

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra buněčné biologie



Bakalářská práce

POTRAVINOVÉ INTOLERANCE

FOOD INTOLERANCES

Magdaléna Jirkovská

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Helena Tlaskalová-Hogenová, DrSc.

Praha 2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 6. 5. 2013

.....
Magdaléna Jirkovská

Poděkování

Děkuji vedoucí své bakalářské práce prof. MUDr. Heleně Tlaskalové-Hogenové, DrSc. za pomoc a čas strávený nad mou bakalářskou prací. Také bych chtěla poděkovat RNDr. Milanu Paulíkovi, CSc. za cenné rady a poskytnutí literatury pro mou bakalářskou práci.

Anotace:

Tato bakalářská práce je literární rešerší zabývající se tématem potravinových intolerancí. Zaměřuje se především na celiakální sprue, popisuje toto onemocnění, jeho klinické formy, symptomy, komplikace, vyšetřovací metody, diagnózu a léčbu. Část bakalářské práce pojednává o vztahu glutenu k dalším chorobám, jako jsou glutenová senzitivita či autismus.

Klíčová slova: celiakie, lepek, gluten, prolamin, glutenin, kasomorfin, gluteomorfin, bezlepková dieta

Abstract:

This bachelor's thesis is a literature research that deals with food intolerances. It focuses primarily on celiac sprue, describes the disease, its clinical manifestations, symptoms, complications, methods of investigation, diagnosis and treatment. Part of the thesis deals with relationship of gluten to other diseases such as gluten sensitivity or autism.

Key words: coeliac disease, gluten, prolamin, glutenin, casomorphin, gluteomorphin, gluten-free diet

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Gluten.....	3
2.1. Chemické složení	3
2.2. Výskyt lepku	4
2.2.1 Obilniny	5
2.3. Stanovení množství glutenu ve vzorku	7
2.4. Trávení lepku	10
3. Celiakie	11
3.1. Historie.....	11
3.2. Epidemiologie	11
3.3 Patogeneze	12
3.4. Genetika	12
3.4.1 Human Leucocyte Antigen	13
3.5. Klinický obraz.....	13
3.5.1. Klasická forma.....	13
3.5.2 Kostní a svalové projevy.....	14
3.5.3 Kožní a slizniční projevy	14
3.5.4. Projevy v oblasti reprodukce	14
3.5.5. Neurologické projevy	14
3.5.6 Další projevy.....	15
3.5.7 Asymptomatická, latentní a tranzientní celiakální sprue	15
3.5.8 Komplikace celiakie	16
4. Diagnostika celiakální sprue	17
4.1. Diagnostická směrnice celiakie.....	17
4.2. Metodika vyšetření.....	17
4.2.1 Protilátky proti tkáňové transglutamináze	19
4.2.2 Protilátky k endomysiu	19
4.2.3 Protilátky ke gliadinu.....	19
4.2.4 Biopsie tenkého střeva	20
4.3. Cílený screening celiakie	23
4.3. Další možnosti diagnostiky celiakie	24
5. Vztah glutenu k jiným chorobám.....	25
5.1 Glutenová senzitivita	25

5.2. Sdružená autoimunitní onemocnění	25
5.3. Vztah glutenu a autismu	26
5.3.1. Autismus.....	26
5.3.2. Teorie opioidních metabolitů	27
6. Možnosti léčby	30
6.1 Bezlepková dieta	30
6.2. Budoucí terapeutické možnosti	32
6.2.1 Orální enzymová terapie	32
6.2.2 Inhibice tTG	33
6.2.3 Cytokinová terapie	33
6.2.4 Další možnosti terapie	34
7. Závěr.....	35
8. Seznam použitých zkratk.....	36
9. Seznam použité literatury	37

1. Úvod

Potravinové intolerance (nesnášenlivosti) hrají velmi významnou roli v patologii řady lidských problémů a nemocí. Potravinová intolerance je většinou chápána jako širší pojem, pod který patří řada stavů včetně potravinové alergie, celiakie, enzymové deficity, ale i nesnášenlivosti potravin z psychických důvodů. Intolerance jsou způsobeny reakcí imunitního systému na antigeny základních složek potravin. Správně by však náš imunitní systém na antigeny potravin reagovat neměl díky postupně získané imunologické toleranci. Jídlo je základní potřebou, ale i požitkem, je součástí kultury společnosti. Pro některé z nás se však může stát jídlo zdrojem obtíží, chorob, vzácně i vražedným nástrojem. Čím dál tím častěji se setkáváme s nesnášlivostí či alergií na potraviny. Zatímco alergie na potraviny jsou dobře známy, potravinové intolerance bývají častěji diagnostikovány až v posledních letech.

Alergické reakce jsou vyvolány alergenem, specifickým proteinem určité potraviny. V těle se proti těmto specifickým bílkovinám vytvářejí protilátky třídy IgE. Reakce organismu na alergen bývá obvykle velmi rychlá, v řádech několika minut. Projevy mohou být různé, od rýmy, otoků, vyrážek až po anafylaktický šok. Díky této rychlé reakci je poměrně snadné zjistit, že se jedná o alergii a určit potravinu, která reakci způsobila. Odhalení potravinové intolerance je mnohem těžší. K projevu potravinové nesnášenlivosti nedochází hned po požití potraviny, ale v řádu dnů až týdnů. Projevy jsou velmi rozličné, od bolesti hlavy, břicha, nadýmání a únavy až po psychické, kožní či respirační problémy. Tělo v tomto případě na přítomnost potraviny nepřiměřeně reaguje tvorbou protilátek třídy IgG. Přesto 1-2 % imunogenních bílkovin potravy přechází střevní sliznicí fyziologicky a jsou tolerovány díky orální toleranci. [1]

Jednou z nejznámějších a také nejčastějších potravinových intolerancí je celiakální sprue - celiakie. Je to dědičné autoimunitní onemocnění způsobené nesnášenlivostí lepku, nebo-li glutenu. Jedinou možnou terapií je zatím jen celoživotní bezlepková dieta. Pokud však gluten z potravy odstraněn není, zůstává imunitní systém pod trvalým antigenním tlakem a dochází k rozvoji dalších autoimunitních onemocnění. Prevalence celiakální sprue se ve světě odhaduje na 0,5 - 2 %. Zatím je však diagnostika celiakie nedostačující. Je nutné si uvědomit, že celiakie již není chápána jako nemoc dětského věku projevující se pouze gastrointestinálními potížemi. Naopak celiakie

postihuje děti i dospělé, může se projevit v jakémkoli věku a její příznaky jsou mnohem rozmanitější než se předpokládalo. Díky vytvoření diagnostických směrnic v Evropě a v USA, cílenému screeningu a rozvoji diagnostických metod se stále častěji daří celiakii odhalovat. [2]

Gluten se však podílí i na patologii dalších nemocí. Tyto nemoci se často souhrnně označují jako glutenové senzitivity. Mezi glutenové senzitivity je řazena i celiakie a alergie na lepek. Větší potíže při diagnostice však dělají tak zvané neceliakální glutenové senzitivity, které mohou být často idiopatické. Glutenové senzitivity se mohou sdružovat s řadou autoimunitních onemocnění, které jejich projevy mohou překrýt a tím ještě více znesnadnit stanovení diagnózy.

Gluten se společně s bílkovinou kravského mléka (kaseinem) může podílet i na vzniku autismu. Při potravinové intoleranci totiž dochází k produkci opioidních peptidů, především gliadorfinu a kasomorfínu, které mohou procházet přes krevní řečiště do mozku a obsazovat opioidní receptory. Tyto peptidy mohou vážně poškodit funkci mozku. Spojení glutenu a autismu však není rozhodně jednoznačně přijímáno, existují různé školy prosazující rozdílné mechanismy vzniku autismu. [3]

Potravinové intolerance otevírají nový pohled na střevní systém člověka, jako největšího imunologicky aktivního orgánu v těle. Je prokázáno, že jeho případná propustnost pro metabolity a větší molekuly může mít velký vliv na život člověka a jeho zdraví.

2. Gluten

2.1. Chemické složení

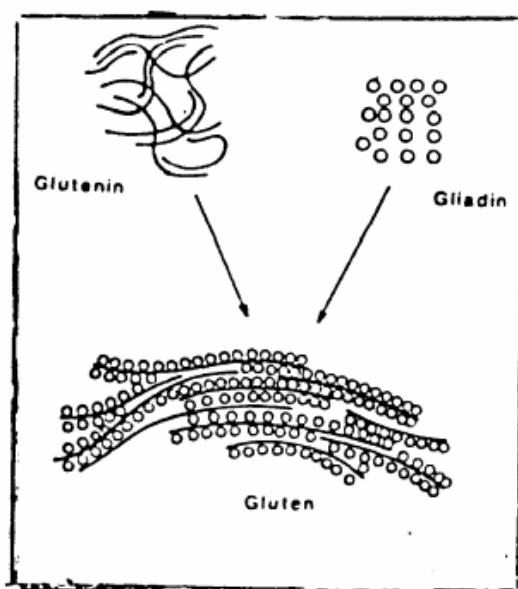
Gluten, neboli lepek je bílkovina vyskytující se v zrnech většiny u nás pěstovaných obilovin. Bílkoviny obilného lepku jsou zásobními proteiny rostlinného zrna, jsou uloženy převážně v endospermu a v jeho vnější vrstvě obsahující aleuronová zrna. Jaderný endosperm je tvořen z asi 85 % škroby a z 9-13 % bílkovinami. Mezi tyto bílkoviny patří různé enzymy a samozřejmě i gluten, který je však sám složen z více bílkovin. Gluten nalezneme v běžných obilovinách, například v pšenici, žitě, ječmenu a ovsu. Lepek všech těchto obilovin se skládá ze dvou bílkovinných druhů - prolaminů a glutelinů. Na základě výzkumu prováděném na pšenici publikoval Osborne v roce 1907 frakcionaci pšeničných bílkovin podle jejich rozpustnosti v různých rozpouštědlech. Osborne rozdělil bílkoviny do čtyř skupin, na albuminy, globuliny, prolaminy a gluteliny. Albuminy jsou rozpustné ve vodě a globuliny jsou rozpustné v roztocích solí. Do těchto dvou skupin patří řada obilných enzymů a bílkovin. Významnější je pro nás však skupina prolaminů rozpustných v 70% etanolu a glutelinů zčásti rozpustných ve zředěných roztocích kyselin a zásad. Právě mezi prolaminy a gluteliny totiž patří bílkoviny tvořící lepek. [4] U pšenice je lepek tvořen gliadiny (patřícími mezi prolaminy) a gluteniny (patřícími mezi gluteliny), u ječmene jsou to hordeiny a gluteniny, u žita sekaniny a gluteniny. [5] Bílkoviny obilného lepku tedy nejsou ve vodě rozpustné, ve vodě však bobtnají. Při výrobě těsta gluteniny a gliadiny bobtnají a při hnětení se z nich vytváří lepek. Ne na darmo má lepek tento název, neboť lepí a tím zajišťuje soudržnost těsta. Po upečení těsta jsou bílkoviny tepelně denaturovány a bílkoviny lepku utvoří pevnou síť. [4]

Prolaminy a gluteliny bývají v lepku zastoupeny v poměru 2:3. Prolaminy mají nižší molekulovou hmotnost a způsobují tažnost lepku. Naopak gluteliny mají vyšší molekulovou hmotnost a zajišťují pružnost. [4]

Jako každé bílkoviny se i bílkoviny lepku skládají z aminokyselin, mezi nejvýznamnější aminokyseliny zde patří glutamin, prolin, leucin, cystein a kyselina glutamová. Každá z těchto aminokyselin dává lepku určitou vlastnost. Obsah glutaminu a kyseliny glutamové v lepkové bílkovině může být až 35 %. Druhou nejvíce zastoupenou aminokyselinou je prolin s asi 10% zastoupením. Díky přítomnosti většího

množství prolinu je bílkovina lepku schopna se tvarově přizpůsobit vnějšímu mechanickému působení například při hnětení a kypření. [4]

Gliadin tvoří řetězec bílkovin, které jsou částečně uspořádané do α -helixů a částečně jsou tvořeny náhodnými ohyby. Ohyby jsou udržovány pevnými disulfidickými vazbami, α -helixy jsou pospojovány vodíkovými vazbami. Glutenin je tvořen řetězci aminokyselin o různé velikosti, které jsou pospolu udržovány disulfidickými vazbami či vodíkovými můstky. Na koncích aminokyselinových řetězců gluteninu můžeme velmi často najít $-SH$ skupiny. Základ lepku tedy tvoří gluteninové frakce k nimž jsou různě pevně navázány molekuly gliadinu. Poměr zastoupení těchto dvou bílkovin ovlivňuje pekárenskou kvalitu mouky. [4]



Obr. 1: Lepek je tvořen základem z gluteninů na něž se připojují molekuly gliadinu.

2.2. Výskyt lepku

Základním zdrojem lepku v naší potravě je mouka. Pokud se zrno rozemele celé, tedy i s obaly a klíčkem, získáme mouku celozrnnou. V dnešní době se nejčastěji používá bílá mouka, která obsahuje pouze rozemleté obilné jádro, tedy bílek. Hlavní bílkovinou obilného jádra je právě lepek. Výrobky z mouky zná civilizace již velmi dlouhou dobu. Pečivo a další moučné výrobky však dříve netvořily většinu denního příjmu potravy. Díky postupnému zefektivňování výrobního procesu je mouky dostatek,

navíc má dlouhou trvanlivost, a proto ji můžeme najít ve většině běžných potravinách. [6]

Lepek se tedy vyskytuje v mouce z ječmene, žita, pšenice, triticales a ovsa. Samozřejmě také v pečivu či těstovinách z této mouky. To však není všechno, gluten nalezneme i v potravinách, kde by nás to možná ani nenapadlo, například v čokoládě, nugátu, karamelu, pudinku, hořčici, kečupu, tatarské omáče, paštice, párku, salámu, bujónu a v mnoha dalších potravinách. Tyto potraviny obsahující takzvaný „skrytý“ lepek jsou často připraveny za použití moučných derivátů, jako jsou modifikovaný škrob a slad. Bílkoviny lepku se snadno rozpouští a vážou, proto je komplikované je z moučných derivátů odstranit. Naopak potraviny, které gluten neobsahují jsou například: kukuřice, rýže, proso, pohanka, amarant, čisté maso, brambory, ovoce, zelenina, luštěniny a některé mléčné výrobky. [7]

2.2.1 Obilniny

Doklady o pěstování obilnin sahají do dob daleko před naším letopočtem. V dřívějších dobách se však pěstovaly obilniny vzniklé z divokých rostlin. Pěstovala se například pšenice jednozrnka a dvouzrnka, které jsou diploidní. Dnes se však pro vyšší výnos i kvalitu pěstují pšenice polyploidní, to však s sebou nese i větší obsah lepku.

Pšenice obecná (pšenice setá, *Triticum aestivum*)

Triticum aestivum je hexaploidní rostlina s vysokým obsahem lepku. Pšeničný lepek je tvořen gliadinem a gluteninem. [5] Má výborné pekárenské vlastnosti, proto se používá především pro přípravu čerstvého pečiva. [8]

Pšenice tvrdá (*Triticum durum*)

Triticum durum je tetraploidní rostlina, která vznikla z pšenice dvouzrnky. Pšenice tvrdá obsahuje pevný tuhý lepek, proto není vhodná pro přípravu čerstvého pečiva, využívá se především pro přípravu těstovin. [8][9] Za pozornost stojí práce Silana a jeho kolegů, kteří objevili u pšenice tvrdé dekaeptid, který by mohl pomoci při terapii celiakie. Tento dekaeptid ovlivňuje produkci cytokinů v buňkách T-lymfocytů a může tak zvrátit zánětlivou reakci pomocí změny typu reakce T-lymfocytů z Th1 na Th2. Th2-lymfocyty potlačují zánět a působí tak proti Th1-lymfocytům. [10]

Pšenice špalda (*Triticum spelta*)

Triticum spelta je hexaploidní rostlina. Má ještě vyšší obsah lepku než pšenice obecná, za to však horší kvality. Využívá se především pro výrobu těstovin a trvanlivého pečiva. [8]

Žito seté (*Secale cereale*)

Žito obsahuje zásobní proteiny sekaniny a gluteniny. Využívá se v potravinářství k výrobě alkoholických nápojů a některých druhů pečiva a kávy. [5] [8]

Triticale (*Triticale Müntzig*)

Triticale vzniklo křížením pšenice a žita. Cílem bylo získat rostlinu odolnější než pšenice, ale zachovat její kvalitu a výnos. Triticale se používá především jako krmná obilnina pro hospodářská zvířata. [8]

Ječmen (*Hordeum*)

Ječmen obsahuje hordeiny a gluteniny a poměrně velké množství vlákniny. Využívá se v potravinářství k výrobě krup, dietních potravin a potravinových doplňků. Dalším využitím ječmene je výroba alkoholu a škorců. [5] [8]

Oves (*Avena sativa*)

Prolaminem v ovesné bílkovině je avenin. Prolaminy ovesa jsou pro celiaky méně škodlivé, než prolaminy výše uvedených obilovin. Otázka konzumace ovesných produktů při bezlepkové dietě je velmi diskutovaná. [11] Oves obsahuje malé množství prolaminu, některé odrůdy ovesa dokonce splňují limit pro bezlepkovou dietu. Jiné odrůdy však tento limit výrazně překračují. Zanedbatelný není ani rozdíl v obsahu lepku mezi různými ročníky jedné odrůdy ovesa. [12] Ve Skandinávii je oves v bezlepkové dietě povolen, v Americe se nechává rozhodnutí zda oves zařadit do bezlepkové diety na pacientech, v České republice naopak pacientům není konzumace ovesa doporučena. [11]

Nařízení komise Evropských společenství číslo 41/2009 o složení a označování potravin vhodných pro osoby s nesnášenlivostí lepku se týká i potravin obsahujících oves. Oves, ze kterého jsou potraviny určené pro bezlepkovou dietu vyrobeny, musí být podle tohoto nařízení speciálně vyroben či zpracován a nesmí být kontaminován jinými obilovinami. Obsah lepku v potravinech nesmí převýšit 20 mg/kg. [13]

Oves obsahuje nejvíce vlákniny ze všech jmenovaných obilnin, pomohl by tedy pacientům s celiakií snadněji přijímat její dostatečné množství. Dále oves obsahuje větší množství vitamínů skupiny B a vápníku, než ostatní obilniny. [8]

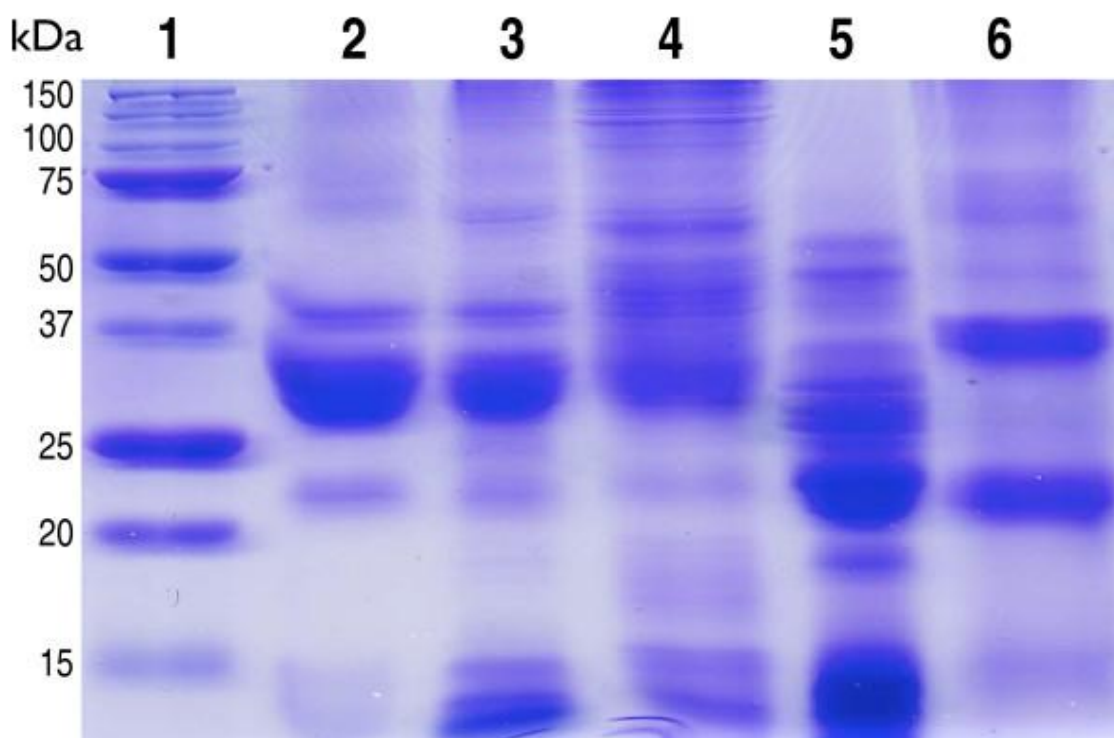
Obilniny a pseudoobilniny doporučené pro bezlepkovou dietu

I obilniny jako kukuřice či rýže obsahují prolaminu, kukuřičným prolaminem je zein, rýžovým prolaminem je oryzein. Toxicita těchto prolamínů je však minimální. Mezi obilniny s nízkou toxicitou prolamínů patří například kukuřice, rýže, pohanka a čirok. Mezi pseudoobilniny řadíme například amarant a quinoa. [11]

2.3. Stanovení množství glutenu ve vzorku

Přítomnost glutenu ve vzorku potravin se stanovuje extrakcí etanolem nebo Mendézovou extrakcí. Mendézova extrakce se používá zejména u tepelně zpracovaných potravin, kde může být lepek vázán a proto je běžnou extrakcí nedostupný. [14] Mendézův „koktejl“ využívá 2-merkaptoethanolu a guanidin hydrochloridu pro redukování disulfidických vazeb a snazší extrakci lepku z tepelně zpracovaného pečiva. Mendézova extrakce patří mezi tak zvané ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) metody. Přítomnost lepku můžeme stanovit i pomocí elektroforézy, chromatografie a hmotnostní spektroskopie či PCR metod. Na obrázku č. 2 je zobrazena elektroforéza lepku. [15] [17]

Na základě analýz můžeme odlišit potraviny s obsahem lepku a potraviny bezlepkové. Dle nařízení komise Evropských společenství číslo 41/2009 o složení a označování potravin vhodných pro osoby s nesnášenlivostí lepku jsou vymezeny potraviny „bezlepkové“ a potraviny s „velmi nízkým obsahem lepku“. Označení „bez lepku“ mohou nést potraviny, které ve stavu, ve kterém jsou nabízeny k prodeji neobsahují více než 20 mg lepku na kilogram potravin. Jedná se o potraviny vyráběné ze složek, které nahrazují běžné obiloviny. Potraviny s „velmi nízkým obsahem lepku“ mohou mít obsah lepku do 100 mg/kg potravin v takovém stavu, ve kterém je nabízena k prodeji. Tyto potraviny jsou vyrobeny z obilovin, jako je žito, pšenice, ječmen či oves, jsou však speciálně zpracovány tak aby se docílilo snížení obsahu lepku. [13]

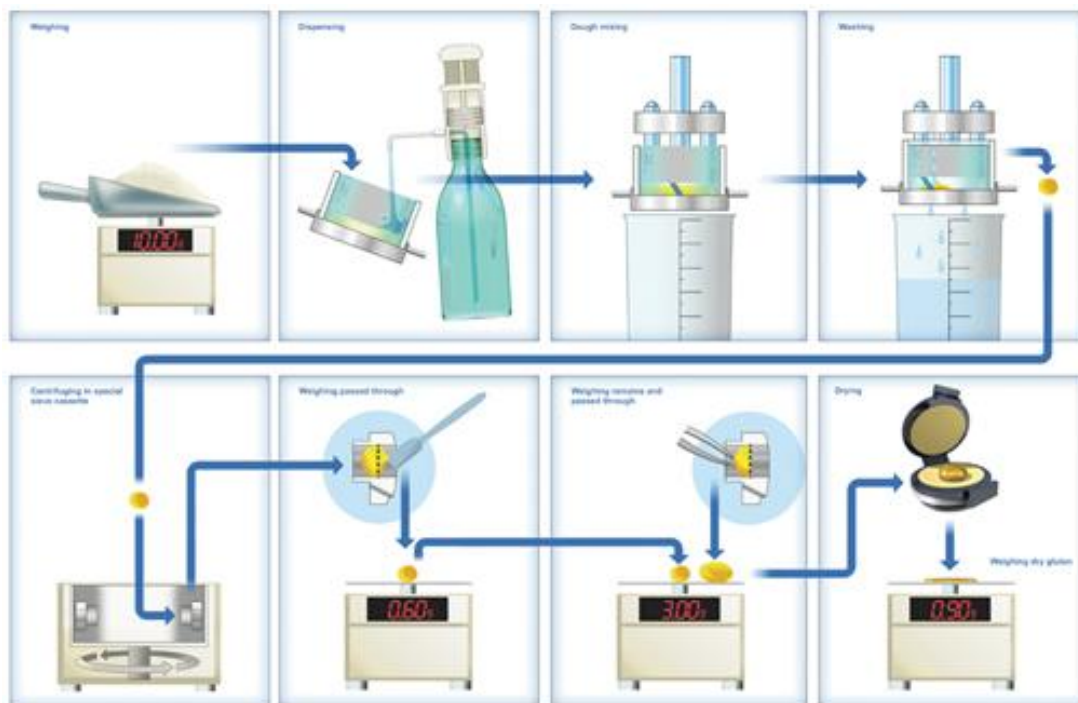


Obr. 2: Elektroforéza komerčního lepku (Sigma) a lepku získaného z celých zrn pšenice.

Vysvětlivky k obrázku č. 2: SDS-PAGE separation of gliadin and gliadin-like proteins. Lane 1: molecular weight standard; lane 2: gliadin purified from gluten (Sigma) in 40% ethanol; lane 3: gliadin purified from *Triticum aestivum* cv. Surco in 40% ethanol; lane 4: gliadin purified from *Triticum aestivum* cv. Surco in 2 M urea; lane 5: gliadin-like (avenins) proteins purified from *Avena sativa* cv. Leon in 40% ethanol; lane 6: avenins purified from *Avena sativa* cv. Leon in 2 M urea.

Také při stanovování kvality obilovin se zjišťuje obsah lepku v mouce. Mezi jakostní ukazatele obilovin dále patří barva, pach a chuť stanovované smyslovou zkouškou, výskyt škůdců, obsah nečistot, klíčivost, bobtnavost lepku a další. Stanovuje se také sedimentační index (Zelenyho test), kdy se odliší kvalitnější mouka, která rychleji sedimentuje od mouky pekařsky slabší. [4] Jedním ze základních ukazatelů kvality mouky je obsah mokrého lepku. Obsah mokrého lepku a jeho kvalitu udává gluten index podle Pertena. K určení obsahu mokrého lepku v sušině mouky se používá vypírání těsta, uhněteného z mouky s přidavkem malého množství roztoku NaCl, vodou. Takto se odplaví látky rozpustné ve vodě. Lepek se potom zbaví přebytečné vody a zváží se. Poměr mokrého lepku v sušině se udává v procentech. [18]

Pro vypírání lepku se používá řada přístrojů, jedním z nich může být například Glukomatic 2200 nebo Glutork 2020, ve kterém můžeme získaný lepek i vysušit. [19] [20] Postup při vypírání těsta i s jeho následným sušením a vážením je uveden na obrázku číslo 3.



Obr. 3: Přístroj pro zjišťování obsahu lepku Glutork 2020.

Při výrobě potravin rozlišujeme mouku pekařsky silnou a slabou podle obsahu a kvality lepku. Pekařsky silná mouka se využívá k výrobě čerstvého pečiva. Naopak mouka pekařsky slabá s obsahem mokrého leku kolem 22-28 % v sušině se používá pro výrobu trvanlivého pečiva, jako jsou například sušenky. Pro výrobu těstovin se používá mouka s obsahem mokrého lepku 35-50 % v sušině. Obsah lepku totiž výrazně ovlivňuje vlastnosti těsta. [4]

Bobtnavost lepku se určuje v prostředí kyseliny mléčné, která simuluje podmínky při zrání těsta. Posuzuje se nárůst objemu mokrého lepku. [4]

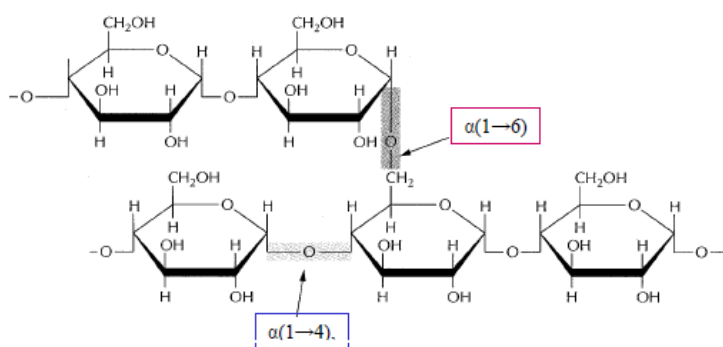
Lepek je pružný a tažný, což ovlivňuje vlastnosti těsta. Každý si může doma provést test tažení těsta. Připravíme si těsto pouze z mouky a vody, z těsta uděláme váleček a rovnoměrně jej natahujeme. Těsto, které obsahuje více lepku bychom měli být schopni natáhnout více.

Zjišťování kvality obilovin je dáno normou ČSN 461011, stanovení mokrého lepku, tažnosti a bobtnavosti lepku se týká 9. část této normy. [21]

2.4. Trávení lepku

Je nutné si uvědomit, že jaderný endosperm zrna, který je nejvíce využíván pro výrobu mouky obsahuje asi 85 % škrobu a pouze 9-13 % bílkovin. Pro strávení mouky je tedy velmi důležité enzymatické rozložení škrobu. Škrob se skládá z molekul amylosy a amylopektinu, je hydrolyzován pomocí amylolytických enzymů, hydroláz. Mezi tyto hydrolázy řadíme α -amylasu a β -amylasu. První z nich, α -amylasa je schopna štěpit škrob „zevnitř“ na molekuly glukosy. β -amylasa štěpí pouze α -1,4 vazby molekul amylosy a amylopektinu a dochází tak k odštěpování molekul maltosy. Maltosa je velmi důležitá pro kypření těsta, kdy tvoří substrát pro kvasinky. Škrob s vyznačenými vazbami štěpenými α a β -amylázami je znázorněn na obrázku č. 4. [4]

Celý proces trávení tedy začíná v ústech, kde je obilné zrno smíšeno se slinami obsahující amylázy. Obilné bílkoviny zbaveny škrobu pak mohou být dalšími trávicími procesy v žaludku a tenkém střevě rozloženy na aminokyseliny a využity jako stavební látky. Pokud ale konzumujeme hlavně bílé pečivo, navíc namazané tukem, pak krátkým žvýkáním neumožníme slinám rozštěpit škroby v obilném zrně. Bílkoviny tedy putují trávicím traktem společně se škroby. Trávicí enzymy pak nejsou schopny efektivně rozložit ani bílkoviny. Takto doputuje lepek společně se škrobem až do střeva. Ve střevě se přichytí a postupně střevo obaluje, tím narušuje trávení a vstřebávání živin. [6]



Obr. 4: Škrob.

3. Celiakie

Celiakální sprue, celiakie, glutensenzitivní enteropatie a netropická sprue, to všechno jsou názvy charakterizující autoimunitní onemocnění dětí i dospělých. Celiakie se vyskytuje u geneticky zatížených jedinců, kteří přijímají v potravě gluten, neboli lepek. Na přítomnost lepku v trávicí soustavě reaguje imunita těchto pacientů tvorbou protilátek, které poškozují enterocyty tenkého střeva. Ve střevě se pak špatně vstřebávají živiny, trvá-li tento stav dlouhou dobu, pak může způsobit například malnutrici. [22]

3.1. Historie

První zmínky o příznacích podobných celiakii je možno objevit již v egyptském či antickém písemnictví. Název celiakie byl odvozen z řeckého pojmu „koiliakos“ znamenající abdominální, neboli břišní. [23] Celiakie získala svůj název až v 19. století, kdy byla pojmenována Samuelem Gee. Samuel Gee nemoc popsal v St Bartholomew's Hospital Report v roce 1888 a dokonce předpokládal, že léčbou by mohla být určitá dieta. [24] Souvislost celiakie s obilovinami popsal až K.W. Diecke ve své disertační práci v roce 1950. Následně byl v obilovinách Van de Kamerem objeven lepek. O pár let později, v roce 1954, Paulley popsal abnormality tenkého střeva. Postupně docházelo i ke zdokonalování provádění biopsií. Možná souvislost mezi kožními projevy, jako je dermatitis herpetiformis a celiakií byla objevena Sammanem již v roce 1955. [25] Následně se tedy začínaly rozeznávat různé formy celiakie. V roce 1992 Marsh popsal různé stupně postižení střevní sliznice, tato klasifikace byla několikrát upravena, v roce 1999 Oberhuberem a v roce 2005 G.R. Corazzou. (Všechny tři klasifikace jsou uvedeny v tabulce č.1 v kapitole č. 4.2.4.) Jednou z posledních důležitých událostí je zavedení cíleného screeningu celiakie. V České republice byl screening zaveden Věstníkem Ministerstva zdravotnictví ČR teprve v roce 2011. [23]

3.2. Epidemiologie

Dříve se na základě klinických příznaků udávala prevalence přibližně 1:1000 - 1:3000. V dnešní době se však tyto hodnoty výrazně změnily. Je to způsobeno vysokou specifitou i senzitivitou sérologických testů a zavedením screeningu. Studie z deseti evropských zemí, USA a Severní Afriky odhalují prevalenci 1:70 - 1:550. [26]

V České republice se prevalence odhaduje na 1:200 - 1:250, což odpovídá asi 40 000 - 50 000 celiaků v celkové populaci České republiky. Z těchto nemocných je však evidováno pouze 10 %. [22]

U rizikových skupin pacientů je prevalence vyšší. Do rizikové skupiny patří například pacienti s diabetes mellitus I. typu a příbuzní pacientů s celiakií. [23] Celiakie se u příbuzných I. stupně vyskytuje v 8-18%, u jednovaječných dvojčat až v 70%. Výskyt celiakie u žen a mužů je v poměru 2:1. [27]

3.3 Patogeneze

Celiakální sprue se vyskytuje u pacientů s genetickou predispozicí. Pro rozvinutí nemoci je však nutný jistý spouštěč. Tímto spouštěčem je lepek. Lepek je při trávení rozložen na prolaminy a gluteniny a dále na peptidy obsahující 8-10 aminokyselin. Prolaminy obsahují vysoký podíl prolinu, tato aminokyselina je obtížně štěpena proteolytickými enzymy.

Prolaminové peptidy jsou ve střevní sliznici pomocí specifických T-lymfocytů rozpoznány jako organismu cizí látky. B-lymfocyty na tuto informaci reagují tvorbou protilátek. V organismu je vyvolán buněčný stres, dochází ke zvýšení propustnosti buněčných membrán a k uvolňování enzymu tkáňové transglutaminázy. Tkáňová transglutamináza (tTG) reaguje s prolaminovými peptidy, dochází k jejich deamidaci, čímž se zvyšuje jejich reaktivita. Tyto peptidy utvoří společně s transglutaminázou komplex, který se váže na glykoproteiny HLA-DQ2 a HLA-DQ8 pozitivních imunokompetentních buněk. Tento komplex je opět rozpoznán jako organismu cizí a začnou se proti němu vytvářet protilátky. Tělo tedy vytváří autoprotiátky proti vlastní tkáňové transglutamináze. Působením těchto autoprotiátek dochází k poškození enterocytů tenkého střeva. Poškození může být různé, od malého poškození až po atrofii klků. [23][27]

3.4. Genetika

U většiny pacientů s celiakií je možno nalézt dva typy HLA antigenů II. třídy. Konkrétně jsou to HLA-DQ2 u 90-95 % a HLA-DQ8 u 5 % celiaků. Tyto HLA antigeny má však 20-30 % populace a pouze asi u 1-5 % z nich se objevuje celiakie. Předpokládá se tedy že rozvoj celiakální sprue je podmíněn i dalšími non-HLA geny.

Pokud pacient naopak nemá HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 je velmi nepravděpodobné, že by onemocněl celiakií, i když i takové případy existují (asi 2 % celiaků). [22]

3.4.1 Human Leucocyte Antigen

HLA (Human Leucocyte Antigen) je komplex genů, který je zodpovědný za rozeznávání antigenů. Antigeny, nebo jejich fragmenty pak mohou buňky prezentovat na svém povrchu a umožnit tak příslušnou imunitní reakci. Rozeznáváme tři základní třídy HLA molekul. V buňkách prezentující vnější antigeny se vyskytují molekuly HLA II. třídy. Na vystavený komplex HLA II. třídy na povrchu antigen prezentující buňky reagují T-lymfocyty. Mezi buňky prezentující vnější antigeny patří například B-lymfocyty a fagocytující buňky (makrofágy a dendritické buňky). Molekuly HLA II. třídy jsou tvořeny dvěma polymorfními řetězci transmembránových glykoproteinů. Tyto řetězce se nazývají α a β řetězce. HLA II. třídy jsou kódovány na 6. chromozomu v oblasti HLA D. Tyto geny jsou velmi blízko sebe a dědí se společně jako haplotyp.[28]

3.5. Klinický obraz

V dnešní době je známo mnoho klinických manifestací celiakie. Dříve byla celiakální sprue rozeznána pouze u pacientů s takzvanou „klasickou formou“, tedy se zažívacími potížemi. Celiakie se však může projevovat i „atypickou formou“, kdy často postihuje orgány bohaté na tkáňovou transglutaminázu. Projevuje se například kožními problémy, metabolickými poruchami kostí, neurologicky, anebo naopak může být asymptomatická. [22] Celiakie manifestující se zažívacími potížemi je častější u dětských pacientů. Naopak je tomu u dospělých, ti trpí spíše „atypickými formami“. Odhalení, že za jejich problémy stojí celiakální sprue často trvá velmi dlouhou dobu a pacienti jsou přeposíláni od jednoho lékaře k druhému. Tuto situaci pomáhá zlepšit cílený screening celiakie.

3.5.1. Klasická forma

Za „klasickou formu“ celiakie se považovaly gastrointestinální příznaky nemoci u malých dětí. Nemoc se v „klasickém případě“ projevovala do dvou let věku dítěte. V dnešní době však víme, že celiakie může postihovat nejen malé děti, ale i děti starší či dospělé. Děti mohou trpět průjmami, nafouklým břichem, apatií, hypotrofickým kosterním svalstvem a celkově neprospívají. Starší pacienti si mohou stěžovat na břišní

dyskomfort, bolesti břicha, nadýmání, nevolnost, průjem, ale i zácpu. Pacienti také často trpí úbytkem na váze. Právě tato forma celiakie u malých dětí byla nejčastěji rozpoznávána, u dospělých se však často zaměňovala za jinou diagnózu. [22]

3.5.2 Kostní a svalové projevy

Špatná absorpce aminokyselin, minerálních látek a vitaminů může způsobit metabolickou osteopatii. Projevy mohou být rozličné, například osteoporóza, malacie (měknutí tkání), artritida, změny na zubní sklovině, myopatie a další. U dětí se celiakie může projevit malým vzrůstem. [22]

3.5.3 Kožní a slizniční projevy

Nejčastější kožní manifestací celiakie je Duhringova herpetiformní dermatitida. Jedná se o svědivou vyrážku, která je u dětí často zaměňována za atopický ekzém. Objevuje se většinou až po pátém roce života. Mezi další projevy může patřit vypadávání vlasů a ochlupení - alopecie, aftózní stomatitidy a vitiligo, projevující se ztrátou pigmentu, tvorbou světlých skvrn okolo očí, úst či na rukou. Dále to mohou být záněty cévní stěny - vaskulitidy. Pacienti s kožními problémy často dobře reagují na bezlepkovou dietu, v některých případech je však doporučeno užívat ještě sulfony, což jsou organické deriváty kyseliny sírové. [22]

3.5.4. Projevy v oblasti reprodukce

Celiakální sprue může být příčinou různých gynekologických problémů, například pozdní menarche, či vynechávání menstruace. Může však také způsobit infertilitu, či dokonce neplodnost. Neplodnost může postihnout i muže. [22] [23]

Bezlepková dieta však příznivě ovlivňuje průběh těhotenství u celiaticek s opakovanými potraty. Pacientky s celiakií jsou v průběhu těhotenství pečlivě sledovány, aby včas došlo k odhalení možného opožděného intrauterinního vývoje plodu. Matky s nediagnostikovanou celiakií rodí častěji děti s nízkou porodní váhou, vyskytují se u nich více předčasné porody, či porody císařským řezem. [27]

3.5.5. Neurologické projevy

Pacienti s celiakální sprue mohou trpět některými neurologickými či psychickými poruchami. Tyto poruchy mohou být způsobeny nízkou úrovní monoaminového metabolismu. Mezi monoaminy patří velké množství neuromediátorů, které jsou nezbytné pro správné fungování centrální nervové soustavy. Další možnou

příčinou těchto poruch by mohla být opiátová aktivita některých z peptidů vzniklých štěpením lepku. Neléčení celiaci tedy mohou trpět například epilepsií s mozkovými kalcifikacemi, poruchou rovnováhy způsobenou mozečkovou ataxií, či periferní neuropatií. Mezi psychické problémy pacientů mohou patřit deprese a sebevražedné sklony, které jsou často endogenního původu, a dále idiopatická schizofrenie. U pacientů s idiopatickou schizofrenií či endogenními depresemi se proto doporučuje vyšetření na celiakii. [22]

3.5.6 Další projevy

Díky špatné resorpci látek ve střevě mohou mít neléčení pacienti různé hematologické problémy. Patří sem například sideropenie a sideropenická anémie z nedostatku železa v krvi, popřípadě anémie z nedostatku vitamínu B12. [22]

Dalším projevem celiakie může být zvýšená hodnota aminotransferáz a poškození jater. Vyskytuje se častěji u pacientů s jinak asymptomatickou formou celiakie. U pacientů s kryptogenní hepatitidou se proto provádí sérologické vyšetření a asi u 4 % z nich se celiakie potvrdí.

Na celiakii jsou také vyšetřováni pacienti s jinak nevysvětlitelnými úbytky hmotnosti, pacienti s únavovým syndromem či dráždivým tračníkem. [22] U neléčených celiaků se také může vyskytnout atrofie sleziny, neboli hyposplenismus. Nález těchto pacientů obvykle ukazuje změny erytrocytů a malou slezinu. [27]

3.5.7 Asymptomatická, latentní a tranzitní celiakální sprue

Asymptomatická, neboli tichá celiakie nezpůsobuje pacientovi žádné vážnější obtíže. Tito pacienti mají však pozitivní sérologické vyšetření na protilátky proti tkáňové transglutamináze (AtTG) i změny na sliznici tenkého střeva. Tichá celiakální sprue je často odhalena náhodou, například cíleným screeningem u příbuzných celiaků. [22]

Někteří pacienti s diagnostikovanou celiakií mohou po nějaký čas konzumovat stravu obsahující lepek, aniž by pociťovali předchozí problémy, pak se jedná o latentní celiakální sprue. Při dodržování bezlepkové diety se sliznice jejich tenkého střeva vrátila do normální podoby. Při konzumaci lepku mají však pozitivní endomyziální a AtTG protilátky a imunohistochemické vyšetření prokazuje zvýšený počet intraepiteliálních T-lymfocytů. Mají ale normální histologický nález. Tento stav může

trvat několik let. Léze na sliznici tenkého střeva se však mohou objevit znovu a proto by tito pacienti měli být nadále sledováni. [22]

Děti u kterých byla celiakie diagnostikována do dvou let života jsou obvykle před nástupem do školy znovu vyšetřeny po expozičním testu lepkem. Vyšetření se provádí proto, aby se ověřila správnost diagnózy. U těchto malých pacientů tedy byla v minulosti diagnostikována celiakie na základě pozitivního sérologického vyšetření, popřípadě i pozitivního histologického nálezu na tenkém střevě. U osob s tak zvanou „tranzientní celiakií“ však po dodržování bezlepkové diety obtíže vymizely a po zatížení lepkem jsou sérologická i histologická vyšetření negativní. Předpokládá se, že tyto osoby tedy celiakií netrpí a jejich dřívější diagnóza byla špatná. Za celiakii mohly být zaměněny například příznaky potravinové alergie či střevní infekce. [22]

3.5.8 Komplikace celiakie

Většina celiaků dobře reaguje na léčbu. U některých pacientů však i při více jak šestiměsíčním dodržování bezlepkové diety nedochází ke zlepšení. Pokud jsou vyloučeny možnosti špatného stanovení diagnózy či špatné dodržování bezlepkové diety, pak bývá nejčastější příčinou tohoto stavu tak zvaná refrakterní celiakální sprue. Tato forma celiakie se vyskytuje převážně u mužů a to společně s dalším autoimunitním onemocněním. Pacientova střevní sliznice atrofuje a dochází k úbytku tělesné hmotnosti. Celiakie nereagující na léčbu, neboli refrakterní celiakie se rozlišuje na RC 1. typu a RC 2. typu. Prognóza pro RC 1. typu je výrazně lepší, jelikož pacienti většinou reagují na terapii glukokortikoidy. U RC 2. typu jsou možnosti terapie velmi omezeny. U pacientů s RC 2. typu se velmi často rozvine maligní T-lymfom sdružený s enteritidou. Úmrtnost pacientů je v tomto případě velmi vysoká, a to až 50 %. [27]

[29]

4. Diagnostika celiakální sprue

Celiakie je díky velké proměnlivosti klinických příznaků stále velmi poddiagnostikována. Zatím co u malých dětí se setkáváme nejčastěji se střevními příznaky choroby, u školních dětí je častým projevem opožděný psychosomatický vývoj, malnutrice či anémie. V pubertě může dojít k vymizení příznaků, které se mohou znovu objevit mezi 25. - 40. rokem. [30] U dospělých se celiakie může projevit po prožitém stresu, úrazu, operaci, ale také v těhotenství, po porodu či laktaci. [29] Stejně tak jako spouštěče nemoci i klinické projevy choroby u dospělých pacientů mohou být rozličné, jak je popsáno v kapitole 3.5.

4.1. Diagnostická směrnice celiakie

Pro diagnostiku celiakie platí směrnice z roku 2012, publikovaná Evropskou společností pro pediatrickou gastroenterologii, hematologii a výživu, neboli ESPGHAN.

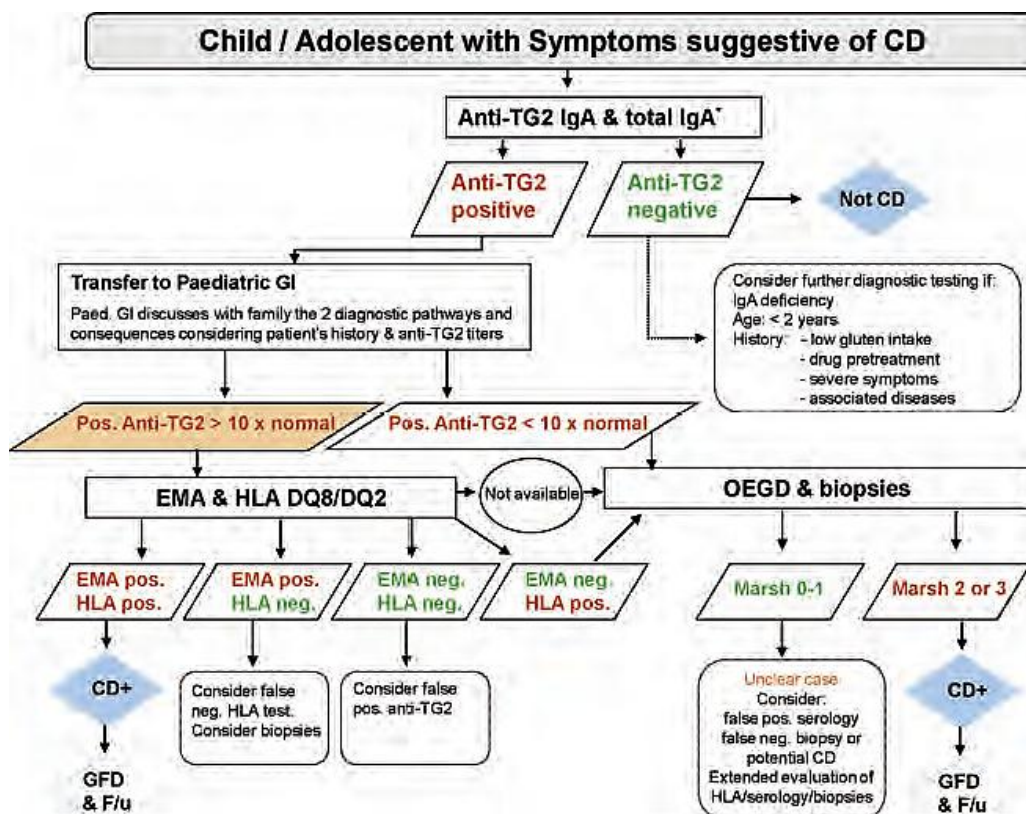
Tato směrnice nahrazuje po více jak dvaceti letech směrnici z roku 1990. Směrnice z roku 1990 zahrnovala 4 diagnostická kritéria: a) anamnéza, symptomy, sérologické vyšetření i biopsie jsou kompatibilní s diagnózou celiakie, b) bezlepková dieta vede ke klinické i sérologické odpovědi, c) pacient je starší než 2 roky, d) byly vyloučeny choroby celiakii podobné. [30] Pohled na celiakii se od té doby změnil. Celiakie je nyní vnímána jako multiorgánová choroba, nikoli pouze jako enteropatie. Pokrok zaznamenaly i testy na protilátky typické pro celiakii. Nová směrnice proto umožňuje diagnostiku celiakie i bez provedení dříve povinné biopsie tenkého střeva. [31][23]

4.2. Metodika vyšetření

Pacienti s podezřením na celiakální sprue jsou podrobeni nejprve odběru krve. V séru se zjišťuje výskyt určitých markerů celiakie. Stanovují se především protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (AtTGA) a celkové IgA. Stanovení protilátek se provádí pomocí metody ELISA. [22] Pokud existuje podezření, že pacient má deficit IgA stanovují se ještě protilátky ve třídě IgG. Výskyt deficitu IgA je mezi celiaky častější, uvádí se okolo 3 % až 9 %. [30] Testy potvrdily, že stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgG je spolehlivou metodou u IgA deficientních pacientů. [32]

Pokud je zjištěna v séru přítomnost AtTG2 typu 2 (ve třídě Ig A, popřípadě Ig G) desetkrát vyšší než horní hranice normálu, může být provedena diagnóza celiakie bez duodenální biopsie. Laboratorní testy se doplní o vyšetření na přítomnost protilátek proti endomysiu (EmA). Pokud jsou tyto protilátky ve druhém krevním vzorku pozitivní, může být stanovena diagnóza a zahájena léčba bezlepkovou dietou. V případě diagnostiky bez biopsie je doporučováno provést i testy na přítomnost HLA-DQ2 a HLA-DQ8 molekul. [31]

Je-li zjištěna v séru přítomnost AtTG2 v nižší koncentraci je pacient odeslán na endoskopii, kde je zpravidla provedena i biopsie tenkého střeva. [30] Obrázek č. 5 popisuje možný postup při diagnostice pacienta s podezřením na celiakální sprue.



Obr. č. 5: Diagnostika celiakální sprue u symptomatického pacienta.

Vysvětlivky k obrázku č. 5: CD = coeliac disease; EMA = endomysial antibodies; F/u = follow-up; GFD = gluten-free diet; GI = gastroenterologist; HLA = human leukocyte antigen; IgA = immunoglobulin A; IgG = immunoglobulin G; OEGD = oesophagoduodenoscopy; TG2 = transglutaminase type 2

4.2.1 Protilátky proti tkáňové transglutamináze

Tkáňová transglutamináza (tTG) je Ca^{2+} dependentní enzym, který katalyzuje deamidaci glutaminu na glutamát. Tkáňová transglutamináza je chemickým substrátem endomysia a hraje velmi důležitou roli v patogenezi celiakie. [33]

Stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze (AtTG) se provádí pomocí metody ELISA. ELISA patří pod enzymoimunoanalýzy, které analyticky určují koncentraci antigenu či protilátky ve vzorku. [37] Soupravy, které se využívají ke stanovení AtTG protilátek používají jako antigen tTG izolovanou z lidských buněk, například z erytrocytů, nebo rekombinantní tTG izolovanou na bakteriích E. Coli. Jako horní hranice pro AtTG protilátky Ig A je většinou uváděna hodnota 10-15 IU/l. Senzitivita tohoto testu se pohybuje kolem 87-97 % a specifita kolem 88-98 %. [34]

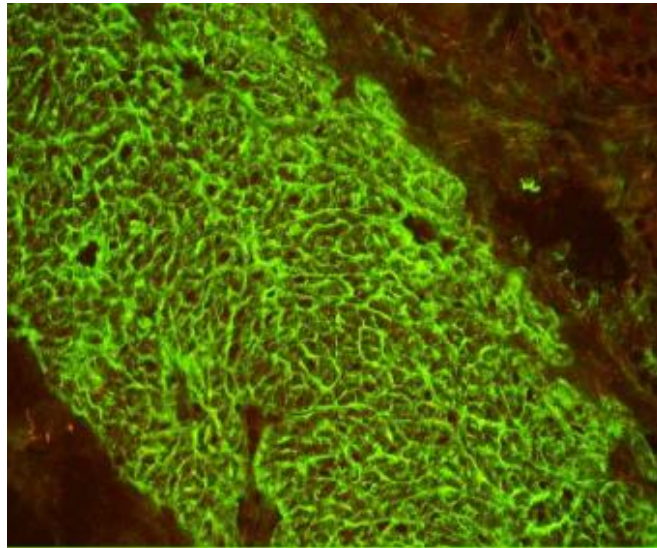
4.2.2 Protilátky k endomysiu

Endomysium je pojivový tkáňový protein hladkého svalu, který se nachází mezi myofibrilami. Stanovení endomysiálních protilátek (EmA) se doporučuje provádět po testu na přítomnost AtTG protilátek pro potvrzení diagnózy či doporučení biopsie. Stanovení EmA se provádí pomocí imunofluorescence. Imunofluorescence patří mezi imunohistochemické metody, využívá se k lokalizaci antigenů či detekci sérových autoprottilátek. K detekci slouží protilátky s navázanými fluorescenčními látkami, neboli fluorochromy. Jako fluorochrom se často používá fluoresceinizothiokyanát, takto označené preparáty pak svítí zeleně při vlnové délce 490 nm. Laborant pod fluorescenčním mikroskopem preparát vyhodnocuje. Toto vyhodnocení je zatíženo značnou subjektivitou, protože pracovník rozhoduje jak moc preparát svítí oproti pozitivní a negativní kontrole. Pozitivní kontrola je pro ilustraci zobrazena na obrázku č. 6. Jako substrát se využívá svalovina jícnu opic či svalovina pupečníku. [34] [37]

4.2.3 Protilátky ke gliadinu

Stanovení protilátek ke gliadinu (AGA) ve třídě IgA a IgG slouží k diagnostice celiakie, ale také k ověřování správného dodržování bezlepkové diety. Protilátky ke gliadinu se stanovují pomocí ELISA metody. Jako substrát se využívají deamidované peptidy gliadinu. Dříve se používal také α -gliadin, v těle je však α -gliadin deamidován pomocí tkáňové transglutaminázy a proto má průkaz protilátek proti

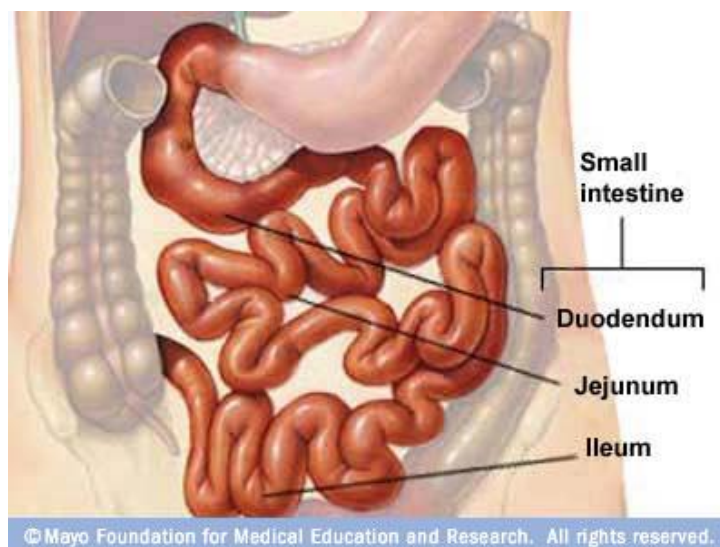
deamidovaným peptidům gliadinu vyšší senzitivitu i specifitu. Specifita a senzitivita tohoto testu je však nižší než u testu na protilátky k tTG či EmA. [34]



Obr. 6 – Pozitivní kontrola na přítomnost antiendomysálních protilátek v opičím jícnu.

4.2.4 Biopsie tenkého střeva

Vzorek se při biopsii odebírá z distálního duodena či proximálního jejunum pod Vaterovou papilou. [23] Na obrázku č. 7 je orientačně naznačeno rozdělení tenkého střeva. Biopsie se u dospělých pacientů provádí většinou pomocí gastroscopie. U malých dětí by se musela gastroscopie provádět v celkové anestezii, proto se častěji používá endoskopická kapsle, kterou můžeme vidět na obrázku č. 8. K tomuto vyšetření se využívá Coombsova nebo Carreyova kapsle o velikosti pilulky. Tuto kapsli pacient spolkne, v oblasti jejunum pak kapsle odebere biopsický vzorek. [35]



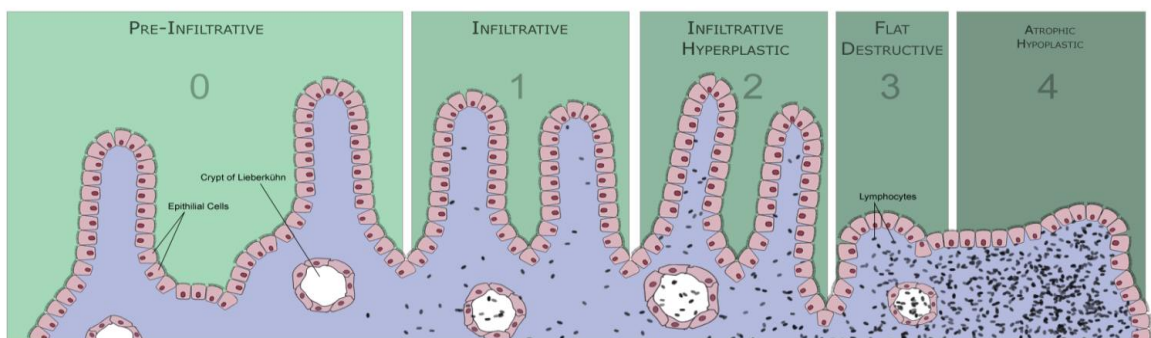
Obr. 7: Rozdělení tenkého střeva.



Obr. 8: Endoskopická kapsle.

Po odebrání bioptického vzorku následuje příprava histologických preparátů, histologické řezy vzorkem se provádí kolmo ke slizničnímu povrchu. Změny na sliznici tenkého střeva se potom porovnávají podle Marshe a Oberhuberta. [30] Typy klasifikace jsou uvedeny v tabulce č.1, tyto změny na sliznici tenkého střeva jsou také schematicky znázorněny na obrázku č. 9. Na obrázku č. 10 jsou pak zobrazeny skutečné fotografie histologických preparátů. Histologický nálezn u celiaka tedy může být různý. Dříve byla celiakální sprue spolehlivě diagnostikována podle přítomnosti hyperplastických vilů, hyperplasie a atrofie krypt a abnormálního povrchového epitelu v bioptickém vzorku. Důležitými součástmi vyšetření je také provedení morfometrie a histochemie, která může vypovídat o počtu intraepiteliálních lymfocytů a také o přítomnosti antiendomyziálních protilátek. [36]

UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY

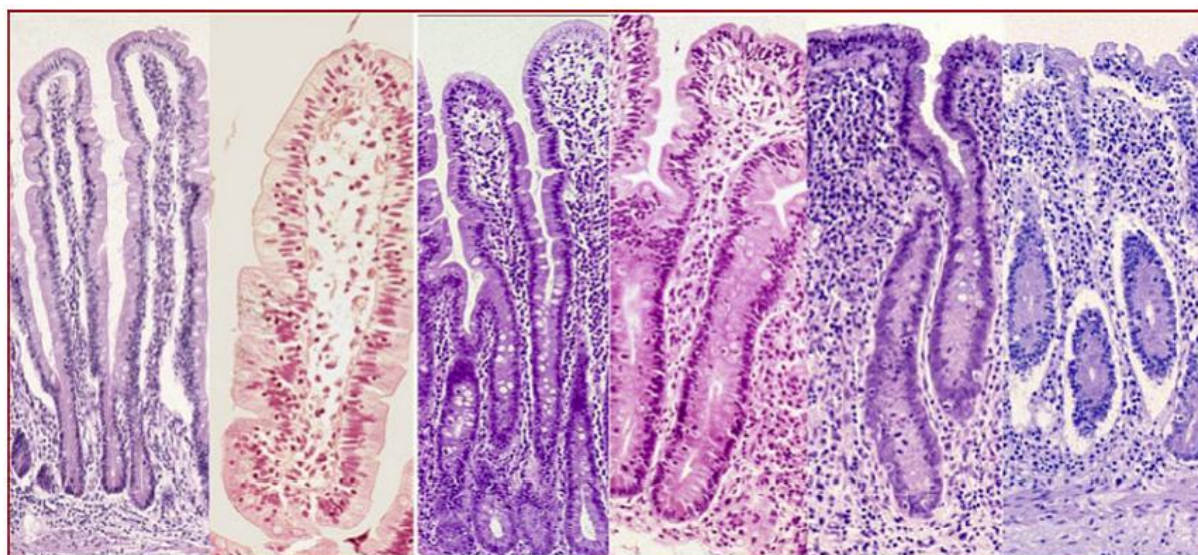


Obr. 9: Jejunální mukózní imunopatologie.

Typ klasifikace	Morfologie	IEL/100
Marsh		
0 (preinfiltrativní)	nejsou změny na sliznici, beze změny poměru klků a krypt	< 40
1 (infiltrativní)	zvýšený počet IEL	> 40
2 (hyperplastický)	zánět, rozšíření klků a hlubší krypty	> 40
3 (destruktivní)	těžký zánět, atrofické klky, hyperplastické krypty	> 40
Oberhuber		
0	normální sliznice	< 40
1	zvýšený počet IEL, normální nález na sliznici	> 40
2	normální klky, prohloubené krypty, zvýšení IEL	> 40
3	destruktivní typ s různým stupněm atrofie klků, vždy jsou prohloubené krypty a známky zánětu	
3a	parciální atrofie klků (klky zkrácené, rozšířené, klk/krypta 1 : 1)	> 40
3b	subtotální atrofie klků (atrofické, ale rozpoznatelné klky)	> 40
3c	totální atrofie klků, sliznice vypadá jako tlusté střevo	> 40
4	atroficko-hypoplastické, plochá sliznice s normální hloubkou krypt, nízký počet IELs	< 40
Corazza		
A (non-atrofický)	normální architektura typ 0, 1 a 2	> 25
B1 (atrofický)	poměr klky/krypty < 3 : 1 typ 3a, 3b	> 25
B2 (atrofický)	klky nejsou detekovatelné typ 3c, 4	> 25

IEL - Intraepiteliální lymfocyty

Tabulka 1: Klasifikace celiakie podle histologie.



Obr. č. 10: Intestinální biopsie znázorňující jednotlivé stupně poškození.

Závažnou chybou je naordinování bezlepkové diety pacientovy, u kterého je podezření na celiakální sprue, ale zatím nebyla stanovena kompletní diagnóza. Střevo na bezlepkovou dietu reaguje poměrně rychle a biopsie pak nemusí odhalit

charakteristické změny na střevní sliznici. U tohoto pacienta pak nemůže být provedena celoživotní diagnóza. [22]

Biopsie se nemusí provádět znovu pro potvrzení dřívější diagnózy. Toto vyšetření se týká předškolních dětí, u kterých byla celiakie diagnostikována do dvou let života. V tomto případě stačí pozitivní sérologické vyšetření po expozici lepkem. [29] Expozice lepkem se využívá i u osob, u kterých nebyla diagnóza zcela jednoznačně stanovena. [36]

Rozeznáváme řadu různých forem celiakie. Ne pro každou tuto formu však platí, že musí být sérologické vyšetření i biopsie pozitivní, jak shrnuje tabulka č. 2.

Forma	Klinický obraz	Biopsie	Sérologické markery
symptomatická	typický či atypický	pozit.	pozit.
asymptomatická (silentní)	chybí	pozit.	pozit.
latentní	chybí	negat.	pozit.
potencionální	chybí	negat.	negat.

Tabulka č. 2: Formy celiakie.

4.3. Cílený screening celiakie

Pacienti jsou k první fázi vyšetření, tedy sérologickým testům, často odesíláni pediatry či praktickými lékaři. Vzhledem k rozmanitým projevům celiakie jsou však často pacienti nejprve přeposláni od praktického lékaře k odborníkovi dermatologovi, endokrinologovi, gynekologovi, psychiatrovi, neurologovi a dalším, až po vyloučení jiných diagnóz jsou pacienti vyšetřeni na celiakii. [30] U dětských pacientů se daří celiakální spruce odhalit poměrně brzy po začátku obtíží. Někteří dospělí pacienti však na odhalení příčiny svých obtíží čekají velmi dlouho, nezdědka i deset let. [29] Tuto neblahou situaci by mohl změnit cílený screening celiakie. Cílený screening se zaměřuje na rizikové skupiny, tedy osoby s rizikovou chorobou či blízkým příbuzenským vztahem k celiakovi, dále na osoby s možným přidruženým autoimunitním onemocněním či podezřelými symptomy. Cílený screening umožňuje včasnou diagnózu, sníží tak riziko vzniku komplikací celiakie a může omezit rozvoj přidružených autoimunitních chorob. Dále umožňuje lepší odhad prevalence celiakie v populaci a částečně zmenší výdaje zdravotních pojišťoven. [30]

4.3. Další možnosti diagnostiky celiakie

Testy sérových protilátek, které mají senzitivitu i specifitu kolem 90-95 %, a biopsie jsou základními diagnostickými metodami pro odhalení celiakie. Další možnosti testování jsou spíše orientační a při podezření na celiakii je pacient odeslán k dalšímu vyšetření. V následujícím odstavci jsou některé z těchto možností uvedeny. [22]

U praktických či dětských lékařů se můžeme setkat s používáním rychlotestů Biocard. Tyto testy jsou také založeny na stanovení AtTG protilátek ve třídě IgA, výsledek je však znám po několika minutách a k vyšetření stačí kapka krve z prstu. [38] Dalším možným vyšetřením je sonografické vyšetření břišní dutiny, při kterém se dají odhalit specifické změny sliznice. Jinou možností je vyšetření schopnosti absorpce střeva. Nesprávná absorpce může být prokázána stanovením β -katorenu či vitamínu A v séru. Oba vitamíny jsou rozpustné v tucích, jejich hladina v séru proto vypovídá o schopnosti trávit a vstřebávat tuky. Hodnota vitamínu v séru se změří před podáním vitamínu a po několika hodinách od jeho podání. Podobné testy se provádějí i s D-xylózou, kdy se měří obsah prodýchaného uhlíku po jejím podání. Naopak pro vyloučení celiakie se mohou použít testy na přítomnost antigenů HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Jak již bylo zmíněno v kapitole 3.4., velmi malé procento pacientů může onemocnět celiakií, aniž by měli jeden z těchto dvou antigenů druhé třídy. Ani tento test tedy není stoprocentní. [35]

5. Vztah glutenu k jiným chorobám

5.1 Glutenová senzitivita

Glutenová senzitivita či intolerance zahrnuje velké množství chorob, patří sem celiakie, alergie na lepek, řada neurologických poruch, syndrom dráždivého tračníku a různé další zažívací obtíže. Pacienti s glutenovou senzitivitou odpovídají na přítomnost lepku morfologickými, imunologickými či jinými systémovými poruchami. Všichni mají tedy společného nepřítele, lepek. [39]

Celiakie je většinou prvním podezřelým ze způsobování pacientových obtíží. Klinické projevy mohou být celiakii velmi podobné, ale sérologické vyšetření může celiakii vyloučit. Asi u 50 % pacientů s neceliakální glutenovou senzitivitou můžeme nalézt protilátky proti gliadinu a HLA-DQ2 či DQ8 geny. Protilátky proti tkáňové transglutamináze 2 se však v séru zpravidla nevyskytují. Dále nedochází k cytokinové odpovědi T-lymfocytů a poškození tenkého střeva nebývá tak velké jako u pacientů s celiakií. [39] [40]

Příčinu glutenové senzitivity se většinou daří odhalit, například u alergie nebo celiakie. Existují ale i idiopatické glutenové senzitivity, mezi ně patří i glutenová ataxie. Glutenové ataxie tvoří až 40 % všech sporadických idiopatických ataxií. V sérech pacientů s glutenovou ataxií mohou být přítomny protilátky proti gliadinu. Tyto protilátky rozpoznávají antigeny na Purkyňových buňkách v mozečku, v centru rovnováhy. Dochází tak k jeho dysfunkci a poruchám při koordinaci pohybů. Purkyňovy buňky pacientů s ataxií jsou napadány ještě dalšími protilátkami, proto například celiaci, kteří mají rovněž pozitivní test na protilátky ke gliadinu, nemusí trpět zároveň i ataxií. V mozečku pacientů s glutenovou ataxií byla také nalezena vyšší koncentrace protilátek ke tkáňové transglutamináze 6. [41] [42]

Mezi neurologické projevy glutenové senzitivity kromě glutenové ataxie patří také polyneuropatie, encefalopatie, myelopatie a další. Glutenová senzitivita se také často sdružuje s autoimunitními onemocněními.

5.2. Sdružená autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění, mezi která řadíme i celiakii, postihují 5-7 % populace. Patří tedy jednoznačně mezi závažnou skupinu onemocnění. U autoimunitních chorob dochází ke ztrátě autotolerance a tím ke změně fyziologické

autoimunity v imunitu patologickou. Na vzniku autoimunitních chorob se však podílí nejen vnitřní faktory, ale i vnější podmínky prostředí. [43]

Autoimunitní onemocnění se mohou sdružovat. Například celiakie se vyskytuje u osob s jiným autoimunitním onemocněním 10-30 krát častěji než v běžné populaci. Symptomy celiakie mohou být v tomto případě překryty symptomy jiné choroby, nebo se celiakie může objevit s časovým zpožděním jako druhá choroba. [44]

Nejčastěji se celiakie sdružuje s diabetes mellitus I. typu (3-8 %) a autoimunitní tyreoiditidou (okolo 10 %). Mezi další choroby sdružované s celiakií patří deficit IgA, Bergerova IgA nefropatie, primární biliární cirhóza, revmatoidní artritida, Sjogrenův syndrom, polymyozitida, autoimunitní hepatitida, systémový lupus erythematoses, Downův a Turnerův syndrom. Vyjmenované choroby proto patří do rizikové skupiny na kterou je zaměřen cílený screening celiakie. [45]

5.3. Vztah glutenu a autismu

5.3.1. Autismus

Poruchy autistického spektra jsou celoživotním postižením se kterým se člověk narodí, nebo jej získá v raném věku. Existuje celá škála poruch autistického spektra, autismus tedy může mít řadu různých projevů. Mezi základní a často společné projevy patří problémy v oblasti sociálních vztahů, problémy s komunikací a nedostatečná empatie, mohou sem patřit i problémy s jemnou motorikou a další.

Příčina vzniku autismu zatím není zcela známa, předpokládá se však, že jde o vliv několika faktorů. Mezi možnými příčinami vzniku onemocnění můžeme najít vliv genetického faktoru, infekčního onemocnění či chybných chemických procesů v mozku. Právě na chybných chemických procesech v mozku se mohou podílet metabolické meziprodukty vzniklé při nesprávném rozkladu lepku a mléčné bílkoviny, kaseinu. Tyto meziprodukty mají opioidní aktivitu a výrazně narušují funkci centrální nervové soustavy. Metabolickou teorii vzniku autismu podporují také metabolity nalezené v moči autistů. Často vyskytující se sloučeninou v moči osob s poruchou autistického spektra je trans-indolylacryloylglycin (IAG). U autistických pacientů se často vyskytuje abnormální propustnost střevní sliznice, což opět podporuje metabolickou teorii vzniku autismu. Viditelné poškození střevní sliznice však u autismu není tak velké jako u pacientů s celiakií. [46] [47]

5.3.2. Teorie opioidních metabolitů

Pacienti s autismem mají často zvýšené protilátky proti metabolickým meziproduktům vznikajícím při trávení lepku a mléka. Nejvíce zastoupenou bílkovinou savčího mléka je kasein. V mléce se vyskytuje více druhů kaseinu, rozlišujeme α , β a κ -kasein. [48] Při trávení kaseinu vznikají kasomorfiny, hlavním opioidním peptidem kravského mléka je β -kasomorfin. Podobné peptidy vznikají i při trávení lepku, nazýváme je gluteomorfiny nebo gliadorfiny. Řetězce aminokyselin obou peptidů jsou znázorněny na obrázku č. 11. Můžeme si povšimnout, že oba aminokyselinové řetězce jsou si velmi podobné, zejména umístěním prolinu na 2., 4. a 6. pozici v aminokyselinovém řetězci a tyrozinu na N-konci řetězce. [3]

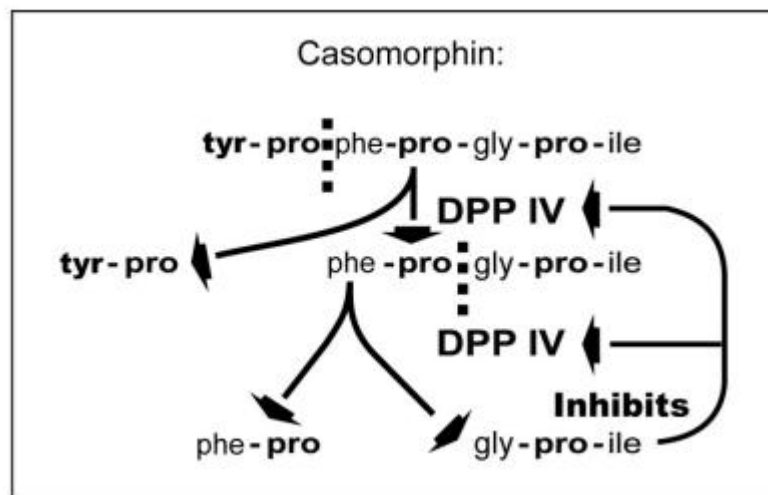
	1	2	3	4	5	6	7
Casomorfin:	tyr	pro	phe	pro	gly	pro	ile
Gliadorphin:	tyr	pro	gln	pro	gln	pro	phe

Obr. č. 11: Chemické složení kasomorfinu a gliadorfinu.

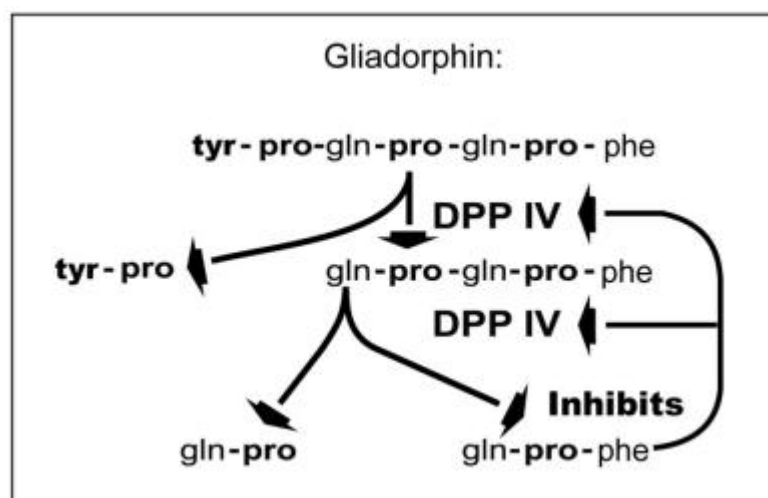
Gluteomorfiny a kasomorfiny mají opiátovou aktivitu. Působí jako agonisté na μ -receptorech. [49] Jako agonisté se označují opioidy s vysokou afinitou k opioidnímu receptoru a s vysokou vnitřní aktivitou. Naopak antagonisté nemají vnitřní aktivitu, mohou však blokovat receptor pro navázání agonisty. [50] Antagonistou kasomorfinu a gliadorfinu při obsazování morfinových receptorů je lék nalterexon, který může zmírnit projevy autismu. Peptidy s opiátovou aktivitou mohou mít své receptory rozmístěny v nervové soustavě, endokrinním a imunitním systému i v trávicí soustavě. Opioidní peptidy, které se do těla dostávají z vnějšího prostředí označujeme jako exorfíny. U jedinců se zvýšenou absorpcí ve střevě a se špatnou degradací opioidních peptidů se tyto peptidy mohou dostat do krevního oběhu. Pokud se gluteomorfiny a kasomorfiny dostanou až do mozku, reagují zde s opiátovými receptory a poškozují funkci centrální nervové soustavy. [3]

Neschopnost správného rozložení kasomorfinu a gluteomorfinu může být způsobeno například genetickým nedostatkem dipeptidyl peptidázy IV. Dipeptidyl peptidázu IV, zkráceně DPP IV nalezneme v okolí trávicího traktu, v ledvinách, v cévách, ale také u $CD4^+$ pomocných lymfocytů. Dipeptidyl peptidáza IV rozkládá peptidy s aminokyselinou prolin na druhé pozici aminokyselinového řetězce. Pomocí

DPP IV jsou tedy z každé molekuly gluteomorfinu a kasomorfinu odstraněny dva dipeptidy. Zbýlý tripeptid obsahuje na druhé poloze aminokyselinového řetězce také prolin, ale k jeho rozštěpení už nedochází, protože tento tripeptid působí jako inhibitor DPP IV. [3] Názorně je rozštěpení gliadorfinu a kasomorfinu znázorněno na obrázku 12 a 13.



Obr.č. 12: Rozštěpení casomorfinu pomocí DPP IV.



Obr. č. 13: Rozštěpení gliadorfinu pomocí DPP IV.

Pokud je dipeptidyl peptidáza IV inaktivována zbytky kasomorfinu a gliadorfinu, pak nedochází ke správnému štěpení i dalších peptidů, které mají také aminokyselinu prolin na druhé pozici aminokyselinového řetězce. Mezi těmito peptidy nalezneme regulátory imunitního systému, trávicího traktu i neurotransmitery. Nerozložené peptidy se hromadí a nemohou tak správně plnit svou funkci v organismu. [3]

Při dodržování gluten-free, kasein-free diety (GFCF diety) se stav mnohých autistů zlepšuje v důsledku výrazně nižšího výskytu kasomorfinů a gluteomorfinů v těle pacienta. V počátcích diety se však pacienti potýkají se zhoršením stavu, který je přirovnatelný k abstinenčním příznakům opiátů. [3] Účinnost gluten a kasein free diety, která vynechává potraviny s obsahem lepku a kaseinu, nebyla však zatím vědecky prokázána.

Skupina autorů článku s názvem: „Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings“ se zabývala souvislostí metabolických meziproduktů vzniklých při poruše trávení lepku a projevu autismu. Pracovali se skupinou autistických dětí, které držely bezlepkovou dietu po dobu pěti měsíců, dále se skupinou dětí, která byla vystavována občasnému příjmu lepku a skupinou kontrolní. Závěry, které byly vyhodnoceny z dotazníků vyplňovaných rodiči a učiteli dětí ukazovaly na zlepšení projevů chování při striktním dodržování diety. Naopak při zařazení lepku do jídelníčku rodiče pozorovali negativní změny v chování. Závěry potvrzují i psychotesty, kdy u testovaných dětí na bezlepkové dietě došlo ke zlepšení výsledku. Nepodařilo se však prokázat souvislost mezi změnou množství trans-indolylacryloylglycinu v moči a změnou projevu autistického chování. [47]

Je důležité zde připomenout, že vztah mezi glutenem a autismem není jednoznačně přijímán. V řadě dalších vědeckých prací je účinnost gluten a kasein free diety vyvracena, existuje však nespočet pozitivních ohlasů na tuto dietu, převážně z řad rodičů autistických pacientů. Pozitivní vliv diety však nebyl prokázán u všech pacientů, kteří se pokoušeli dietu dodržovat. Řada rodičů může dietu zavrhnout díky počátečnímu zhoršení stavu dítěte, finanční i časové náročnosti. Navíc dítě, které dodržuje gluten a kasein free dietu déle než tři měsíce může začít strádat z nedostatku vápníku a dalších minerálů či živin potřebných pro organismus. Gluten a kasein free dieta tedy není v současné době lékaři doporučována. Přes to všechno popularita GFCF diety stále stoupá. Rodiče autistů, kterým dieta pomohla, své zkušenosti s dietou sdílí například na stránce www.gfcfdiet.com. Pokud existuje šance na zlepšení stavu dítěte, je naprosto pochopitelné, že se rodič pokusí této šance v podobě gluten a kasein free diety využít.

6. Možnosti léčby

Příčina vzniku celiakální sprue, ani dalších glutenových senzitivit, se nedá odstranit, jedinou účinnou léčbou je proto pouze celoživotní bezlepková dieta. Při správném dodržování diety se sliznice tenkého střeva vrací už po šesti měsících do svého původního stavu a sérologické vyšetření ukazuje normální hodnoty sérových markerů celiakie. [23] Pacient pocítuje celkové zlepšení zdravotního stavu, trávení, vyměšování, ale i nálady. Bezlepková dieta samozřejmě ovlivňuje i neurologické projevy či projevy v oblasti reprodukce, řadě pacientek s celiakií tedy pomohla jako léčba neplodnosti.

6.1 Bezlepková dieta

Pacient musí při správném dodržování bezlepkové diety vynechat všechny výrobky obsahující lepek i potraviny, které by mohly být lepkem kontaminovány při výrobě. Pro první měsíc diety se doporučuje vynechat i mléčné výrobky, jelikož v postižené sliznici tenkého střeva je nižší aktivita laktáz. Po odstranění deficitu laktáz mohou pacienti mléko konzumovat bez problémů. [22]

Bezlepkové potraviny jsou označeny symbolem přeškrtnutého klasu, stejným, nebo podobným jako je uveden na obrázku č. 14. I tyto potraviny však obsahují malé množství lepku. Povolené množství lepku v těchto potravinách je uvedeno v kapitole 2.3. Celiakům je doporučeno konzumovat méně než 50 mg lepku denně. Množství lepku, které může vyvolat autoimunitní reakci a změny střevní sliznice je však u každého pacienta jiné. Doporučuje se tedy snížit množství přijímaného lepku na minimum. [27] [51]



Obr. č. 14: Symbol označující bezlepkové potraviny

Lepek je obsažen i v potravinách, které na první pohled nemají s moukou nic společného jako jsou například uzeniny. Pacient musí tedy pečlivě sledovat složení

potravin, které konzumuje. V začátcích dodržování diety pacienti často spolupracují s nutričním terapeutem, který jim pomáhá vytvořit základní návyky. [27]

Bezlepková dieta (BLD) je plnohodnotná, obsahuje tedy dostatečné množství všech potřebných látek. V počátcích dodržování diety se pacientům často podávají různá suplementa doplňující deficit železa, kyseliny listové či vápníku. Deficientní mohou být však díky malabsorpci i další látky, například vitamíny rozpustné v tucích. V průběhu diety dochází ke zlepšení absorpce střeva a tím i k doplnění deficitů těchto látek. Celiaky v začátcích diety může trápit i nedostatek vitamínu D či fosforu kvůli přechodnému vyřazení mléčných výrobků z jídelníčku. Kvůli rafinaci bezlepkových mouk mohou pacienti na BLD trpět nedostatkem vlákniny. Doporučuje se jim tedy konzumovat alternativní obiloviny a pseudoobiloviny, které mají vyšší množství vlákniny. [52]

Speciální léčba pomocí glukokortikoidů se využívá pouze u pacientů s refrakterní celiakií. Pacientům se podává nejčastěji prednison nebo prednisolon. [29] Prednison se v některých případech krátkodobě podává i malým dětem, které reagují na bezlepkovou dietu pomaleji, trpí nechutenstvím a malabsorpcí. [22]

Bezlepkové potraviny se nedají snadno sehnat, jejich chuť se málo kdy vyrovná potravinám obsahující gluten a navíc jsou tyto potraviny velmi drahé. Zdravotní pojišťovny v České republice však na léčbu bezlepkovou dietou nepřispívají a to i přes to, že léčba následků neléčené celiakie by pojišťovnu stála mnohem více peněz. Celiaka tedy dieta zatěžuje finančně, ale i psychicky. Článek prof. MUDr. Přemysla Friče, DrSc. a Ing. Ivy Bušinové s názvem: „Celiakie - Pohledy z druhé strany“ uvádí, že skoro polovina respondentů se s dodržováním diety nemůže smířit déle než jeden rok po jejím doporučení. Dále uvádí, že řada celiaků kvůli své nemoci nejezdí na dovolené, nebo dietu při dovolené nedodržují. [2]

Náchylní k porušení diety jsou také pacienti, u kterých byla celiakie odhalena náhodou, například cíleným screeningem mezi příbuznými celiaka. Tyto osoby neměly výraznější problémy, a proto pro ně bezlepková dieta nepředstavuje výraznou změnu stavu a mají menší motivaci se podle jejích zásad řídit. Dalším demotivujícím faktorem pro dodržování diety je zpochybňování diagnózy při latentní celiakální spruce. [23] Nemocný sice může využívat pomoci nutričního specialisty, sdružení celiaků či lékaře, potřebuje ale především velkou podporu rodiny. [2]

Cestou k velkému zlepšení výběru potravin, které jsou určeny pro celiaky by mohlo být využití bakterií a hub k úpravě mouky pro bezlepkovou dietu.

Původně se zamýšlelo využít bakterie mléčného kvašení pouze k odstranění zbytkového lepku z bezpečkových potravin. Tyto bakterie ale dokázaly odstranit toxicitu lepku i z běžného pečiva. Základem této metody je využití mikrobiálního enzymu prolyl-endoropeptidázy schopné štěpit peptidy glutenu. Houbové proteázy zahájí primární proteolýzu pšeničných proteinů, které jsou následně dále rozkládány peptidázami laktobacillu. Tento způsob úpravy mouky by celiakům mohl umožnit větší výběr a lepší chuť potravin, které mohou konzumovat. [53]

6.2. Budoucí terapeutické možnosti

Jelikož se výskyt celiakie v populaci stále zvyšuje, roste i snaha nalézt jinou, snad i příjemnější možnost terapie pro celiaky. Taková terapie by mohla umožňovat občasnou konzumaci lepku, například při cestování, chránit celiaka při konzumaci skrytého lepku a pomoci při léčbě refrakterní sprue, která na bezpečkovou dietu nereaguje.

Vývoj nových terapií vychází z molekulárního základu tohoto onemocnění, který zde proto znovu připomínám. U většiny celiaků se vyskytují HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 molekuly, které se podílejí na vzniku celiakální sprue. [22] Dále cituji z článku Future therapeutic options for celiac disease: „HLA-DQ2 a HLA-DQ8 molekuly predisponují k rozvoji onemocnění pomocí preferenční prezentace peptidů lepku bohatých na prolin, které prošly deamidací pomocí enzymu tkáňové transglutaminázy, CD4⁺ T- lymfocytům.“ [54] Takto aktivované lymfocyty produkují cytokiny, které se podílejí na zánětlivých reakcích. Nové terapie se tedy snaží přerušit některý z kroků této řetězové reakce, kterým organismus celiaka reaguje na přítomnost glutenu v trávicí soustavě.

6.2.1 Orální enzymová terapie

Mezi možné budoucí terapie patří orální enzymová terapie, která si klade za cíl pomocí bakteriální prolyl-endoropeptidázy (PEP) rozštěpit epitopy glutenu, které jsou prezentovány T-lymfocytům a tak snížit riziko vzniku autoimunitní reakce. Prolyl-endoropeptidáza je endoproteolytický enzym, který je schopen rozštěpit peptidy lepku bohaté na prolin na menší peptidy, které jsou naše trávicí enzymy schopny bez větších problémů dále rozložit. PEP je enzymem vyskytující se u mikroorganismů a rostlin. Kandidátem pro získávání PEP pro orální suplementa je *Flavobacterium*

meningosepticum, levnější variantou je však enzym získaný z *Myxococcus xanthus*, který může být ve větším množství získáván z bakterií *Escherichia coli*. Další možností je využití *Lactobacillus helveticus*. Orální enzymová terapie je založena na stejném principu jako detoxikace pšeničné mouky, která také využívá PEP. [54]

Účinnost orálně podané PEP by se mohla ještě zvýšit, pokud by se podávala zároveň s enzymy, které štěpí peptidy obsahující glutamin. Glutamin a kyselina glutamová jsou totiž v lepku nejvíce zastoupené aminokyseliny. Takovým enzymem je cystein endoproteáza EPB. [54]

6.2.2 Inhibice tTG

Další možnou terapií by mohlo být inhibování tkáňové transglutaminázy, která způsobuje deamidaci prolaminů. Umožňuje tak jejich navázání na HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 molekuly, které epitopy prezentují T-lymfocytům. Problémem této terapie je fakt, že některé peptidy lepku nemusí být deamidovány tTG a přesto jsou schopny vyvolat imunitní odpověď. Dalším problémem je nalezení selektivního inhibitoru tkáňové transglutaminázy 2, který by měl mít navíc nízký poločas rozpadu v séru, aby neohrožoval jiné orgány. Slibné výsledky přináší syntetický halo-dihydroisoxazol. [54]

6.2.3 Cytokinová terapie

Cytokinová terapie se snaží zamezit zánětlivým procesům ve střevě potlačením nebo neutralizací cytokinů produkovaných T-lymfocyty či enterocyty. Tato možnost terapie byla vyvíjena i pro jiné choroby než je celiakální sprue, například pro Crohnovu chorobu a revmatoidní artritidu.

Mezi látky využitelné pro cytokinovou terapii patří Interleukin-10 (IL-10). IL-10 je schopen potlačit aktivaci gluten-dependentních T-lymfocytů a zamezit tak zánětlivé reakci. V pilotních studiích měl však malou účinnost pro refrakterní celiakii. Dalšími látkami, které by mohly pomoci při terapii celiakie jsou protilátky proti Interferonu- γ . Cituji z článku *Future therapeutic options for celiac disease*: „Interferon- γ (INF- γ) je hlavním cytokinem produkovaným gluten-reaktivními T-lymfocyty. Protilátky proti INF- γ mohou omezit zánětlivý efekt vyvolaný odpovědí gluten-reaktivních T-lymfocytů.“ [54] Zabránit zánětlivému efektu by mohly i protilátky proti Interleukinu-15 (IL-15). [54]

6.2.4 Další možnosti terapie

Bez povšimnutí nezůstaly ani HLA-DQ2 a HLA-DQ8 molekuly. Blokace těchto molekul zabrání jejich interakci s T-lymfocyty. Tato terapie se již zkoušela zavést pro léčbu diabetu I. typu a revmatoidní artritidy, bohužel bez většího úspěchu. Jinou možností terapie může být umlčování gluten-reaktivních T-lymfocytů, nebo dokonce zabránění jejich migrace do tkání kde vzniká zánět. Nezapomíná se ani na šlechtění rostlin bez toxického účinku lepku, nebo přípravu transgenních rostlin. [54]

7. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo představit celiakální sprue jako jednu z nejčastějších potravinových intolerancí. Jedná se o autoimunitní onemocnění, které se u geneticky predisponovaných jedinců projevuje nesnášenlivostí lepku. Přítomnost lepku ve stravě způsobuje tvorbu protilátek proti vlastním enterocytům. Toto onemocnění se může objevit u žen i mužů všech věkových skupin, projevy nemoci však mohou být velmi rozdílné.

Velká variabilita příznaků znesnadňuje diagnostiku celiakie. Přesto, že prevalence této nemoci je poměrně vysoká, lékaři na ni málo myslí. Stanovení diagnózy často neprobíhá tak jak by mělo podle směrnice pro diagnostiku celiakie. Velké množství pacientů je nedostatečně diagnostikováno například pouze pomocí zkusného naordinování bezlepkové diety. Tento stav se snaží zlepšit cílený screening celiakie, který má potenciál včas odhalit celiakii u rizikových skupin.

Stručně jsou představeny i ostatní glutenové senzitivity, široká možnost jejich projevů a asociace s autoimunitními chorobami. Část této práce je věnována i metabolickým meziproduktům lepku a mléka, konkrétně gluteomorfinu a kasomorfinu. Gluteomorfin a kasomorfin jsou podezřelé ze způsobování poruch autistického spektra.

Poslední kapitola této bakalářské práce se zabývá léčbou celiakie a dalších glutenových senzitivit. Jedinou kauzální léčbou je zatím pouze celoživotní bezlepková dieta. Závěr této kapitoly je věnován představení možných budoucích terapií celiakie.

8. Seznam použitých zkratek

AGA	Protilátky ke gliadinu
AtTG	Protilátky proti tkáňové transglutamináze
AtTG2	Protilátky proti tkáňové transglutamináze typu 2
AtTGA	Protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA
BLD	Bezlepková dieta
CD (např. CD4)	Diferenciační antigen (diferenciační antigen 4)
DPP IV	Dipeptidyl peptidáza IV
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EmA	Endomysiální protilátky
ESPGHAN	Evropská společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hematologii a výživu
GFCF dieta	Gluten free, casein free dieta
HLA-DQ2/DQ8	Hlavní lidský antigen typu DQ2/DQ8
IAG	Indolylacryloylglycin
IgE	Imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IL-10	Interleukin-10
IL-15	Interleukin-15
INF- γ	Interferon- γ
IU/l	Internation Unit Per Litre
PEP	Prolyl-endorpeptidáza
RC	Refrakterní celiakie
tTG	Tkáňová transglutamináza

9. Seznam použité literatury

- [1] NOUZA, M.; NOUZOVÁ, A. b.r. Pokroky v klinické imunologii [online]. [vid. 20. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.imunologie.cz/Intolerance.pdf>
- [2] FRIČ, P; BUŠINOVÁ, I. 2008. Celiakie - Pohledy z druhé strany. *Interní medicína pro praxi*, roč. 10, č. 10, s. 482–484. [vid. 9. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/10/12.pdf>
- [3] SHAW, W. b.r. *Biological Treatments for Autism and PDD* [online]. 3. United States of America: s.n. [vid. 5. duben 2013]. ISBN 0-9661238-1-6. Dostupné z: <http://www.greatplainslaboratory.com/home/eng/autismandpdd.pdf>
- [4] SLUKOVÁ, M. 2003. Kvalitativní ukazatele pšenice a pšeničných mouk. *Cereální chemie a technologie* [online], [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z http://www.vscht.cz/main/soucasti/fakulty/fpbt/grant_TRP/dokumenty/06.pdf
- [5] FUCHS, M. 2006. Mouka není jenom lepek. *Alergie, astma, bronchitida* [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/AAB/2006/1_2006/07_mouka_aab_.pdf
- [6] ANON. b.r. Lepek - gluten [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://cz.withoutgluten.eu/lepek>
- [7] ANON. b.r. Co je lepek a z čeho se skládá | PENAM, a.s. [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://www.penam.cz/cs/bezlepkove-pecivo/co-je-bezlepkova-dieta/co-je-lepek-a-z-ceho-se-sklada/>
- [8] TICHÁ, M.; VYZÍNOVÁ, P. 2006. Polní plodiny - Field crops [online]. [vid. 16. duben 2013]. Dostupné z: <http://vfu-www.vfu.cz/vegetabilie/plodiny/index.htm>
- [9] MOUDRÝ, J.; KALINOVÁ, J. b.r. Pšenice tvrdá [online]. [vid. 16. duben 2013]. Dostupné z: http://www2.zf.jcu.cz/~moudry/skripta/2/psenice_tvrda.html
- [10] SILANO, M.; BENEDETTO, R., MAIALETTI, F.; et al. 2008. A 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response toward a Th2-

type response in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. s. 415–423, ISSN 1938-3207.

[11] KOOUT, P. 2008. Novinky v bezlepkové dietě. *Interní medicína pro praxi*. roč. 10, č. 3, s. 113–116. [vid. 16. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/03/03.pdf>

[12] CAPOUCHOVÁ, I.; PETR, J.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; et al. 2004. Protein Fractions of Oats and Possibilities of Oat Utilisation for Patients with Coeliac Disease. *Czech Journal of Food Sciences*. roč. 22, č. 4, s. 151–162. [vid. 16. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.agriculturejournals.cz/publicFiles/50664.pdf>

[13] VASSILIOU, A. 2009. *NARÍZENÍ KOMISE (ES) č. 41/2009 ze dne 20. ledna 2009 o složení a označování potravin vhodných pro osoby s nesnášenlivostí lepku* [online]. S.l.: s.n. [vid. 15. duben 2013]. Dostupné z: http://www.bezlepkovadieta.cz/data/articles/down_2032.pdf

[14] PAVELKOVÁ, K.; KUBÍK, M. b.r. Označování potravin z hlediska obsahu lepku. *Státní zemědělská a potravinářská inspekce* [online]. [vid. 15. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.szpi.gov.cz/docDetail.aspx?docid=1035480&docType=ART&nid=11431>

[15] GRACE, T.; EMERSON-MASON, L.; MASSEY, T.; et al. b.r. More Efficient Extraction Procedure for Gluten Using the R5 ELISA Method. *Bia Diagnostics* [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://www.biadiagnostics.com/AOAC%202012%20paper.pdf>

[16] ANON. 2012. RIDASCREEN® Gliadin Receives AOAC Official First Action Status [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://www.prweb.com/releases/2012/1/prweb9134341.htm>

[17] MAŠKOVÁ, E.; PAULÍČKOVÁ, I.; RYSOVÁ, J.; et al. 2011. Evidence for Wheat, Rye, and Barley Presence in Gluten Free Foods by PCR Method – Comparison with Elisa Method. *Czech Journal of Food Sciences*. č. 1, s. 45–50, ISSN 1212-1800.

[18] ANON. b.r. Stanovení mokrého lepku [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: http://cit.vfu.cz/ivbp/wp-content/uploads/2011/07/2210_1_5_H1HV_lepek.pdf

- [19] ANON. b.r. Stanovení množství a kvality lepku. *O.K. SERVIS BioPro s.r.o.* [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://www.biopro.cz/Pristroje/Mlynsko-pekarensky-prumysl/Stanoveni-mnozstvi-a-kvality-lepku/>
- [20] ANON. b.r. The Gluten Index method. *Perten Instruments* [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://www.perten.com/Products/Glutomatic/The-Gluten-Index-method/>
- [21] ČSN 461011-9 (461011). *České-normy - NORMSERVIS s.r.o.* [online]. [vid. 30. leden 2013]. Dostupné z: <http://www.ceske-normy.cz/csn-461011-9-11041988>
- [22] NEVORAL, J. 2008. Celiakální sprue v pediatrii a její diagnostika - ZDN. *Zdraví E15* [online]. [vid. 9. únor 2013]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/celiakalni-sprue-v-pediatrii-a-jeji-diagnostika-367845>
- [23] KOHOUT, P. 2012. Celiakie - ZDN. *Zdraví E15* [online]. [vid. 9. únor 2013]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/celiakie-463474>
- [24] LITTLEWOOD, J. 2009. COELIAC DISEASE. [online]. [vid. 9. únor 2013]. Dostupné z: <http://www.cfmedicine.com/history/topics/coeliac%20disease.htm>
- [25] LOSOWSKY, M. S. 2008. A history of coeliac disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* [online], roč. 26, č. 2, s. 112–120, ISSN 1421-9875. Dostupné z: doi:10.1159/000116768
- [26] FRIČ, P.; HRICOVÁ, S.; DÍTĚ, P.; et. al. 2005. Expertní skupina ministerstva zdravotnictví pro celiakální sprue (ESCS): MEMORANDUM Celiakální sprue (CS) - současný stav a sociální situace nemocných v České republice. *Klinická biochemie a metabolismus : časopis České společnosti klinické biochemie*, roč. 13/34, č. 1, s. 52–53, ISSN 1210-7921
- [27] FRIČ, P.; KEIL, R. 2011 Celiakie pro praxi. *Medicina pro praxi* [online]. [vid. 9. únor 2013]. Dostupné z: http://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201109-0003_Celiakie_pro_praxi.php

- [28] MAŇASKOVÁ, D. 2011. HLA (Human Leukocyte Antigen) - MHC (Major Histocompatibility Complex). *medicinman.cz* [online]. [vid. 9. únor 2013]. Dostupné z: <http://medicinman.cz/?p=leky-latky/hla>
- [29] FRIČ, P. 2009. Refrakterní celiakie. *MEDICAL TRIBUNE CZ* [online]. [vid. 10. únor 2013]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/14346>
- [30] FRIČ, P.; NEVORAL, J. 2009. Cílený screening celiakie. *Interní medicína pro praxi* [online]. [vid. 13. únor 2013]. Dostupné z: http://www.internimedicina.cz/artkey/int-200911-0002_Cileny_screening_celiakie.php
- [31] HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; KORPONAY-SZABO, I.R.; et al. 2012. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. roč. 54, č. 1, s. 136–160.
- [32] LENHARDT, A.; PLEBANI, A.; MARCHETTI, F.; et.al. 2004. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* [online], roč. 36, č. 11, s. 730–734, ISSN 1590-8658. Dostupné z: [doi:10.1016/j.dld.2004.06.017](https://doi.org/10.1016/j.dld.2004.06.017)
- [33] LINDFORS, K.; MÄKI, M.; KAUKINEN, K. 2010. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmunity reviews* [online]. roč. 9, č. 11, s. 744–749, ISSN 1873-0183. Dostupné z: [doi:10.1016/j.autrev.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.003)
- [34] KOCNA, P. 2003. Laboratorní vyšetření celiakální sprue. *Zdravotnické noviny* [online]. [vid. 6. květen 2013]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/laboratorni-vysetreni-celiakalni-sprue-152296>
- [35] MAŇASKOVÁ, D. 2011. Diagnostika celiakie. *medicinman.cz* [online]. [vid. 13. únor 2013]. Dostupné z: <http://medicinman.cz/?p=nemoci-sympt/celiakie/f-dg>

- [36] WALKER-SMITH, J. A.; GUANDALINI, S.; SCHMITZ, J.; et.al. 1990. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*, roč. 65, č. 8, s. 909–911, ISSN 0003-9888.
- [37] BARTŮŇKOVÁ, J.; PAULÍK, M.; et.al. 2011. *Vyšetřovací metody v imunologii. 2., přepracované vydání*. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-3533-7. Kapitola 2.1.9: Imunofluorescence, s. 52-55.
- [38] ANON. Testy Biocard - Celiak.cz. [online]. b.r. [vid. 6. březen 2013]. Dostupné z: <http://celiak.cz/o-nemoci/testy-biocard>
- [39] VERDU, E.; ARMSTRONG, D.; MURRAY, J. 2009. Between Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome: The „No Man’s Land“ of Gluten Sensitivity. *The American journal of gastroenterology* [online]. roč. 104, č. 6, s. 1587–1594, ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2009.188
- [40] SAPONE, A.; LAMMERS, K.; MAZZARELLA, G.; et.al. 2010. Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease. *International Archives of Allergy and Immunology* [online]. roč. 152, č. 1, s. 75–80, ISSN 1018-2438. Dostupné z: doi:10.1159/000260087
- [41] HADJIVASSILIOU, M.; BOSCOLO, S.; DAVIES-JONES, G.; et.al. 2002. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology*. roč. 58, č. 8, s. 1221–1226, ISSN 0028-3878.
- [42] SAPONE, A.; BAI, J.; CIACCI, C.; et.al. 2012. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* [online]. roč. 10, s. 13, ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/1741-7015-10-13
- [43] BARTŮŇKOVÁ, J. Autoimunitní onemocnění. *Forum medicinae* [online]. 10. 7. 2002, č. 5-6, [vid. 3. květen 2013]. Dostupné z: http://www.medicina.cz/odborne/clanek.dss?s_id=4729

- [44] ANON. 2007. Celiakální sprue-současnost a perspektiva. *Postgraduální medicína* [online]. [vid. 3. květen 2013]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/celiakalni-sprue-soucasnost-a-perspektiva-286573>
- [45] KOHOUT, P. 2006. Diagnostika a léčba celiakie. *Interní medicína pro praxi* [online]. [vid. 3. květen 2013]. Dostupné z: http://www.celiakie-jih.cz/fotky2772/fotos/_s_91Celiakie_interni_medicina.pdf
- [46] THOROVÁ, K. 2007. Dětský autismus. *Autismus.cz* [online]. [vid. 27. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.autismus.cz/popis-poruch-autistickeho-spektra/detsky-autismus-2.html>
- [47] WHITELEY, P.; RODGERS, J.; SAVERY, D.; et.al. 1999. A Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings. *Autism* [online], roč. 3, č. 1, s. 45–65, ISSN 1362-3613, 1461-7005. Dostupné z: http://people.emich.edu/jtodd/whiteley_et_al_1999.pdf
- [48] ANON. b.r. Obsah aminokyselin v mléce. *Institut Galenus* [online]. [vid. 6. duben 2013]. Dostupné z: <http://galenus.cz/aminokyseliny-obsah-aminokyselin-v-mlece.php>
- [49] MEISEL, M.; FITZGERALD, R. 2000. Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences. *British Journal of Nutrition* [online]. roč. 84, č. Supplement S1, s. 27–31. Dostupné z: doi:10.1017/S000711450000221X
- [50] LEJČKO, J. 2007. Opioidy. *Zdravotnické noviny* [online]. [vid. 5. duben 2013]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/opioidy-318785>
- [51] BUŠINOVÁ, I. 2006. Testování potravin na obsah lepku. *Bezlepkovadieta.cz* [online]. [vid. 15. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.bezlepkovadieta.cz/bezlepkova-dieta/354-3/testovani-potravin-na-obsah-lepku>
- [52] SATURNI, L.; FERRETTI, G.; BACCHETTI, T. 2010. The Gluten-Free Diet: Safety and Nutritional Quality. *Nutrients* [online]. roč. 2010, č. 2, s. 16–34, ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu2010016

[53] RIZZELLO, C.; ANGELIS, M.; CAGNO, R.; et.al. 2007. Highly Efficient Gluten Degradation by Lactobacilli and Fungal Proteases during Food Processing: New Perspectives for Celiac Disease. *Applied and Environmental Microbiology* [online]. roč. 73, č. 14, s. 4499–4507, ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi:10.1128/AEM.00260-07

[54] SOLLID, L.; KHOSLA, CH. 2005. Future therapeutic options for celiac disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* [online]. roč. 2, č. 3, s. 140–147 Dostupné z: doi:10.1038/ncpgasthep0111

Obrázky:

Obr. 1: Lepek je tvořen základem z gluteninů na něž se připojují molekuly gliadinu.

<https://www.google.cz/imghp?hl=cs&tab=ii>

Obr. 2: Elektroforéza komerčního lepku (Sigma) a lepku získaného z celých zrn pšenice.

<http://www.biomedcentral.com/1472-6750/11/16>

Obr. 3: Zjišťování obsahu lepku.

<http://www.perten.com/Products/Glutomatic/The-Gluten-Index-method/>

Obr. 4 : Škrob.

http://kfrserver.natur.cuni.cz/lide/lhotakova/MB130P74/prednasky/2012_prednaska04.pdf

Obr. 5: Diagnostika celiakální sprue u symptomatického pacienta.

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. roč. 54, č. 1, s. 136–160.

Obr. 6: Pozitivní kontrola na přítomnost antiendomysálních protilátek v opičím jícnu.

http://ukb.lf1.cuni.cz/ppt/bio_ge02.pdf

Obr. 7: Rozdělení tenkého střeva.

<http://histologyolm.stevegallik.org/node/415>

Obr. 8: Endoskopická kapsle.

<http://medicinman.cz/?p=nemoci-sympt/celiakie/f-dg>

Obr. 9: Jejunální mukózní imunopatologie.

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9b/Coeliac_Disease.png

Obr. č. 10: Intestinální biopsie znázorňující stupně poškození.

http://ukb.lf1.cuni.cz/ppt/bio_ge02.pdf

Obr. č. 11: Chemické složení kasomorfinu a gliadorfinu.

<http://www.greatplainslaboratory.com/home/eng/autismandpdd.pdf>

Obr. č. 12: Rozštěpení casomorfinu pomocí DPP IV.

<http://www.greatplainslaboratory.com/home/eng/autismandpdd.pdf>

Obr. č. 13: Rozštěpení gliadorfinu pomocí DPP IV.

<http://www.greatplainslaboratory.com/home/eng/autismandpdd.pdf>

Obr. č. 14: Symbol označující bezlepkové potraviny.

http://www.faustuvdum.cz/sites/default/files/images/LogoCeliak1_0.gif

Tabulky:

Tabulka 1: Klasifikace celiakie podle histologie.

<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/celiakie-463474>

Tabulka 2: Formy celiakie.

<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/celiakie-463474>

