLA molekul II. třídy a kostimulačních molekul mají nízkou schopnost prezentovat antigen. Jejich kontakt s antigenem vede ke stimulaci regulačních T-buněk, které produkují tlumivý cytokin IL-10 a tím podporují navození

tolerance. Ve zdravém střevě se vyskytují vysoké hladiny protizánětlivých cytokinů IL-10 a TGF- β . Předpokládá se, že porušení mechanismu indukce nebo udržení tolerance má za následek patologické změny i v případě potravinových intolerancí včetně celiakie (Frühauf et al., 2009).

Za normálních fyziologických podmínek střevní epitel s neporušenými mezibuněčnými spojeními slouží jako hlavní překážka při průchodu makromolekul, jako je např. lepek. Tento protein je rozdělen do dvou hlavních frakcí dle rozpustnosti, na gliadiny a gluteniny. Obě frakce obsahují chorobu aktivující peptidy (Dewar et al., 2006). V alkoholu rozpustné frakce, prolaminy (jmenovitě gliadin, glutenin z pšenice, hordein z ječmen a sekalin ze žita), bohaté na prolin a glutamin, podstupují částečné, ale neúplné trávení v tenkém střevě (Shan et al., 2005). V zažívacím traktu je pšeničný lepek vystaven působení žaludečních a pankreatických proteas a membránových peptidas kartáčového lemu tenkého střeva. Enzymatickým štěpením vzniklé peptidy lepku procházejí přes vrstvu (bariéru) střevního epitelu a přicházejí do kontaktu s buňkami imunitního systému v epitelové vrstvě a v lamina propria střevních klků (Frühauf et al., 2009). Při vystavení lepku směsi enzymů: pepsinu, trypsinu, chymotrypsinu, elastasy, karboxypeptidasy A a dipeptidasy IV, zůstává zachován spolu s menšími imunogenními fragmenty gliadinu a gluteninu i relativně velký fragment odolný vůči štěpení: 33-mer z α -gliadinu (aminokyseliny 57-89) LQLQPFQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF. Tento peptid dlouho přetrvává v gastrointestinálním traktu, je imunogenní a obsahuje 3 antigenní epitopy (PFPQPQLPY, PQPQLPYPQ, PYPQPQLPY) tvořené 9 aminokyselinami (Frühauf et al., 2009). Podle údajů od Maiuri et al. (2003), se jasně ukazuje, že některé peptidy lepku mohou vyvolat vrozenou imunitní odpověď, zatímco jiné řídí adaptivní imunitu.

Adaptivní imunitní odpověď zahrnuje CD4⁺ T-buňky v lamina propria, které rozpoznají konkrétní imunogenní peptidy zpracované a předložené antigen-prezentujícími buňkami. Antigeny jsou upraveny enzymaticky podle tkáňové transglutaminasy (tTG) (Sollid, 2002). Tento enzym patří do rodiny multifunkčních enzymů produkovaných řadou buněk a je významný zejména pro diferenciaci a růst T-buněk, buněčnou apoptosu, endocytosu, pro hojení a regeneraci tkání. Podílí se na aktivaci cytokinu TGF- β , který se uplatňuje jako růstový faktor při diferenciaci (obnově) střevního epitelu a jako regulační faktor při potlačení funkce efektorových T-lymfocytů. Enzym TG2 přítomný v lamina propria má schopnost prokřížit peptidy lepku nebo selektivně deaminovat aminokyselinu glutamin

(Q) na kyselinu glutaminovou (E), (v sekvenci Q-X-P, kde X může být libovolná AK), a zvyšovat negativní náboj lepkových peptidů. Negativní náboj deaminovaných peptidů zvyšuje jejich vazbu s molekulami HLA-DQ2 a DQ8 na buňkách prezentujících antigen (zralé dendritické buňky) a tím zvyšuje účinnost aktivace CD4⁺ T-lymfocytů (Frühauf et al., 2009).

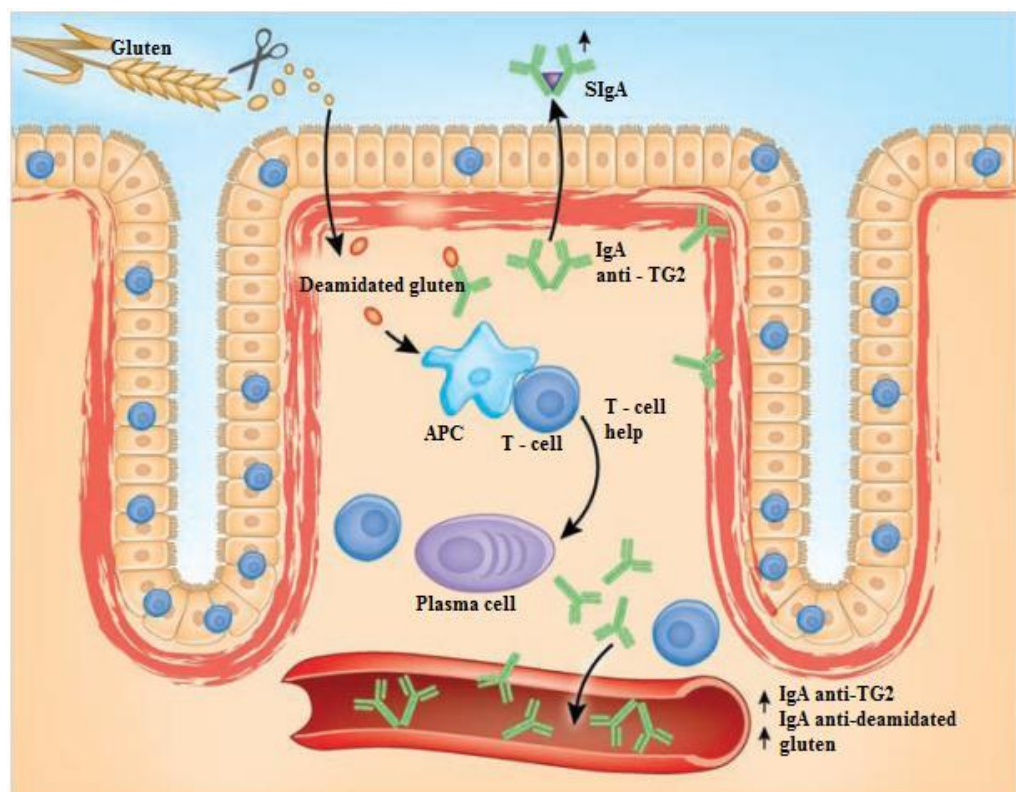
HLA-DQ peptidové komplexy uvolní podrážděné T-buňky, které stimulují produkci autoprotilátek ve formě anti-tTG a anti-endomysialních protilátek (EMA). Přítomnost těchto látek je specifická pro indikace celiakálního onemocnění (Molberg et al., 1998).

5.3 Změny u pacientů s celiakií

Pacienti s celiakií mají zvýšenou propustnost střeva pro luminální antigeny. Příčina jevu není dosud objasněna. Předpokládá se, že by zvýšení permeability mohlo být vyvoláno infekcí, stresem nebo změnami enzymatického a cytokinového prostředí. V poslední době bylo prokázáno, že zvýšené množství prostupujících gliadinových fragmentů může vést ke zvýšené produkci interleukinu 15 (IL-15) a nárůstu exprese A-řetězce, hlavního histokompatibilního antigenu I. třídy a molekul HLA-E v epitelových buňkách. (Frühauf et al., 2009). U intraepitelových T-lymfocytů (IEL), které jsou vymezeny ve vrstvě epitelu a mají převážně charakter cytotoxických CD8⁺ T-lymfocytů a přirozených zabíječských buněk, narůstá povrchová exprese NKG2D, CD94/NKG2A a IL-15R (Niewinski, 2008). Vzájemné působení uvedených molekul na epitelu a jejich ligandů na IEL vede k množení a nárůstu cytotoxické aktivity lymfocytů namířené proti sousedícím epitelovým buňkám. Zajímavé bylo zjištění, že CD8⁺ subpopulace IEL jsou významným zdrojem jak prozánětlivého cytokinu IFN- γ , tak i regulačního, tlumivého IL-10, který reguluje intenzitu lokálního zánětu. Aktivní zapojení IEL odpovídá nálezům zvýšeného počtu IEL, včetně nárůstu γ / δ T-buněk, v biopsiích tenkého střeva pacientů s celiakií (Lionetti and Catassi, 2011).

Nejen v epitelu, ale také v lamina propria dochází během vývoje choroby k významným změnám buněčnosti: narůstá počet makrofágů a dochází k jejich aktivaci, zvyšuje se podíl NK buněk, CD4⁺ pomocných (Th) lymfocytů, CD8⁺ cytotoxických T-lymfocytů, plazmatických buněk a žírných buněk. V patogenetických mechanismech celiakie je centrální úloha připisována gluten specifickým CD4⁺ T-lymfocytů, kterým zralé dendritické buňky účinně předkládají imunogenní gliadinové štěpy. Zvýšená aktivace gluten specifických T-buněk u pacientů s celiakií pak spouští celou řadu dějů vedoucích ke zvýšené

produkcí cytokinů a k aktivaci dalších buněčných populací, které se podílí na poškození střevní tkáně. Mezi cytokiny, které produkuje poškozená sliznice, patří cytokiny jak Th1, tak Th2 typu. Dominantním cytokinem u celiakie je IFN- γ (až desetinásobné množství), přispívající k prozánětlivému (Th1) prostředí a k aktivaci tkáňových enzymů. V postižené tkáni byla nalezena zvýšená aktivita metaloproteas TG2. Metaloproteasy jsou enzymy schopné štěpit komponenty extracelulární matrix a tím se podílet na změnách architektury střevní sliznice. V současné době je intenzivně studována patogeneze, ale i role dalších subpopulací T-lymfocytů, zejména prozánětlivých Th17 lymfocytů a jejich cytokinů a úloha regulačních T-buněk (Frühauf et al., 2009).



Obr. 1: Stanovení celiakie – léze ukazuje komplexní souhru zánětlivých změn a typické morfologické rysy, včetně většího počtu intraepiteliálních lymfocytů, snížené výšky enterocytů, vilózní atrofie a kryptové hyperplazie. Zvyšuje se hustota aktivovaných T-buněk a plazmatických buněk v lamina propria. Lepek je deaminován podle TG2. Zvyšuje se místní tvorba protilátek. IgA protilátky jsou vylučovány do střevního lumenu jako sekreční IgA (SIgA). Protilátky reagují s TG2 a deaminovaným lepem; značí aktivní celiakii. IgA anti-TG2 protilátky, které reagují s extracelulární TG2, tvoří imunitní komplexy, které jsou lokalizovány těsně pod epitelem (Sollid and Lundin, 2009).

Zajímavé a pro onemocnění typické je, že současně s aktivací Th1 CD4+ lymfocytů dochází i k aktivaci subpopulace Th2 lymfocytů, které produkují cytokiny vedoucí k množení a diferenciaci B-lymfocytů. Vznikají plazmatické buňky produkující specifické IgA a IgG protilátky, které jsou kromě lepku / gliadinu namířeny i proti řadě endogenních auto-antigenů včetně TG2 a enterocytů. Účast těchto protilátek v mechanismu vzniku onemocnění nebyla dosud objasněna. Pravděpodobně, jako u většiny T-buňkami mediovaných autoimunitních onemocnění, mají tyto protilátky, detekované v sérech pacientů, především diagnostický význam. Testování hladiny IgA protilátek namířených proti gliadinu (a nově i proti jeho deaminovaným peptidům), proti endomisiu (EMA) nebo TG2 je významné pro vyhledávání (screening) a záchyt onemocnění. Pro konečnou diagnózu celiakie však zůstává základním požadavkem morfologické vyšetření biopsie tenkého střeva a nález architektonických změn střevní sliznice (Frühauf et al., 2009). Schéma stanovení celiakie je popsáno na obr. 1.

6 Stanovení diagnózy

Neexistuje jediný test, který by mohl s konečnou platností určit nebo vyloučit celiakii u každého jednotlivce (Niewinski, 2008).

6.1 Serologický screening

Serologický screening, používaný jako výchozí neinvazivní metoda, je první krok při stanovení diagnózy. K široce dostupným serologickým testům používaných pro detekci celiakie, patří anti-gliadinové protilátky, anti-endomysialní protilátky (EMA) a protilátky ke tkáňové transglutaminase (anti- tTG) (Green et al., 2005). Tkáňová transglutaminasa má přímý vztah k patogenezi onemocnění a byla popsána jako vlastní chemický substrát endomysia. Tkáňová transglutaminasa, (isoenzym transglutaminasa II, TG2-EC 2.3.2.13), je transferasa, jejíž systémový název je protein – glutamin: amin- γ – glutamyltransferasa (Frühauf et al., 2009). Tkáňová transglutaminasa je Ca^{2+} dependentní enzym, katalyzující deaminaci glutaminu na glutamát, rovněž napomáhá vzniku intramolekulární vazby glutaminu na další primární amin, např. lysin a vede k agregaci glutaminových peptidů. Stanovení anti-tTG lze provádět ve třídě IgA a IgG. Má velmi vysokou diagnostickou efektivitu a v poslední době je považováno za základní serologický marker celiakie (Sollid, 2002). Detekce protilátky IgA proti endomysiu nebo tkáňové transglutaminase (tTG), cíleně z anti-endomysialních autoprotiátok, je přednostní před detekcí protilátek IgG proti endomysiu, tTG nebo gliadinu, vzhledem k vyšší citlivosti a přesnosti. To bylo potvrzeno ze dvou systematických hodnocení. Nevýhodou detekce protilátek IgA pro celiakii však je, že testování pacienti se selektivním deficitem IgA budou mít falešně negativní diagnostiku (Vermeersch et al., 2010). U jedinců, kteří jsou IgA deficitní, měření IgG EMA a anti-tTG nabízí spolehlivé výsledky. Zdá se, že specifčnost IgG EMA a anti-tTG jsou téměř 100% u IgA deficitních pacientů s celiakií (Niewinski, 2008). Nejvíce citlivé a specifické testy jsou EMA a anti-tTG (Green and Jabri, 2006). Testy na anti-gliadinové protilátky se již běžně nedoporučují z důvodu jejich nízké specifcity a senzitivity. IgA anti-tTG má 95–97% specifcitu a přibližně 90–96% citlivost. Serologickým zlatým standardem je IgA EMA s téměř 100% specifčností, i když s poněkud nižší citlivostí než anti-tTG, protože při menším stupni poškození sliznice jsou titry těchto protilátek nižší (Green, 2007). Ve skutečnosti pacienti s nižším stupněm vilózní atrofie nebudou mít pravděpodobně pozitivní celiakální

serologii (Abrams et al., 2004). Husby et al. (2012) poukazují na skutečnost, že serologické testy nemusí mít u dětí mladších pěti let takovou přesnost. Toto tvrzení se ještě znásobilo při provádění serologických testů u dětí mladších dvou let. Výsledky studie, na které se podíleli Niewinski et al. (2008), ukázaly, že těmto dětem chybí EMA a tTG protilátky. Díky daným okolnostem je doporučeným věkem, ve kterém by se měly asymptomatické děti s rizikovými faktory začít testovat, věk okolo tří let, s přidanou úmluvou, že dítě bylo před krevním testem po dobu jednoho roku na dietě obsahující lepek (Fasano et al., 2003). V roce 2004 Schwertz et al. ukázali, že by průkaznost protilátek proti deaminovaným gliadinovým peptidům (DGP) mohla být cenným nástrojem pro diagnostiku celiakie. Diagnostická přesnost peptidových protilátek byla nejvyšší, když byl peptid PLQPEQFPF používán v kombinaci s peptidem PEIQLPQFEE v rámci jednoho testu. IgG anti-DGP protilátky jsou citlivější a více specifické než protilátky IgG anti-gliadin a jejich výkon je přinejmenším stejně dobrý jako u protilátek IgA anti-DGP. Je potvrzeno, že výkon protilátek IgG anti-DGP je srovnatelný s výkonem IgA anti-tTG, ačkoli chybí velké studie, které by mohly zkoumat vývoj protilátek u pacientů od dětí po dospělé. V současné době existují čtyři výrobci komerčně dostupných IgG DGP rozborů: Euroimmun, Inova, Phadia a Binding Site. Někteří autoři hodnotí výkon Inova IgG anti-DGP testu a stanovení protilátek pomocí Euroimmun u dětí. Neexistují žádné studie, které by hodnotily rozboru pomocí Binding Site nebo Phadia a nejsou k dispozici ani testy lišící se ve srovnání výkonu IgG anti-DGP rozborů. Předchozí studie byly omezeny výběrem pacientů. V některých studiích byli zahrnuti pouze pacienti s těžšími histologickými změnami tenkého střeva. Další studie zahrnovaly pouze omezený počet pacientů, kteří měli potlačené příznaky nebo byli zařazeni do kontrolní skupiny pacientů jako zdraví dárce krve. Tyto metodické nedostatky byly zdůrazněny v nedávném systematickém review o výkonnosti IgA anti-tTG a IgG anti-DGP. Většina studií byla také omezena výběrem věkové kategorie, buď pro dospělé nebo děti (Vermeersch et al., 2010). Nedávná hodnocení DGP naznačují, že může mít vyšší výkon na tTG u pacientů mladších tří let (Harris et al., 2012). Stanovení IgA anti-tTG a IgG anti-DGP u všech pacientů nabízí tu výhodu, že se mohou brát v potaz dva výsledky jednotlivých testů při odhadu posttestové pravděpodobnosti celiakie. Pomocí poměru pravděpodobnosti lze posttestovou pravděpodobnost vypočítat pro danou pravděpodobnost ještě před vyšetřením, použitím Bayesova teorému. Grafické znázornění posttestové pravděpodobnostní funkce ještě před vyšetřením pravděpodobnosti je neúčinnějším způsobem, jak vyjádřit diagnostickou přesnost informací pro lékaře. Předběžné pravděpodobnostní testy na celiakii jsou nejen funkcí prostředí

(gastroenterologická poradna, primární péče, populační screening), ale i projevů jednotlivého pacienta (břišní potíže, průjem, známý výsledek biopsie). Použití poměru pravděpodobnosti překonává problém porovnávání studií u populace s jinou převahou celiakie, díky poměru pravděpodobnosti u nezávislé převahy (Vermeersch et al., 2012).

HLA genotypizace může být také užitečná při vyloučení celiakálního onemocnění u pacientů, u nichž není diagnóza jednoznačná. V 99 % případů mají celiaci buď HLA-DQ2 nebo DQ8 haplotyp. Genetické testování může být užitečné v případech, kdy existují přesvědčivé klinické vlastnosti a negativní serologie (Hadithi et al., 2007).

6.2 Endoskopie

Celiakie je charakterizována poškozením tenkého střeva se ztrátou absorpčních klků a hyperplazií krypt, která v konečném důsledku vede k projevům malabsorpčního syndromu. Dlouhotrvající neléčené onemocnění je při nutričním deficitu spojeno se zvýšeným rizikem malignity, speciálně vznikem střevního T-buněčného lymfomu (Bartošová et al., 2012). Pacientům s klinickými příznaky celiakie nebo pacientům s pozitivním serologickým nálezem se doporučuje podstoupit endoskopickou biopsii pro potvrzení diagnózy. Endoskopická biopsie je vhodná, i přesto že serologický nález je negativní, protože 10 % pacientů s celiakií má negativní serologické výsledky (Harris et al., 2012).

Definitivní diagnóza celiakie se může stanovit jen histologickým vyšetřením vzorku z biopsie z dolní části sliznice tenkého střeva od Vaterovy papily (Bartošová et al., 2012). Ti jedinci, kteří mají biopticky prokázanou herpetiformní dermatitidu, nemusí podstoupit střevní biopsii (Harris et al., 2012). Makroskopický nález při endoskopii může značně kolísat v závislosti od závažnosti onemocnění. Latentní onemocnění je charakterizované obzvláště nevelkými změnami sliznice s normálními semicirkulárními řasami. S pokročilou chorobou mají řasy až vroubkovaný charakter. Při těžkém poškození jejich výška a počet klesají, nebo mohou úplně chybět. Absence nebo snížení Kerkringových řas, příznak mozaikového reliéfu sliznice, vroubkované řasy a viditelné cévy sliznice jsou nejnápadnějším endoskopickým znakem celiakie s 94% senzitivitou a 84% pozitivní prediktivní hodnotou. Při tomto onemocnění jde o difúzní postižení jejunu, ale změny se mohou týkat celého tenkého střeva, nebo mohou mít ložiskový charakter. U některých pacientů s histologickým důkazem těžkého poškození sliznice může mít sliznice při endoskopickém vyšetření také normální vzhled (Bartošová et al., 2012). Doporučuje se provést kontrolní endoskopii s biopsií rok

po stanovení diagnózy, ale u více jak poloviny pacientů nedochází k obnově sliznice. Poté se endoskopie doporučuje při opětovném propuknutí příznaků, které nejsou vyvolané nedodržením diety, a které byly několik let na ústupu. V tomto případě je nutné vyloučení refrakterní celiakie nebo lymfomu (Harris et al., 2012). Refrakterní celiakie se vyskytuje u 1-2 % pacientů a její diagnóza vyžaduje kombinované klinické a histopatologické testy, spojené s imunocytochemií (Abdulkarim and Murray, 2003). Kapslová endoskopie je zobrazovací diagnostická metoda používaná u několika střevních onemocnění. Poskytuje vysoce kvalitní obrazy sliznice tenkého střeva s osminásobným zvětšením a bylo prokázáno, že je lepší než ostatní diagnostické metody určené pro diagnostiku různých onemocnění včetně refrakterní celiakie. Mezi hlavní výhody kapslové endoskopie patří neinvazivnost. Poskytuje snímky po celé délce tenkého střeva a je schopna detekovat detailně celý povrch sliznice včetně změn na střevních klcích. Kapslová endoskopie poskytuje lepší výsledky při hodnocení endoskopických markerů celiakie (Akin and Ersoy, 2012).

6.2.1 Patologickoanatomický nález

Standardní histologické vyšetření biopsie sliznice, odebrané z proximální části tenkého střeva, je nejspolehlivější metodou diagnostiky celiakie. Většina pacientů je diagnostikována z biopsie odebrané z oblasti D2 nebo D3 duodenu. Histologické změny kolísají, tak jako kolísá i klinický obraz. Tyto morfologické nálezy se hodnotí histologickým skórováním (grading) (Bartošová et al., 2012). Změny na střevní sliznici jsou klasifikovány stupnicí podle Marshe, která odráží stupeň buněčné infiltrace v tkáni i stupeň následného zploštění klků a zmnožení krypt tenkého střeva (Frühauf et al., 2009). Podle Marsha hodnotíme: zvýšení počtu intraepitelárních lymfocytů (zvýšení je definované jako > 40 lymfocytů na 100 povrchových enterocytů, nebo z enterocytů z horní části krypt; v 70-90% jde o CD8+ T-lymfocyty), zvýšení celularity lamina propria (plazmatické buňky, lymfocyty, eozinofily, neutrofilny), poškození enterocytů, atrofie klků / hyperplazie Lieberkühnových krypt. Histochemicky jsou přítomné početné enzymatické poruchy. Zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů, které vykazují povrchové znaky CD8+, je důležitým znakem celiakie. Jejich monoklonální charakter a ztráta znaků CD8+ může poukazovat na vznik T-lymfomu. Diagnózu celiakie potvrzuje reakce na bezlepkovou dietu ve smyslu snižování titru autoprotilátek a se zlepšováním histologického nálezu, respektive jeho úplnou opravou. Histologická remise onemocnění trvá i několik let a její vznik se vyvíjí delší dobu u dospělých než u dětí (Bartošová et al., 2012).

7 Epidemiologie

V minulosti byla celiakie považována za vzácné onemocnění, většinou postihující jedince evropského původu, a obvykle se vyznačovala nástupem během prvních let života (Lionetti and Catassi, 2011). Důkazy o výskytu celiakie pochází ze serologických screeningových studií. Ty zjistily, že se celiakie běžně vyskytuje asi u 1 % celosvětové populace. Jsou některé země s vyšší prevalencí, jako je Finsko, a jiné s nižším výskytem, například Německo. Onemocnění se vyskytuje téměř na všech kontinentech a zdá se, že roste. Většina nemocných lidí není v současnosti diagnostikována (Reilly and Green, 2012). Ženy jsou postihovány častěji než muži, v poměru 2:1 (Koning, 2012). Projevy se změnily jak u dětí, tak i u dospělých. Průjem a syndrom malabsorpce jsou méně časté. Nejběžnější příznaky u dětí jsou bolest břicha, omezený růst, zatímco u dospělých se celiakie projevuje vznikem anemie, osteoporosy. Screening rizikových skupin je hlavní způsob diagnostiky pro dospělé i děti. Většina studií zabývajících se výskytem celiakie používá údaje o seroprevalenci, která ukazuje na množství protilátek IgA a tkáňové transglutaminasy v séru. Výsledky jsou často potvrzeny pozitivním výskytem endomysialních protilátek pomocí biopsie. Tyto studie prokázaly, že se celiakie v populaci dětí i dospělých objevuje v 1 % jak v EU, tak v USA. Nemoc postihuje nejen celou Evropu, ale i země jako je Austrálie, Nový Zéland a Jižní Amerika obydlené Evropany. Onemocnění se vyskytuje převážně u bělochů, i když se s ním můžeme setkat také v Chile u indiánské populace a kanadská studie prokázala výskyt celiakie i u pacientů asijského původu. Celiakie je vzácná u lidí ve střední Africe. Nejvyšší rozvoj je hlášený u západosaharských dětí (Reilly and Green, 2012). Epidemiologické studie, provedené v oblastech rozvojového světa, ukazují prevalenci v severní Africe, tj. 0,53 % v Egyptě, 0,79 % v Libyi a 0,6 % v Tunisku, dále na Středním Východě, tj. 0,88 % v Íránu a 0,6 % v Turecku a Indie 0,7 % (Lionetti and Catassi, 2011). Kromě toho se nemoc objevuje v jižní Asii, kde projevy zahrnují jak typické, tak atypické syndromy. Populační duodenální biopsie a serologické studie v severním Švédsku odhalila prevalenci blížící se 2 %. Tato vysoká rychlost rozšíření je podobná v Mexiku a Finsku. Nicméně, mezinárodní serologická screeningová studie odhalila rozdíly v populacích v celé Evropě přes vysoké hodnoty ve Finsku 2,4 % po nízké v Německu 0,3 %, přičemž prevalence v Itálii byla 0,7 %. Ženy jsou diagnostikovány dvakrát až třikrát častěji než muži, s výjimkou mladých a starších v případě rovnoměrného pohlavního rozložení. V populaci screeningových studiích se postižení mezi muži a ženami zobrazuje rovnoměrněji. I když v jedné studii bylo

diagnostikováno více mužů než žen. V průběhu času ukázaly serologické screeningové studie dramatické zvýšení pozitivních serologických testů na celiakii. Ve studii Rubio-Tapia bylo čtyř až pětinasobné zvýšení výskytu nad padesát let. Prevalence onemocnění se zvýšila ve Finsku s věkem o 2,45 %, ve srovnání s 1 % u dětí. Většina lidí není diagnostikována. Rychlost diagnózy se liší v různých zemích. Ve Finsku je celiakie diagnostikována ze 70 %, ve srovnání s USA, kde je ročně diagnostikováno pouze 5 %. Míra diagnózy se v USA zvyšuje u obou věkových kategorií (Reilly and Green, 2012). Gandolfi et al. (2000) uvádějí, že se celiakie vyskytuje v mnoha jihoamerických zemích, které jsou většinou osídlené jednotlivci evropského původu. Mezi brazilskými dárci krve se prevalence onemocnění pohybovala mezi 1 : 681 a 1 : 214. Je třeba poznamenat, že studie o dárcích krve mají tendenci podceňovat prevalenci onemocnění, protože tito jedinci představují "nejzdravější" část populace, a jsou to většinou muži (zatímco celiakie je častější u žen) (Oliveira et al., 2007). Prevalence celiakie se zvyšuje v rizikových podmínkách, jako jsou např. autoimunitní onemocnění, nedostatek IgA a některé genetické syndromy (Downův, Turnerův a Williamsův). Průměrná prevalence celiakie u dětí s diabetem I. typu je 4,5 % (Holmes, 2002). U dětí postižených Downovým syndromem se hlášené prevalence pohybují mezi 3,2 % a 10,3 % (Lionetti and Catassi, 2011). Šesti až sedmi-násobné zvýšení výskytu celiakie bylo hlášeno u pacientů s autoimunitním onemocněním štítné žlázy (Larizza et al., 2001). V Argentině zaznamenali v roce 2000 celkovou prevalenci 1 : 167 u dospělých, zapojených do předmanželského vyšetření (Gomez et al., 2001).

8 Celiakie a její vliv na plodnost, těhotenství a vývoj dítěte

Několik studií ukázalo, že ženy s nešetřenou celiakií mají nepříznivě probíhající těhotenství; opakující se spontánní potraty, intrauterinní růstová restrikce, nízká porodní váha a kratší schopnost kojení. Tyto komplikace se zlepšily po vyloučení lepku ze stravy. V poslední době se prokázalo, že spontánní potraty a intrauterinní růstová restrikce mohou být příznaky subklinické celiakie (De Carolis et al., 2004). U žen s celiakií, které ze své stravy nevyloučí lepek, může dojít ke zkrácení reprodukčního období, což se projevuje opožděným nástupem první menstruace a předčasným přechodem. Ženy s neléčenou celiakií mohou trpět menstruačními obtížemi. Asi 40 % žen má komplikovanou menstruaci z příčin, které nejsou zcela objasněny, ale nedostatek živin nebo hormonální nerovnováha by zde mohly hrát roli (Sher et al. 1994). Collin et al. (1996) a Meloni et al. (1999) poznamenali, že subklinické onemocnění je častější u žen s jinak nevysvětlitelnou neplodností, než v obecné populaci. Prevalence choroby u mužů a špatná kvalita spermatu je srovnatelná s obecnou populací.

Opakující se potraty jsou považovány za možný důsledek tohoto onemocnění. Relativní riziko potratu před stanovením diagnózy u žen s celiakálním onemocněním, ve srovnání se stejnými ženami po stanovení diagnózy, je vyšší (Greco et al., 2004). Z výsledků studie Ciacci et al. (1996), jasně vyplývá, že možné riziko interrupce bylo 8,9krát vyšší u neléčených matek, což prokazuje, že bezlepková dieta efektivně vedla k podstatnému snížení potratů. Strava zlepšuje průběh těhotenství, z 22 těhotenství po ošetření činily potraty 4 %. Navíc výsledky dokazují, že nemoc je spojena s vysokou mírou nízké porodní váhy kojence a zkrácenou schopností kojení. Bezlepková dieta snížila počet nízké porodní váhy z 29,4-0 % a zvýšila délku kojení 2,38krát. Předčasný porod a ohrožení potratem, které nevede k potratu, nebyly ovlivněny stravou. Ve studii se nepodílela na průběhu těhotenství jen závažnost nemoci, což naznačuje, že by do tohoto procesu mohly být zapojeny i jiné faktory, jako je snížení nebo nedostatek vitaminů, mikroživin, nebo činnost hormonů. Dánská studie ukázala, že potomstva matek s celiakií mají nižší porodní váhu, než je běžné, a více než trojnásobně zvýšené riziko intrauterinní růstové restrikce. Pokud byla matka hospitalizována v nemocnici dříve než v době porodu, např. pro nemoc nebo komplikace, porodní hmotnost byla podobná kontrolním výsledkům a žádné zvýšené riziko nízké porodní hmotnosti nebylo zaznamenáno. Tento příznivý výsledek byl zřejmě ovlivněn včasným diagnostikováním matky a lepší výživou (Norgard et al., 1999). Ferguson et al. (1982) zjistili,

že téměř polovina všech dětí narozených v termínu, jejichž matky ze své stravy lepek nevyloučily, měla porodní hmotnost 3200 g. Klinické důsledky těchto zjištění vedly k poznatkům, že subklinická celiakie může být spojována s průběhem těhotenství, a že včasné diagnostikování tohoto onemocnění není bezvýznamné, protože vhodná léčba vede ke zlepšení porodních výsledků. Celiakie je mnohem běžnější než většina nemocí, pro které je prováděn screening těhotných žen. Je snadno léčitelná, a proto by mohlo být testování na tuto nemoc zahrnuto do standardních testů předepsaných pro těhotné ženy (De Carolis et al., 2004). Nedávné italské studie posuzovaly frekvenci subklinické celiakie prostřednictvím serologických testů a vzorků střevní biopsie u žen s dispozicí k opakovaným spontánním potratům a intrauterinní růstové restrikci. Celkem 44 pacientů s opakovanými spontánními potraty, 39 pacientů s intrauterinní růstovou restrikcí a 50 zdravých dárců krve bylo zařazeno do stejné věkové a geografické skupiny. Hodnocení pacienti s opakovanými spontánními potraty a s intrauterinní růstovou restrikcí měli významně vyšší frekvence serologických markerů celiakie, než kontrolní skupina. U 8 % pacientů s opakovanými spontánními potraty a 15 % pacientů s intrauterinní růstovou restrikcí byly zaznamenány pozitivní serologické testy. Jejunalní biopsie potvrdila diagnózu u osmi z devíti pacientů s pozitivním serologickým testem, kteří souhlasili s endoskopií. Tyto výsledky naznačují, že ženy, které mají opakované spontánní potraty nebo intrauterinní růstovou restrikci, mohou trpět subklinickou celiakií, kterou lze detekovat serologickými screeningovými testy. Přesnější definice rizikových faktorů by mohla vést k účinné strategii pro screening u žen s nepříznivým průběhem těhotenství (Gasbarrini et al., 2000).

8.1 Léčba celiakie u těhotných

Je důležité, aby byly ženy vedeny k dodržování přísné bezlepkové diety, jakmile byly diagnostikovány, kvůli optimalizaci průběhu těhotenství. Těhotenství klade zvýšené nároky na metabolismus a mělo by se zabránit konkrétním nedostatkům živin, proto je důležité dosáhnout vyvážené stravy a zamezit zbytečnému vyloučení potravin. Možnost dietetického vedení ideálně začíná před početím, zahrnuje úzké dietní regulace a přezkum ze strany lékaře a dietetika ve spolupráci s porodníkem. Doplnky s kyselinou listovou jsou povinné u žen, kterým hrozí velké riziko nedostatku folátů. Spolu s přísným dodržováním diety je nezbytné dodávání vápníku, železa, kyseliny listové, vitamínu B12 a B komplexu. Perorální podávání kyseliny listové je vhodné v denní dávce 5 mg, i když doporučená denní dávka pro těhotné

ženy netrpící celiakií je pouze 10 % z tohoto množství. Malabsorpce vitamínu K může vést k poruše koagulace v průběhu nebo po porodu a dítě může sdílet koagulopatii. Při nedostatku protrombinu je indikován intramuskulární vitamin K. Pravidelně by měla být posuzována mateřská hmotnost, hemoglobin, ferritin a jiné hladiny živin. V malém počtu případů se malabsorpce při dodržování bezlepkové diety nespraví. V šestinedělí by měla být kladena zvláštní pozornost na obsah vápníku a vitamínu D, protože kojení může vést ke kalciové homeostaze. Některé zdravé ženy mají během kojení sklon k hubnutí. U žen s celiakií je toto riziko vyšší, proto se doporučuje pozorování s pokračujícím podáváním doplňků stravy (Ciacci et al., 1996).

Po porodu je i nadále důležité pozorovat výživu, léčbu a mateřský stav. Kojení není kontraindikací, ale mělo by být přezkoumáno, pokud kojící matka neprospívá na zdraví (De Carolis et al., 2004).

9 Celiakie u pediatrické populace

Podle odhadů z roku 2010 žije na světě 2,2 milionu dětí s celiakií. Na toto onemocnění pak ročně umírá 42 tisíc dětí. Kromě toho, lze až 4 % úmrtnosti v důsledku průjmových onemocnění přičíst právě nediagnostikované celiakii. I když existuje řada společných rysů u dospělých a dětí trpících celiakií, je třeba brát v úvahu zvláštní ohledy při práci s dětmi a dospívajícími. V této skupině pacientů jsou specifické aspekty epidemiologie, patogeneze, diagnózy a prezentace celiakie. Včasným rozpoznáním a diagnózou lze předejít komplikacím, spojených s vývojem a kvalitou života. Mnoho dětí a dospívajících má potenciál k rozvoji celiakie. V současné době je klíč k prevenci celiakie u pacientů, kteří jsou alergičtí na lepek neznámý. Jsou známa doporučení, která se týkají praktik výživy kojence, především v podpoře kojení, které může, zvláště při zavedení malého množství lepku do stravy, snížit riziko celiakie a pozměnit závažnost nemoci a její nástup (Newton and Singer, 2012).

Epidemiologické studie uvádějí, že kojení může ochránit před tímto onemocněním. Nicméně, údaje jsou kontroverzní a mechanismy nejasné. Experimentální údaje naznačují, že kojení může vyvolat spolehlivou ochranu, pokud jsou splněna některá kritéria. Ochranný potenciál mateřského mléka bude záviset na expozici matky společně se životním prostředím, dietních antigenech a účinnosti převodu antigenů přes prsní epitel. Indukce tolerance bude záviset také na přítomnosti imunitních modulačních faktorů v mateřském mléce a jejich dopadu na neonatální střevo a zrání imunitního systému (Verhasselt, 2010). Před lety bylo mateřské mléko považováno především za zdroj živin pro vyvíjející se dítě. Rozsáhlé pozorování zjistilo, že kojení poskytuje ochranu vůči infekčním onemocněním a může snížit o více než polovinu úmrtnost z důvodu běžných infekcí (Labbok et al., 2004). Tato ochrana se z velké části opírá o pasivní přenos velkého množství mikrobů a specifických imunoglobulinů prostřednictvím mateřského mléka, a tak může kompenzovat nedostatek syntézy imunoglobulinů v průběhu prvního roku života (Brandtzaeg, 2003). Delší kojení a pokračování v kojení po zavedení lepku může oddálit nástup klasické celiakie. Na druhé straně ani kojení, ani načasování zavedení lepku do stravy neovlivňuje závažnost onemocnění. Hlavním zjištěním bylo, že kojení zpožďuje nástup celiakie, a že kojení v době zavádění lepku mělo významný ochranný účinek (Radlovic et al., 2010).

Tab. 2: Zavádění lepku-vnitrostátní a mezinárodní doporučení (Szajewska et al. 2012)

Společnost/země	Rok	Doporučení
Nizozemí	1999	Po 6. měsíci věku.
Polsko	2007	Po úplném 4. měsíci věku a před koncem 6. měsíce věku. Malé množství nejlépe při stálém kojení.
ESPGHAN výbor pro výživu	2008	Je rozumné se vyhnout brzkému (do 4 měsíce) a pozdnímu (nad 7 měsíců) zavedení lepku a zavést lepek postupně, zatímco je dítě stále kojeno.
Izrael	2009	Národní směrnice jsou v souladu s pokyny ESPGHAN.
Chorvatsko	2010	Po celých 4 měsících věku, nejlépe při stálém kojení.
Německo	2011	Zavedení lepku v malých množstvích přednostně při stálém kojení, ne dříve než na počátku 5. a nejpozději na začátku 7. měsíce věku.
Švédsko	2011	Zavedení lepku v malých množstvích nejlépe, když je dítě ještě kojeno, ne dříve než ve věku 4. měsíců a ne později než ve věku 6. měsíců.
USA	2012	Doplňkové potraviny obsahující lepek mohou být zavedeny mezi 4. a 6. měsícem věku a to pouze u dětí kojených mateřským mlékem. Kojenecké náhražky a kravské mléčné výrobky neposkytují ochranný potenciál před tímto alergenem.

Časné zavádění lepku, před čtvrtým měsícem, nemělo za následek dřívější nástup nemoci. Ani kojení, ani načasování uvádění lepku nemělo vliv na závažnosti onemocnění. Bylo zjištěno, že kojení, i když obecně krátké, snižuje riziko výskytu celiakie v prvním roce života. Některé observační studie tvrdily, že delší kojení je v době zavádění lepku spojeno se zpožděním a prevencí tohoto onemocnění (Radlovic et al., 2010). Welander et al. (2010) použili prospektivně shromážděné údaje ze studie, které se zúčastnily děti z jihovýchodního Švédska, a nezjistili spojitost mezi délkou kojení a následným rozvojem celiakie. Autoři také nenalezli žádný vztah mezi délkou kojení a pozdějším nástupem celiakie, s přihlédnutím k věku v době zavádění lepku a zaznamenaným infekcím v této době. Dále neshledali rozdíl

v riziku rozvoje onemocnění u kojenců, kterým byl lepek představen ve věku třech až čtyřech měsíců nebo sedmi až osmi měsíců. Žádný ochranný účinek kojení nenalezli ani Norris et al. (2005) ve studii s dětmi s vysokým rizikem pro autoimunitní onemocnění. Naopak Ivarsson et al. (2002) zjistili snížení rizika celiakie u dětí v období 0-1,9 roku v době stanovení diagnózy, ale ne u dětí ve věku 2,0-14,9 roků. Ochranný účinek u dětí starších dvou let byl výraznější u těch, které byly při zavádění lepku kojeny.

Podle Radlovic et al. (2010) je také důležitým faktorem životní prostředí, načasování zavedení lepku, stejně jako množství zavedeného lepku. Zavedení lepku před čtvrtým měsícem nebylo spojeno s dřívějším nástupem celiakie, ale po šestém měsíci zpozdilo nástup nemoci. Tyto starší děti také byly kojeny déle. Podle odborné literatury je optimální doba, ve které by měly být zavedeny potravinové alergeny, např. lepek, s cílem maximalizovat toleranci, mezi čtvrtým a šestým měsícem. Je nejasné, zda převládajícím rizikovým faktorem pro celiakii je kojenecký věk v době zavedení lepku nebo množství lepku spotřebovaného. Některé studie poukazují na důležitost pokračovat v kojení v době zavádění lepku. D'Amico et al. (2005) ukázali, že děti s celiakií, které byly výlučně kojeny, měly opožděný nástup a méně závažné příznaky onemocnění než ty, které nebyly výhradně kojeny. Kojení mění prezentaci onemocnění a přispívá k atypické formě celiakie a tím i k diagnostickému zpoždění. Pediatři si musí být vědomi různých projevů celiakie a zamezit opoždění v diagnóze. Není úplně jednoznačné, zda načasování počátku výskytu lepku ve stravě je jedinou vysvětlující proměnnou, která předpovídá věk pro nástup celiakie. Studie došly k závěru, že pokračování v kojení během zavádění lepku je důležité pro ochranu proti nemoci. Tento účinek nastává díky různým mechanismům. Malé množství lepku v mateřském mléku pomáhá navodit ústní toleranci, jak je tomu u všech ostatních potravinových alergenů. Vzhledem k ochranným faktorům u mateřského mléka jsou gastrointestinální infekce vzácné a méně závažné u kojeneckých dětí, než u těch, které nejsou kojeny. To je velmi důležitý bod, protože gastrointestinální infekce může dodatečně zvýšit permeabilitu střeva tím, že způsobí zánět. Kromě toho, mateřské mléko poskytuje mnoho bioaktivních faktorů, včetně antimikrobiálních a protizánětlivých prostředků, enzymy, hormony a růstové faktory, z nichž mnohé jsou zapojeny do střevního zrání a do rozvoje vrozené a získané imunity dítěte. Výsledky dále naznačují, že kojení společně s pozdním úvodem lepku nepřímo zpozdí věk při diagnóze celiakie. Dalším možným faktorem je množství lepku spotřebovaného dětmi (Radlovic et al., 2010). Zavedení lepku ve velkých množstvích ve srovnání s malým nebo

středním množstvím zvyšuje riziko celiakie. Tyto údaje podporují předchozí poznatky ze Švédska. V polovině roku 1980 tato země zažila epidemii celiakie u dětí mladších dvou let. Dvojnásobné zvýšení průměrné denní spotřeby lepku zároveň čtyřnásobně zvýšilo výskyt celiakie. O deset let později došlo ke snížení jeho spotřeby a také k poklesu výskytu celiakie (Szajewska et al., 2012).

V současné době probíhá v deseti evropských zemích prospektivní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, PreventCD, které se účastní 1000 dětí. Zúčastněné děti a matky musí dodržovat pokyny výzkumu minimálně jeden, nejlépe však tři roky (Fasano and Catassi, 2001). Cílem tohoto projektu je prozkoumat hypotézu možné indukce tolerance lepku u geneticky predisponovaných dětí, a to zavedením malých množství lepku během období kojení. Stěžejním cílem projektu je výrazně snížit počet lidí, kteří trpí v Evropě celiakií, a rozvoj strategií primární prevence (Szajewska et al., 2012). Podle HLA-typizace, DQ2+ nebo DQ8+, je novorozencům z rodin ohrožených celiakií přidělena intervence buď 100 mg lepku nebo placebo (laktosa). Po šestém měsíci věku je do jejich jídelníčku postupně zaváděn lepek. Autoprotilátky jsou pak sledovány každý třetí nebo šestý měsíc, aby mohla být stanovena glutenová senzibilizace (Fasano and Catassi, 2001).

Vědecké orgány, the Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), doporučují vyhnout se jak brzkému (méně než čtyři měsíce), tak pozdnímu (sedm a více měsíců) zavedení lepku a zavést lepek v době, kdy je dítě stále kojeno. Výbor se domnívá, že tato strategie může vést ke snížení rizika celiakie, ale také rizika alergie na pšeničný lepek. American Academy of Pediatrics navrhuje zavádění doplňkové stravy mezi čtvrtým a šestým měsícem věku. Potravinu obsahující lepek by měly být zavedeny v době, kdy je dítě kojeno pouze mateřským mlékem. Nedoporučuje se zavádět lepek v případě, že je kojenci podávána kojenecká strava nebo jiné kravské mléčné výrobky (Szajewska et al., 2012). Výživová doporučení zemí, které jsou zapojeny do projektu PreventCD, jsou uvedena v tab. 2.

Autoři této studie (Szajewska et al., 2012) zkoumali také možnou roli probiotik / prebiotik na střevní mikroflóru. Probiotika / prebiotika byla navržena tak, aby ovlivnila imunitní vývoj a typ imunitní odpovědi. Proto je možné, že probiotika / prebiotika mohou ovlivnit imunitní reakci na lepek u pacientů s celiakií. Některé z nejnovějších údajů, i když získaných z relativně malé skupiny subjektů, ukázaly, že střevní mikroflóra kojenců s rizikem

vzniku celiakie vykazovala snížené množství *Bacteroidetes* a zvýšený podíl *Firmicutes* ve srovnání s těmi, kteří mají neselektivní genetické pozadí. Budoucí studie musí stanovit přesnou roli střevní mikroflóry ve vývoji celiakie.

10 Nutriční důsledky celiakie

V důsledku pozdní diagnostiky a diagnostikování pouze těch pacientů s celiakií, u nichž byla významně poškozena střevní sliznice, byl v minulosti vážně ohrožen nutriční stav pacientů. V dnešní době je již popsáno, že nutriční stav v období stanovení diagnózy závisí na době, po kterou nemoc působí a nebyla léčena, na rozsahu střevního poškození a na stupni malabsorpce. Jak uvádí autor Murray (1999), klasický klinický obraz zahrnuje mastnou stolicí a nedostatek vitaminů rozpustných v tucích. Dále mezi časté příznaky nedostatku zahrnujeme malabsorpci železa, kyseliny listové a vápníku, díky jejich vstřebávání v první části tenkého střeva, která je nejčastěji postihována při celiakii (Fasano and Catassi, 2001). Po zavedení bezlepkové diety je vhodné monitorovat běžné výživové nedostatky k dosažení účinků správného vstřebávání a případně úplného uzdravení střevní sliznice. Fyziologie a anatomie střeva jsou modifikované v podobné míře, což je důležité z hlediska střevní absorpce. Proto jakékoli poškození střevní sliznice vede ke snížené sekreci cholecystokininu, který stimuluje vylučování enzymů slinivky břišní potřebných pro vstřebávání živin (Nousia-Arvanitakis et al., 1999). Více než polovina pacientů s celiakií má nízkou hladinu elastasy-1 ve stolici, kterou způsobuje exokrinní funkce slinivky. Tato nízká úroveň se vrátí na fyziologickou hladinu rok po zahájení bezlepkové diety (Walkowiak and Herzig, 2001). Leeds et al. (2007) ukázali na základě těchto předpokladů na výhody suplementace enzymů slinivky u pacientů s přetrvávajícími gastrointestinálními příznaky i přes správné dodržování diety.

10.1 Nedostatek železa

Velmi často se u celiaků vyskytuje nedostatek železa, protože k jeho vstřebávání dochází v místě, kde je sliznice nejvíce zasažena onemocněním. Nedostatek železa projevující se anemií může být jediným projevem nemoci, což by mělo být zvaženo při výskytu nevysvětlitelné chudokrevnosti. Tuto skutečnost někteří autoři popisují jako nejběžnější klinický projev. Až 49 % pacientů diagnostikovaných s celiakií trpělo v minulosti chudokrevností, a z toho 8 % případů chudokrevnosti bylo způsobeno nedostatkem železa, i přes jeho perorální suplementaci (Farrell and Kelly, 2002). Jakmile je lepek jednou vyloučen ze stravy, anemie z nedostatku železa může přetrvávat až do doby, než je morfologie střeva znovu obnovena a pool je doplněn. Proto by měla být pro všechny pacienty určena hladina

ferritinu pro jeho lepší sledování (Cranney et al., 2007). Hladina železa se obnoví po dodržování bezlepkové diety. Mezi doporučené potraviny bohaté na železo řadíme především červené maso. Kvůli sníženému obsahu železa v obilovinách mohou být doporučeny bezlepkové doplňky stravy (Grisolano et al., 2004). Pokud je nutná suplementace doplňky stravy obsahující železo, je vhodné je užívat po dobu šesti měsíců od začátku bezlepkové diety. Tato doba je charakterizována jako minimální k normalizaci střevní anatomie. V každém případě by doplňky měly být podávány s potravinami bohatými na vitamin C kvůli lepšímu vstřebávání železa (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

10.2 Nedostatek vitamínu B12

Nedostatek vitamínu B12 byl považován za vzácný, protože při onemocnění ovlivňuje různé části střeva. Dahele et al. (1999) poukazují, že v současné době je jeho snížené množství u pacientů s celiakií zásadní, což potvrzují studie uvádějící deprivaci B12 v 8–41 %.

10.3 Nedostatek vitamínu D a vápníku

Nedostatek vitamínu D a vápníku patří mezi časté projevy celiakie, které mohou být způsobeny poruchami různých biologických mechanismů, mezi které řadíme špatné vstřebávání a alergie na laktosu. Alergie na laktosu se objevuje u pacientů před diagnostikování onemocnění, což je důvod, proč ze své stravy vylučují mléčné výrobky. Až 62 % pacientů s celiakií přijímá v potravě nižší množství vitamínu D, než je doporučeno Společností pro výživu (SPV). Kvůli vysokému výskytu osteopenie mohou být pacienti, kteří nepřijímají minimální množství vitamínu, nebo mají nízkou hustotu kostního minerálu, podrobeni testu kostní minerální denzitometrie. Na základě výsledků z tohoto vyšetření jsou pacientům doporučeny potravinové doplňky stravy (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

10.4 Nedostatek kyseliny listové

Kyselina listová se vstřebává v jejunu, kde mohou být při onemocnění počáteční sekce zaníceny, a tím dochází k jejímu nedostatku. Doplňky stravy jsou tedy nutné v případech závažné malabsorpce nebo anemie. Důležité je také zajistit dostatečný příjem kyseliny listové v podobě doplňku stravy nastávajícím matkám, zvláště u žen, u kterých je známo, že se jejich

těhotenství nevyvíjí příznivě a to především u nediodagnostikovaných pacientů. Nedávné studie naznačují, že u pacientů, kteří vyžadují doplňky a jsou léčeni inhibitory protonových pump, je vhodnější užívat denaturovanou formu kyseliny listové (Qiu et al., 2006).

10.5 Další vitaminy rozpustné v tucích

Neexistují žádná univerzální doporučení pro doplňky obsahující vitaminy rozpustné v tucích, proto by zde měla být doporučení přizpůsobena pro každého pacienta jednotlivě. Nicméně, někteří lékaři mají při diagnóze své univerzální doplňky, u kterých přizpůsobují dávky dle potřeb jednotlivce. Tyto metody jsou používány především z důvodu 10% výskytu pacientů s celiakií trpících nedostatkem vitamínu K, což je hlavní příčina, proč je důležité dávky upravit ještě před provedením potvrzovací biopsie, aby bylo zajištěno dostatečné srážení krve (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

10.6 Ostatní mikroživiny a nedostatky minerálních látek

U pacientů s celiakií byl popsán nedostatek vitamínu B6, mědi, selenu a zinku. Univerzální monitorování a doplňky stravy nicméně nejsou doporučeny, jelikož se tyto nedostatky rychle zvrátí, jakmile začne pacient držet bezlepkovou dietu (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

11 Léčba celiakie

Cílem této kapitoly je zhodnotit možnosti léčby celiakie a zařazení alternativních plodin.

11.1 Bezlepková dieta

Léčba celiakie je založena na přísném a trvalém vyloučení lepku, po kterém následuje rychlé klinické zlepšení, obzvláště u dětí (Ciclitira, et al. 2005). Bezlepková dieta by měla být racionální, vyvážená a také pestrá, příjemná a dostačující. Musí poskytovat optimální příjem energie k naplnění denních potřeb jedince. Je důležité, aby rozložení živin bylo stanoveno experty a bralo v úvahu energetický příjem. Stanovení denního energetického trojpoměru je závislé na věku, pohlaví a fyzické aktivitě. Celkový denní příjem sacharidů v dietě představuje 50-60 % z celkové energetické hodnoty, příjem tuků 30 % a 35 % a proteiny by měly tvořit přibližně 10-15 % energie. Počet doporučených jídel závisí na návycích, rozvrzích, a tempu života. Obecně se doporučuje 5-6 jídel denně (Garcia-Manzanares & Lucendo 2011). Průběžné dodržování bezlepkové diety je obtížné v každém věku a její nedodržování je velmi časté, pohybuje se mezi 50-80 % (Ciclitira, et al. 2005).

Děti a mladiství vyžadují zvláštní péči, protože omezení ve stravě mohou být chápána jako ztráta. Studie ukazují na nekvalitní život dětí v důsledku bezlepkové diety, který se může projevit např. pocitem smutku. Z výzkumu vyplývá, že až 23 % dětí může smutek pociťovat (Rashid et al., 2005). Pacienti by měli být poučeni, aby nekonzumovali lepek, jakmile začnou přibírat na váze a cítit se lépe, protože i malé množství lepku může po několika týdnech vést k dalšímu poškozování sliznice, což je patrné na střevní biopsii. Je třeba říci, že u pacientů s aktivní celiakií (s klinickými projevy) je vyšší riziko úmrtí než u běžné populace. Nicméně, tato vyšší míra úmrtnosti se po 3-5 letech dodržování bezlepkové diety vrací zpět k fyziologickému normálu (Goddard and Gillett, 2006). Bezlepková dieta je založena na dvou základních předpokladech: 1) Vyloučení všech produktů, které obsahují pšenici, ječmen, špaldu, žito, oves. 2) Vyloučení jakýchkoliv produktů vycházejících z těchto obilovin (škrob, mouka, krupice, chléb, těstoviny, pečivo, koláče) a také všech vedlejších produktů z těchto obilovin v potravinářských výrobcích, nápojích a lécích (Dennis and Case, 2004). Současná doporučení se shodují, že by bezlepkovou dietu měli držet pouze pacienti s vilózní atrofii. Nicméně pacienti s 1. stupněm Marshovy klasifikace nebo s lymfatickým zánětem střev

při duodenální biopsii vykazují stejné klinické projevy, jaké jsou u ostatních a bezlepková dieta je u nich stejně prospěšná, což je důvod, proč jsou tato doporučení zastaralá a měla by být přezkoumána (Esteve et al., 2006). Přestože se bezlepková dieta zdá být jednoduchá, je velmi obtížné ji v praxi v Západním světě dodržovat, jelikož jsou konzumace pšenice a použití obilnin v těchto zemích velmi vysoké. Nejméně 70 % vyrobených potravin může obsahovat lepek, který se vyskytuje i jako zdroj konzervačních látek, aromat, potravinářských barviv, zahuš'ovadel, přísad nebo jako zdroj látek působících proti vlhkosti, atd. Donedávna také nebylo povinností potravinářského průmyslu označit přítomnost lepku nebo pšeničného škrobu, pokud činil méně než 25 % konečné hmotnosti výrobku. Přeskrtnutý pšeničný klas, mezinárodní symbol pro „nepřítomnost pšenice“, však nezaručuje úplnou nepřítomnost lepku v potravinách, jelikož tyto výrobky mohou obsahovat až 200 částí ku milionu. Toto množství je však v potravinách příliš vysoké (Janatuinen et al., 1995). Z tohoto důvodu se některé země, jako například Itálie, Austrálie, Kanada a Spojené státy, rozhodly právně zakázat používání pšeničného škrobu při přípravě bezlepkových výrobků, protože by nebyly schopny zaručit úroveň nižší než 200 částí ku milionu. V rámci nových právních předpisů by produkty označené jako bezlepkové neměly obsahovat více než 20 částí ku milionu a všechny produkty obsahující některý z osmi nejčastějších alergenů musí být správně označeny. Strava by měla být založena na bázi přírodních potravin, a pokud je to možné, měli by se lidé postižení celiakií vyhýbat tzv. „výrobkům zpracovatelského průmyslu“ (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011). Pacientům je doporučována návštěva u zkušeného dietologa, aby se zabránilo nesprávným informacím o bezlepkové dietě. Celiakům mohou také poskytnout přesné a užitečné informace různé „podpůrné skupiny“ nebo sdružení zabývající se tímto onemocněním (Case, 2005). Bezlepková dieta musí splňovat potřeby výživy jednotlivce a zahrnovat vyváženou stravu obsahující optimální množství makroživin a mikroživin. Ferrara et al. (2009) zjistili, že omezení konzumace sacharidů vedlo u mnoha pacientů ke zvýšené konzumaci tuku. Zvýšený příjem tuků je pozorován u pacientů s celiakií, kteří jím nahrazují mouku a cereálie obsahující lepek. Tento fakt je třeba brát v úvahu kvůli možnému zvyšování tělesné hmotnosti. Tradiční představa popisuje pacienty s celiakií jako hubené a trpící průjmy. To kontrastuje s dnešní situací, neboť až 30 % všech pacientů má nadváhu a 50 % trpí zácpou (Rewers, 2005). Před zahájením bezlepkové diety mohou mít pacienti určité nutriční nedostatky. Nutriční deficiencie vyžaduje suplementaci doplňky stravy po dobu obnovování absorpční kapacity střeva. V tomto ohledu je důležité sledovat krevní testy pacientů, a to nejen při začátku diety, ale také v dlouhodobém horizontu (Garcia-Manzanares

and Lucendo, 2011). Jak ukazují Hallert et al. (2002) nedostatek živin je častý také po delší době dodržování bezlepkové diety, zejména v důsledku nízké konzumace specifických potravin. Měsíc po zahájení bezlepkové diety může dojít k omezení konzumace laktosy, kvůli relativnímu nedostatku enzymu laktasy. Studie uvádí u nově diagnostikovaných případů celiakie poruchu tvorby laktasy ve 30-60 %, obzvláště v horších případech malabsorpce. V těchto situacích by vápník a vitamin D měly být užívány pomocí potravin neobsahujících laktosu. Někteří autoři se domnívají, že exokrinní pankreatická nedostatečnost je zodpovědná za relativní nedostatek laktasy. Pro její enzymatickou aktivitu je zapotřebí podávání trypsinu. V případě intenzivního průjmu, mohou být v prvních dnech léčby vyžadovány doplňky iontového charakteru. V případě těžké malabsorpce může být krevní koncentrace vápníku a hořčiku nízká. Onemocnění je proto často spojeno s osteoporosou, což pro všechny dospělé pacienty s diagnózou celiakie znamená nutnost podstoupit kostní minerální denzitometrický test. Důležité je také s ohledem na stav kostí doplňování vitaminu D a vápníku v dlouhodobém horizontu i přesto, že jsou krevní hladiny normální. Pro děti v růstové fázi je vápník spolu s vitaminem D také velmi důležitý (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011). Celiakům s anemií by mělo být podáváno železo, kyselina listová a přípravky obsahující vitamín B12, v souladu s jejich potřebami, přestože různé studie ukazují, že samotná bezlepková dieta je schopna odvrátit anemii u 78-94 % pacientů (Annibale et al., 2001). Vysoký počet jedinců s celiakií (až jedna třetina) má dyspepsii nebo refluxní chorobu jícnu, což je často léčeno pomocí protonové pumpy. Zvýšení intragastrického pH snižuje trávení bílkovin v potravě a zvyšuje stimulaci imunitního systému. Následně dojde k zabránění správného trávení živin a usnadnění vstupu patogenních mikroorganismů a inaktivaci trávicích enzymů (Heidelbaugh et al., 2009). Nutriční podpora přes enterální výživu (EN) je nutná jen zřídkakdy, může však být posuzována v extrémních případech podvýživy pomocí EN vzorců, které zahrnují středně nasycené triacylglyceroly, oligopeptidy, nebo aminokyseliny. U pacientů, kteří nereagují na léčbu, a kteří mají vysoké nutriční riziko, jsou užitá enterální nebo perorální doplnění. Tato suplementace by mohla být jediným zdrojem při diagnóze a následným umožněním rozlišovat mezi skutečnou refrakteritidou k bezlepkové dietě od neúmyslného požití lepku (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011). Kolem 70-95 % pacientů s celiakií prokazuje rychlé klinické zlepšení a vymizení příznaků již dva týdny po zahájení bezlepkové diety. Sérové titry protilátek mohou vykazovat normální hodnoty již po šesti až dvanácti týdnech. Po dobu dvou let od zahájení bezlepkové diety nemusí dojít ke kompletnímu histologickému zlepšení. Cílem nutriční péče u všech věkových skupin

je polevení příznaků, normalizace absorpční funkce a regenerace klků střevní sliznice. U dětí a kojenců patří k těmto cílům především optimální růst, vývoj a činnost organismu (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011).

11.2 Oves a bezlepková dieta

Oves může v bezlepkové dietě zvýšit nutriční hodnotu stravy, ale jeho využití je kontroverzní (Fric et al., 2011).

Předchozí konfliktní výsledky mohou být částečně způsobené kontaminací ovsa pšenicí (Garsed and Scott, 2007). Kontaminace prolaminy z jiných obilovin je častá, a některé klinické a experimentální studie podporují názor, že podskupina celiaků může být k čistému ovsu netolerantní (Fric et al., 2011). Ve studii Lundin et al. (2003) byl ve skupině 19 dospělých celiaků nalezen jeden pacient, který přijímal 50 g ovsa denně po dobu 12 týdnů, u něhož došlo k vyvinutí mírné dermatitidy a vilózní atrofie. Tento pacient pak vstoupil do dalšího studijního období a dosáhl téměř úplného slizničního hojení po 12 týdnech na konvenční bezlepkové dietě. Po návratu na stravu obsahující oves po dobu 8 týdnů se u pacienta objevil průjem a dermatitida. Biopsie ukázala závažnější vilózní atrofii a kožní léze, které byly klinicky popsány jako herpetiformní dermatitida. Méně než 5 % pacientů by nemělo konzumovat oves kvůli nesnášenlivosti (Garcia-Manzanares and Lucendo, 2011). Tato otázka je tedy složitější, než se původně předpokládalo. Aby bylo možné vyrobit ovesné produkty, které jsou bezpečné pro všechny celiaky, měla by být řešena následující témata: 1) Výběr ovesných kultivarů s nízkým obsahem aveninu. 2) Výzkum těchto rekombinačních odrůd ovsa. 3) Vývoj testovacích metod na detekci aveninu v ovesných výrobcích. 4) Pokyny pro zpracování zemědělských produktů z ovsa a výroba ovesných výrobků, jakož i pokyny pro pacienty, kteří konzumují oves (Fric et al., 2011). Bezpečná úroveň přijímaného lepku je důležitým faktorem, a je zde značný zájem o stanovení bezpečného množství pro zbytkový lepek v bezlepkových výrobcích. Studie mají různé výsledky, ale studie na obsah lepku v komerčně dostupných bezlepkových produktech byly informativní (Garsed and Scott, 2007). Mnohé přirozeně bezlepkové potraviny a výrobky uváděné na trh jako bezlepkové obsahují stopové množství lepku do 200 ppm. U pacientů, kteří konzumují tyto potraviny, byla naměřena průměrná spotřeba asi 30 mg lepku na den a nebyl vidět žádný účinek na slizniční histologii (Collin et al., 2004). V poslední recenzi Hischenhuber et al. (2006) doporučují, aby byla bezpečná horní hranice pro požití lepku při celiakii mezi 10 mg

a 100 mg denně, optimálně 30 mg denně. Ačkoli přesný toxický práh je nejistý, je zřejmé, že malá množství nezpůsobí zhoršení onemocnění. U většiny zemědělských postupů jsou pravděpodobně některé kontaminace ovsa pšenicí a mohou vysvětlit rozcházející se výsledky. Nicméně, nedávno bylo zjištěno, že oves, který je čistý a neznečištěný jinými zrny obsahujícími lepek, vezme-li se v omezeném množství, je bezpečný pro většinu jedinců s celiakií. Pro dospělé do 70 g (1/2 až 3/4 šálku) ovsa denně a pro děti až 25 g (1/4 šálku) za den (Rashid et al., 2007).

Pacienti s celiakií musí dodržovat přísnou celoživotní bezlepkovou dietu. To může být omezující, drahé a obtížné (Garsed and Scott, 2007). Náhradní potraviny zahrnují rýži, brambory, sóju, kukuřici, proso, pohanku, amarant a quinou. Strava může být s nízkým obsahem vlákniny, železa, folátů, vápníku, hořčíku, zinku, vitaminů skupiny B (thiamin, riboflavin, niacin a vitamin B12- kobalamin), stejně jako vitaminu D (Fric et al., 2011). Kinsey et al. (2008) zjistili, že celiaci, kteří striktně dodržují bezlepkovou dietu, mohou být v ohrožení pro nedostatečný příjem vápníku, neškrobových polysacharidů a vitaminu D. V USA byla prokázána nedostatečná denní dávka těchto látek u pacientů na bezlepkové dietě: u mužů (vápník 63 %) a žen (vápník 31 %, železo 66 %, vláknina 46 %). Lee et al. (2009) provedli srovnání „standardní diety bez lepku“ a „alternativní diety bez lepku“. Alternativní zrna mohou výrazně zvýšit nutriční profil. Sušený oves, stejně jako nesusušené odrůdy, mohou zvýšit příjem vitaminu B1, hořčíku a zinku u nemocných.

Rozšíření bezlepkové diety alternativními obilovinami se zdá velmi žádoucí. Oves je mezi nimi jedinečný pro své multifunkční vlastnosti a nutriční profil. Je dobrým zdrojem vlákniny (zejména ve formě rozpustných β -glukanů), minerálních látek, vitaminů a dalších živin. β -glukany snižují glukosu v plazmě a zmírňují inzulinovou reakci. Kromě toho, zvyšují vylučování a přepravu žlučových kyselin s následným snížením lipoproteinů s nízkou hustotou. Oves obsahuje asi dvakrát tolik bílkovin než rýže. Amylosa a amylopektin jsou hlavní složky ovesného škrobu, které jsou lehce štěpitelné střevními enzymy. Oves obsahuje 6-8 % olejů s vysokým podílem nenasycených mastných kyselin (Rashid et al., 2007). Oves obsahuje lepek podobný jiným obilovinám. 1 g ovsa obsahuje přibližně 13 mg prolaminů (avenin). Tyto peptidy tvoří menší podíl z celkových proteinů (asi 13 %), než u ostatních obilovin (až do 35 % u pšenice). Mají jen asi polovinu množství prolinových zbytků (10 %) ve srovnání s prolaminou pšenice (gliadin, lepekin), ječmenu (hordein) a žita (sekalin) (Vader et al., 2003). Budoucí úsilí by měla být zaměřena na následující témata: 1) Volba ovesných

kultivarů s nízkým obsahem aveninu a nebo s nízkou stimulační aktivitou střevních T-buněk. Pouze tyto odrůdy by měly být použity v zemědělském zpracování a výrobě surovin a potravin. 2) Výzkum a vývoj rekombinačních odrůd ovsa, které splňují tyto požadavky. 3) Vývoj nových testovacích metod pro detekci aveninu v ovesných produktech. 4) Vytvoření pokynů pro zemědělské zpracování ovsa a průmyslovou výrobu ovesných výrobků, stejně jako pro klinické sledování celiaků, konzumujících bezlepkovou dietu obohacenou o oves (Fric et al., 2011).

12 Závěr

Cílem bakalářské práce bylo shrnout dosud známé a především nové poznatky o celiakii. Tato práce obsahuje souhrn nových výživových doporučení, léčebných metod a výzkumů genetického základu onemocnění, které jsou uvedeny výše v textu.

Celiakie je celoživotní onemocnění, které se v současnosti léčí pouze bezlepkovou dietou. Náklady na ni jsou ale vyšší ve srovnání s běžnou racionální stravou a může postižené rodiny ekonomicky zatížit. Zároveň s sebou přináší řadu omezení v každodenním životě. Obzvláště pro děti může být nově vzniklá situace náročná. Nemohou se stravovat ve školních jídelnách, ani jezdit na delší školní výlety. Předškolní děti jsou často vylučovány ze školek, protože tato zařízení nejsou na podobné situace přizpůsobena. Průběh celiakie závisí na důsledném dodržování dietního režimu. Svými závažnými komplikacemi může nejen zvyšovat nemocnost a zkracovat život pacienta, ale také podstatně snižovat jeho kvalitu. Zvláštní pozornost by měla být věnována dětem a těhotným ženám. Je zásadní, aby byly nastávající matky vedeny k dodržování přísné bezlepkové diety. Těhotenství klade zvýšené nároky na metabolismus a mělo by se zabránit konkrétním nedostatkům živin. Spolu s přísným dodržováním diety je nezbytné dodávání vápníku, železa, kyseliny listové, vitamínu B12 a B komplexu. Perorální podávání kyseliny listové je vhodné v denní dávce 5 mg. Často diskutovaným tématem je zavedení ovsa do diety. Některé studie uvádějí, že bezpečné množství pro dospělé je do 70 g ovsa denně a pro děti až 25 g denně. Bezlepkové výrobky by pak měly obsahovat méně než 50 mg/kg lepku. V současné době je důležitá otázka prevence vzniku onemocnění. Epidemiologické studie uvádějí, že kojení může mít před tímto onemocněním ochranný potenciál. Podle nových doporučení je vhodné doplňkové potraviny obsahující lepek zavádět mezi 4. a 6. měsícem věku a to pouze u dětí kojených mateřským mlékem. Kojenecké náhražky a kravské mléčné výrobky neposkytují ochranný potenciál před tímto alergenem. Široké spektrum klinických projevů celiakie je výsledkem komplexní souhry životního prostředí, genetických a imunologických faktorů, a proto je pro včasnou diagnózu vhodný screening rizikových skupin.

13 Seznam literatury

Abdulkarim, A. S., Murray, J. A. 2003. The diagnosis of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*. 17(8). 987-95.

Abrams, J. A., Diamond, B., Rotterdam, H., Green, P. H. R. 2004. Seronegative celiac disease: Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Digestive Diseases and Science*. 49(4). 546-50.

Akin, E., Ersoy, O. 2012. Capsule Endoscopy in Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice*.

Annibale, B., Severi, C., Chistolini, A., Antonelli, G., Lahner, E., Marcheggiano, A., Iannoni, C., Monarca, B., Delle Fave, G. 2001. Efficacy of lepek-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *American Journal of Gastroenterolog*. 96(1). 132-7.

Bartošová, Z., Letková, K., Mináriková, Z., Oravec, S. 2012. Lepek enteropathy. *Praktický lékař*. 92(2). 77-84

Brandtzaeg, P. 2003. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccin*. 21(24). 3382-8.

Case, S. 2005. The lepek-free diet: How to provide effective education and resources. *Gastroenterolog*. 128(4). 128-34.

Ciacci, C., Cirillo, M., Auriemma, G. , DiDato, G., Sabbatini, F., Mazzacca, G. 1996. Celiac disease and pregnancy outcome. *American Journal of Gastroenterolog*. 91(4). 718-22.

Ciclitira, P. J., Ellis, H. J., Lundin, K. E. A. 2005. Lepek-free diet-what is toxic? Best *Practice & Research in Clinical Gastroenterology*. 19(3). 359-71.

Collin, P., Thorell, L., Kaukinen, K., Maki, M. 2004. The safe threshold for lepek contamination in lepek-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*. 19(12). 1277-83.

Collin, P., Vilska, S., Heinonen, P. K., Hallstrom, O., Pikkarainen, P. 1996. Infertility and coeliac disease. *Gut*. 39(3). 382-4.

Cranney, A., Zarkadas, M., Graham, I. D., Butzner, I. D., Rashid, M., Warren, R., Molloy, M. Case, S., Burros, V., Switzer, C. 2007. The Canadian celiac health survey. *Digestive Diseases and Science*. 52(4). 1087-95.

D'Amico, M. A., Holmes, J., Stavropoulos, S. N., Frederick, M., Levy, J., DeFelice, A. R., Kazlow, P. G., Green, P. H. R. 2005. Presentation of pediatric Celiac disease in the United States: Prominent effect of breastfeeding. *Clinical Pediatric*. 44(3). 249-58.

Dahele, A., Ferguson, A., Ghosh, S. 1999. Prevalence of vitamin B12 deficiency in untreated coeliac disease. *Gut*. 44. 75.

De Carolis, S., Botta, A., Fatigante, G., Garofalo, S., Ferrazzani, S., Gasbarrini, A., Caruso, A. 2004. Celiac disease and inflammatory bowel disease in pregnancy. *Lupus*. 13(9). 653-8.

Dennis, M., Case, S. 2004. Going lepek-free: A primer for clinicians. *Practical Gastroenterology*. 28(4). 86-104.

Dewar, D. H., Amato, M., Ellis, H. J., Pollock, E. L., Gonzalez-Cinca, N., Wieser, H., Ciclitira, P. J. 2006. The toxicity of high molecular weight lepekin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 18(5). 483-91.

Esteve, M., Rosinach, M., Fernandez-Banares, F., Farre, C., Salas, A., Alsina, M., Vilar, P., Abad-Lacruz, A., Forne, M., Marine, M., Santaolalla, R., Espinos, J. C., Viver, J. M., Barcelona, G. Coeliac Dis Study, 2006. Spectrum of lepek-sensitive enteropathy in first-

degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 55(12). 1739-45.

Farrell, R. J., Kelly, C. P. 2002. Celiac sprue-Reply. *New England Journal of Medicine*. 347(6). 447-8.

Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T., Not, T., Colletti, R. B., Drago, S., Elitsur, Y., Green, P. H. R., Guandalini, S., Hill, I. D., Pietzak, M., Ventura, A., Thorpe, M., Kryszak, D., Fornaroli, F., Wasserman, S. S., Murray, J. A., Horvath, K. 2003. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States-A large multicenter study. *Archives of Internal Medicine*. 163(3). 286-92.

Fasano, A., Catassi, C. 2001. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: *An evolving spectrum. Gastroenterology*. 120(3). 636-51.

Ferguson, R., Holmes, G. K. T., Cooke, W. T. 1982. Celiac-disease, fertility, and pregnancy. *Scandinavian Journal of Gastroenterolog*. 17(1). 65-8.

Ferrara, P., Cicala, M., Tiberi, E., Spadaccio, C., Marcella, L., Gatto, A., Calzolari, P., Castellucci, G. 2009. High fat consumption in children with celiac disease. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 72(3). 296-300.

Fric, P., Gabrovska, D., Nevoral, J. 2011. Celiac disease, lepek-free diet, and oats. *Nutrition Reviews*. 69(2). 107-15.

Frühauf, P., Julišová, I., Juliš, I., Kocna, P., Nevoral, J., Rubínová, B., Skyvová, D., Tučková, L., Vyhnánek, R. 2009. Celiakie v dětském věku. Solen Print s.r.o. ISBN 978-80-87290-00-2. 48.

Gandolfi, L., Pratesi, R., Cordoba, J. C. M., Tauil, P. L., Gasparin, M., Catassi, C. 2000. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *American Journal of Gastroenterolog*. 95(3). 689-92.

- Garcia-Manzanares, A., Lucendo, A. J. 2011. Nutritional and Dietary Aspects of Celiac Disease. *Nutrition in Clinical Practic.* 26(2). 163-73.
- Garsed, K., Scott, B. B. 2007. Can oats be taken in a lepek-free diet? A systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 42(2). 171-8.
- Gasbarrini, A., Torre, E. S., Trivellini, C., De Carolis, S., Caruso, A., Gasbarrini, G. 2000. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet.* 356(9227). 399-400.
- Goddard, C. J. R., Gillett, H. R. 2006. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgraduate Medical Journal.* 82(973). 705-12.
- Gomez, J. C., Selvaggio, G. S., Viola, M., Pizarro, B., la Motta, G., de Barrio, S., Castelletto, R., Echeverria, R., Sugai, E., Vazquez, H ., Maurino, E., Bai, J. C. 2001. Prevalence of celiac disease in Argentina: Screening of an adult population in the La Plata area. *American Journal of Gastroenterology.* 96(9). 2700-4.
- Greco, L., Veneziano, A., Di Donato, L., Zampella, C., Pecoraro, M., Paladini, D., Paparo, F., Vollaro, A., Martinelli, P. 2004. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 53(1). 149-51.
- Green, P. H. R., 2007. Where are all those patients with celiac disease ? *American Journal of Gastroenterology.* 102(7). 1461-3.
- Green, P. H. R., Jabri, B. 2006. Celiac disease. *Annual Review of Medicine.* 207-21.
- Green, P. H. R., Rostami, K., Marsh, M. N. 2005. Diagnosis of coeliac disease. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology.* 19(3). 389-400.
- Grisolano, S. W., Oxentenko, A. S., Murray, J. A., Burgart, L. J., Dierkhising, R. A., Alexander, J. A. 2004. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 38(9). 756-60.

- Hadithi, M., von Blomberg, M. E., Crusius, B. A., Bloemena, E., Kostense, P. J., Meijer, J. W. R., Mulder, C. J. J., Stehouwer, C. D. A., Pena, A. S. 2007. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing Celiac disease. *Annals of Internal Medicine*. 147(5). 294-302.
- Hallert, C., Grant, C., Grehn, S., Granno, C., Hulten, S., Midhagen, G., Strom, M., Svensson, H., Valdimarsson, T. 2002. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a lepek-free diet for 10 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 16(7). 1333-9.
- Harris, L. A., Park, J. Y., Voltaggio, L., Lam-Himlin, D. 2012. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal Endoscopy*. 76(3). 625-40.
- Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., Inadomi, J. M. 2009. Overutilization of Proton Pump Inhibitors: A Review of Cost-Effectiveness and Risk in PPI. *American Journal of Gastroenterology*. 104(4). 1072-.
- Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B., Maki, M., Moneret-Vautrin, D. A., Romano, A., Troncone, R., Ward, R. 2006. Review article: safe amounts of lepek for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 23(5). 559-75.
- Holmes, G. K. T. 2002. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Archives of Disease in Childhood*. 87(6). 495-9.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I. R. 2012. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 54(4). 572-3.
- Ivarsson, A., Hernell, O., Stenlund, H., Persson, L. A. 2002. Breast-feeding protects against celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 75(5). 914-21.

- Janatuinen, E. K., Pikkarainen, P. H., Kemppainen, T. A., Kosma, V. M., Jarvinen, R. M. K., Uusitupa, M. I. J., Julkunen, R. J. K. 1995. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac-disease. *New England Journal of Medicine*. 333(16). 1033-7.
- Kinsey, L., Burden, S. T., Bannerman, E. 2008. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *European Journal of Clinical Nutrition*. 62(11). 1333-42.
- Koning, F. 2012. Celiac disease: quantity matters. *Seminars in Immunopathology*. 34(4). 541-9.
- Labbok, M. H., Clark, D., Goldman, A. S. 2004. Science and society-Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nature Reviews Immunology*. 4(7). 565-72.
- Larizza, D., Calcaterra, V., De Giacomo, C., De Silvestri, A., Asti, M., Badulli, C., Autelli, M., Coslovich, E., Martinetti, M. 2001. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *Journal of Pediatrics*. 139(5). 738-40.
- Lee, A. R., Ng, D. L., Dave, E., Ciaccio, E. J., Green, P. H. R. 2009. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the lepek-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 22(4). 359-63.
- Leeds, J. S., Hopper, A. D., Hurlstone, D. P., Edwards, S. J., McAlindon, M. E. , Lobo, A. J., Donnelly, M. T., Morley, S., Sanders, D. S. 2007. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 25(3). 265-71.
- Lettre, G., Rioux, J. D. 2008. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics*. 17. 116-21.

- Lionetti, E., Catassi, C. 2011. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *International Reviews of Immunology*. 30(4). 219-31.
- Lundin, K. E. A., Nilsen, E. M., Scott, H. G., Loberg, E. M., Gjoen, A., Bratlie, J., Skar, V., Mendez, E., Lovik, A., Kett, K. 2003. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut*. 52(11). 1649-52.
- Maiuri, L., Ciacci, , Ricciardelli, I., Vacca, L., Raia, V, Auricchio, S., Picard, J., Osman, M., Quaratino, S., Londei, M. 2003. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 362(9377). 30-7.
- Meloni, G. F., Dessole, S., Vargiu, N., Tomasi, P. A., Musumeci, S. 1999. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Human Reproduction*. 14(11). 2759-61.
- Molberg, O., McAdam, S. N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L., Fugger, L., Scott, H., Noren, O., Roepstorff, P., Lundin, K. E. A., Sjostrom, H., Sollid, L. M. 1998. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine*. 4(6). 713-7.
- Murray, J. A. 1999. The widening spectrum of celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 69(3) 354-65.
- Newton, K. P., Singer, S. A. 2012. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Seminars in Immunopathology*. 34(4). 479-96.
- Niewinski, M. M. 2008. Advances in celiac disease and lepek-free diet. *Journal of the American Dietetic Association*. 108(4). 661-72.
- Norgard, B., Fonager, K., Sorensen, H. T., Olsen, J. 1999. Birth outcomes of women with celiac disease: A nationwide historical cohort study. *American Journal of Gastroenterology*. 94(9). 2435-40.

Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J., Taki, I., Miao, D. M., Haas, J. E., Emery, L. M., Sokol, R. J., Erlich, H. A., Eisenbarth, G. S., Rewers, M. 2005. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of lepek introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 293(19). 2343-51.

Nousia-Arvanitakis, S., Karagiozoglou-Lamboudes, T., Aggouridaki, C., Malaka-Lambrellis, E., Galli-Tsinopoulou, A., Xefteri, M. 1999. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 29(1). 81-5.

Oliveira, R. P., Sdepanian, V. L., Barreto, J. A., Cortez, A. J. P., Carvalho, F. O., Bordin, J. O., Soares, M. A. D., Patricio, F. R. D., Kawakami, E., de Moraes, M. B., Fagundes-Neto, U. 2007. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 19(1). 43-9.

Qiu, A. D., Jansen, M., Sakaris, A., Min, S. H., Chattopadhyay, S., Tsai, E., Sandoval, C., Zhao, R. B., Akabas, M. H., Goldman, I. D. 2006. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 127(5). 917-28.

Radlovic, N. P., Mladenovic, M. M., Lekovic, Z. M., Stojic, Z. M., Radlovic, V. N. 2010. Influence of Early Feeding Practices on Celiac Disease in Infants. *Croatian Medical Journal*. 51(5). 417-22.

Rashid, M., Butzner, D., Burrows, V., Zarkadas, M., Case, S., Molloy, M., Warren, R., Pulido, O., Switzer, C. 2007. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 21(10). 649-51.

Rashid, M., Cranney, A., Zarkadas, M., Graham, I. D., Switzer, C., Case, S., Molloy, M., Warren, R. E., Burrows, V., Butzner, J. D. 2005. Celiac disease: Evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*. 116(6). 754-9.

- Reilly, N. R., Green, P. H. R. 2012. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Seminars in Immunopathology*. 34(4). 473-8.
- Rewers, M. 2005. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 128(4). 47-51.
- Schwartz, E., Kahlenberg, F., Sack, U., Richter, T., Stern, M., Conrad, K., Zimmer, K. P., Mothes, T. 2004. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clinical Chemistry*. 50(12). 2370-5.
- Shan, L., Qiao, S. W., Arentz-Hansen, H., Molberg, O., Gray, G. M., Sollid, L. M., Khosla, C. 2005. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from lepek: Implications for Celiac Sprue. *Journal of Proteome Research*. 4(5). 1732-41.
- Sher, K. S., Jayanthi, V., Probert, C. S. J., Stewart, C. R., Mayberry, J. F. 1994. Infertility, obstetric and gynecological problems in celiac sprue. *Digestive Diseases*. 12(3). 186-90.
- Sollid, L. M. 2000. Molecular basis of celiac disease. *Annual Review of Immunology*. 18. 53-81.
- Sollid, L. M. 2002. Coeliac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews Immunology*. 2(9). 647-55.
- Sollid, L. M., Markussen, G., Ek, J., Gjerde, H., Vartdal, F., Thorsby, E. 1989. Evidence for a primary association of celiac-disease to a particular hla-dq alpha-beta heterodimer. *Journal of Experimental Medicine*. 169(1). 345-50.
- Szajewska, H., Chmielewska, A., Piescik-Lech, M., Ivarsson, A., Kolacek, S., Koletzko, S., Mearin, M. L., Shamir, R., Auricchio, R., Troncone, R., Grp, P. S. 2012. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 36(7). 607-18.

- Vader, L. W., Stepniak, D. T., Bunnik, E. M., Kooy, Y. M. C., De Haan, Y. M. C., Drijfhout, J. W., Van Veelen, P. A., Koning, F. 2003. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*. 125(4). 1105-13.
- Verhasselt, V. 2010. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Current Opinion in Immunology*. 22(5). 623-30.
- Vermeersch, P., Geboes, K., Marien, G., Hoffman, I., Hiele, M., Bossuyt, X. 2010. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clinica Chimica Acta*. 411(13-14). 931-5.
- Vermeersch, P., Geboes, K., Marien, G., Hoffman, I., Hiele, M., Bossuyt, X. 2012. Serological diagnosis of celiac disease: Comparative analysis of different strategies. *Clinica Chimica Acta*. 413(21-22). 1761-7.
- Walkowiak, J., Herzig, K. H. 2001. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 31. 425-30.
- Welander, A., Tjernberg, A. R., Montgomery, S. M., Ludvigsson, J., Ludvigsson, J. F. 2010. Infectious Disease and Risk of Later Celiac Disease in Childhood. *Pediatrics*. 125. 530-6.
- Williamson, D., Marsh, M. N. 2002. Celiac disease. *Molecular Biotechnolog*. 22. 293-9.

14 Seznam obrázků

Obr. 1: Stanovení celiakie	17
----------------------------------	----

15 Seznam tabulek

Tab. 1: Popis klinických příznaků celiakie	13
Tab. 2: Zavádění lepku-vnitrostátní a mezinárodní doporučení.....	29