

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční terapeut



**Anna Čihová**

Celiakie v dětském věku a adherence k bezlepkové dietě

*Celiac disease in childhood and adherence to gluten-free diet*

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Praha, 2019

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 29.4.2019

Anna Číhová

Podpis

## **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat MUDr. Pavlu Frühaufovi, CSc. za odborné vedení mé bakalářské práce a cenné rady. Dále děkuji RNDr. Janu Klaschkovi, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat v rámci praktické části. V neposlední řadě děkuji své rodině a přátelům, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

### **Identifikační záznam**

ČÍHOVÁ, Anna. *Celiakie v dětském věku a adherence k bezlepkové dietě. [Celiac disease in childhood and adherence to gluten-free diet]*. Praha, 2019. 51 s., 2 příl. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN v Praze. Vedoucí práce MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

## **Abstrakt**

**Východiska:** Celiakie je systémové autoimunitní onemocnění způsobené nesnášenlivostí lepku u geneticky predisponovaných jedinců, které se vyskytuje u dětí i dospělých. Přítomnost lepku ve stravě vede u predisponovaných osob ke vzniku střevních zánětů, hyperplazii krypt a atrofii klků a následně k malabsorpci živin. Projevy celiakie zahrnují rozmanité spektrum gastrointestinálních i negastrointestinálních obtíží. Jedinou léčbou, která vede k úpravě střevní sliznice a vymizení obtíží, je celoživotní přísně bezlepková dieta.

**Cíl:** Cíle práce byly zvoleny dva. Prvním cílem bylo porovnat hladiny protilátek a tím compliance k bezlepkové dietě pacientů diagnostikovaných biopsií a non-biopsy postupem. Druhým cílem bylo porovnat somatické parametry (hmotnost, výšku a BMI) celého výzkumného souboru 170 celiaků s běžnou populací, zvláště skupinu compliantních a non-compliantních pacientů s běžnou populací a také tyto dvě skupiny navzájem.

**Metody:** V praktické části práce byl zvolenou metodou anonymní sběr dat z elektronické lékařské dokumentace. Veškeré získané údaje byly průběžně zaznamenávány a porovnávány a také statisticky analyzovány za použití  $\chi$ -kvadrát testu, jednovýběrového a dvouvýběrového KS-testu.

**Výsledky:** Ve výzkumném souboru 170 celiaků bylo 47 chlapců (27,65 %) a 123 dívek (72,35 %). Diagnóza celiakie byla stanovena biopsií u 69 pacientů (40,59 %) a non-biopsy postupem u 101 pacientů (59,41 %). Výsledky ukázaly, že procento non-compliantních pacientů se významně statisticky liší u pacientů, kterým byla celiakie diagnostikovaná biopsií (26,09 %) a non-biopsy postupem (59,41 %). U compliantních pacientů byl průměrný percentil tělesné hmotnosti 45,78., výšky 43,53. a BMI 47,8. U non-compliantních pacientů byl průměrný percentil tělesné hmotnosti 40,73., výšky 39,13. a BMI 43,79.

**Závěr:** Ve výzkumném souboru se ukázalo, že provedení biopsie zvýšilo compliance pacientů k bezlepkové dietě. Negativní vliv nedodržování bezlepkové diety na somatické parametry nebyl prokázán přímo porovnáním compliantních a non-compliantních pacientů, ale pouze nepřímo porovnáním zvláště obou těchto skupin s běžnou populací, a to u parametrů tělesné hmotnosti a BMI. V případě tělesné výšky nebyl prokázán negativní vliv nedodržování bezlepkové diety, ale byl prokázán negativní vliv samotného onemocnění.

**Klíčová slova:** bezlepková dieta, celiakie, lepek, onemocnění související s lepkem

## **Abstract**

**Basis:** Celiac disease is a systemic autoimmune disease caused by gluten intolerance in genetically predisposed individuals that occurs in both children and adults. The presence of gluten in the diet results in the intestinal inflammation, crypt hyperplasia and villus atrophy in the predisposed individuals and consequently nutrient malabsorption. Celiac manifestations include a diverse spectrum of gastrointestinal and non-gastrointestinal disorders. The only treatment that leads to the normalization of the intestinal mucosa and the disappearance of problems is a lifelong, strictly gluten-free diet.

## **Objective:**

Two objectives were chosen for this work. The first objective was to compare the levels of antibodies and thereby the compliance to the gluten-free diet of patients diagnosed by the biopsy and the non-biopsy procedure. The second objective was to compare the somatic parameters (weight, height and BMI) of all 170 individuals with the celiac disease, with the general population, especially the compliant and non-compliant patients with the general population, and the two groups.

## **Methodology:**

In the practical part of this work, the chosen method was an anonymous collection of data from medical records. All findings that were collected were registered and compared and the statistics were analysed by the use of the x-squared test, single-sample and two-sample KS-test.

## **Findings:**

In a research collection of 170 individuals with the celiac disease, there were 47 boys (27,65 %) and 123 girls (72,35 %). The total of patients diagnosed with the celiac disease through the biopsy procedure was 69 (40,59 %) and 101 patients (59,41 %) were diagnosed by the non-biopsy procedure. The results show, that the percentage of non-compliant patients significantly differs to patients whose celiac disease has been diagnosed by biopsy (26,09 %) and by non-biopsy (59,41 %). The compliant patients had an average percentage of weight 45,78., height 43,53. and BMI 47,8. The non-compliant patients had an average percentage of weight 40,73., height 39,13. and BMI 43,79.

## **Conclusion:**

My findings have shown that the biopsy procedure has increased the patients to be compliant with a gluten-free diet. The negative impact of not following a strict gluten-free diet on somatic parameters did not show a direct comparison in compliant and non-compliant patients, but only indirectly comparing the two groups to the general population and that by weight and BMI. There were no negative impacts to height by not following a strict gluten-free diet, but it did show a negative impact on the disease itself.

**Keywords:** gluten-free diet, celiac disease, gluten, gluten-related disorders

## Seznam použitých zkratek

AGA	Protilátky proti nativnímu gliadinu
AMK	Aminokyseliny
anti-DGP	Protilátky proti deaminovanému gliadinu
anti-TG2	Protilátky proti tkáňové transglutamináze 2. typu
anti-tTG6	Protilátky proti tkáňové transglutamináze typu 6
BLD	Bezlepková dieta
BMD	Bone mineral density, kostní denzita
BMI	Body mass index
CD	Celiac disease, celiakie
CD4+	Pomocné T-lymfocyty
CU	Contact urticaria, kontaktní kopřivka
DHD	Dermatitis herpetiformis Duhring
DQ2, DQ8	Antigeny HLA II. třídy
EK VFN	Etická komise Všeobecné fakultní nemocnice
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, metoda k detekci protilátek
EMA	Protilátky proti endomysiu
ESPGHAN	The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu
GA	Glutenová ataxie
GRD	Gluten-related disorders, onemocnění související s lepkem
GS	Glutenová senzitivita
HLA	Human leukocyte antigen, histokompatibilní leukocytární antigeny
HMW	High molecular weight, vysokomolekulární
IEL	Intraepiteliální lymfocyty
IgA	Imunoglobulin A
IgE	Imunoglobulin E
IgG	Imunoglobulin G
KDDL	Klinika dětského a dorostového lékařství
KS-test	Kolmogorov-Smirnovův test
LMW	Low molecular weight, nízkomolekulární
NCGS	Neceliakální glutenová senzitivita
NK buňky	Natural killer cells, přirození zabíječi
non-HLA	non-Human Luekocyte Antigen
non-IgE	non-Imunoglobulin E
rtg	rentgen
s	směrodatná odchylka
TG, tTG	Tkáňová transglutamináza
TG2	Tkáňová transglutamináza 2. typu
WA	Wheat allergy, alergie na pšenici
WDEIA	Wheat-dependent-exercise-induced anaphylaxis, pšeničná anafylaxe spojená s námahou



# Obsah

Úvod.....	11
1 Teoretická část.....	12
1.1 Obiloviny a definice glutenu.....	12
1.2 Onemocnění související s lepkem (GRD).....	12
1.2.1 Autoimunitní onemocnění související s lepkem.....	13
1.2.2 Alergická onemocnění související s lepkem.....	14
1.2.3 Neautoimunitní nealergická onemocnění související s lepkem.....	15
1.3 Historie celiakie .....	15
1.4 Epidemiologie celiakie.....	16
1.5 Patogeneze celiakie .....	17
1.6 Klinické formy celiakie.....	18
1.6.1 Klasická (typická) forma .....	18
1.6.2 Neklasická (atypická) forma.....	19
1.6.3 Subklinická celiakie.....	20
1.6.4 Asymptomatická celiakie.....	20
1.6.5 Potenciální celiakie .....	20
1.6.6 Latentní celiakie.....	20
1.6.7 Refrakterní celiakie.....	21
1.7 Diagnostika celiakie .....	21
1.7.1 Protilátky specifické pro celiakii .....	22
1.7.2 Genetické vyšetření.....	22
1.7.3 Biopsie a histologický nález .....	22
1.7.4 Expoziční test lepkem.....	23
1.7.5 Diagnóza celiakie bez biopsie.....	23
1.8 Diferenciální diagnostika .....	24
1.8.1 Laktózová intolerance.....	24
1.8.2 Alergie na bílkovinu kravského mléka .....	25
1.8.3 Alergie na bílkovinu obilí (pšenici) .....	25
1.8.4 Neceliakální glutenová senzitivita .....	25
1.9 Bezlepková dieta (BLD) .....	25
1.9.1 Efekt bezlepkové diety na somatometrické parametry .....	26
1.9.2 Označování bezlepkových potravin a pacientské organizace.....	26
1.9.3 Compliance k bezlepkové dietě .....	27
1.10 Monitorace pacientů s diagnostikovanou celiakií .....	27

1.11	Komplikace .....	28
1.11.1	Maligní nádory.....	28
1.11.2	Metabolická osteopatie .....	28
1.11.3	Neuropsychické komplikace.....	28
1.11.4	Hyposplenismus (atrofie sleziny) .....	28
2	Praktická část.....	29
2.1	Úvod.....	29
2.2	Cíle výzkumu .....	29
2.3	Metody tvorby dat .....	29
2.4	Výzkumný soubor .....	29
2.5	Metody analýzy dat .....	31
2.6	Etické aspekty výzkumu .....	31
2.7	Praktický průběh realizace .....	31
2.8	Výsledky .....	32
2.8.1	Compliance k bezlepkové dietě u biopsy a non-biopsy pacientů .....	32
2.8.2	Porovnání somatických parametrů.....	33
2.9	Diskuze.....	38
2.9.1	Compliance k bezlepkové dietě u biopsy a non-biopsy pacientů .....	38
2.9.2	Porovnání somatických parametrů.....	38
	Závěr .....	41
	Seznam použitých zdrojů.....	42
	Přílohy.....	47
	Příloha 1 – Stanovisko EK VFN k provedení individuálního výzkumu .....	47
	Příloha 2 – Seznamy obrázků, grafů a tabulek.....	49

## Úvod

Lepek je v současné době častým tématem odborných i neoborných publikací a v populaci o něm koluje mnoho mýtů. Na jedné straně někteří lidé lepek ze stravy vylučují bez jakékoliv lékařsky potvrzené diagnózy, která by vyloučení lepku vyžadovala. Jedná se o poměrně nový moderní trend v oblasti výživy. Na druhé straně existuje celá skupina onemocnění souvisejících s lepkem, mezi které patří onemocnění autoimunitní, alergická a neautoimunitní nealergická, při nichž je dočasné nebo trvalé vyloučení lepku hlavním způsobem léčby.

Téma celiakie jsem si pro svou bakalářskou práci vybrala z důvodu, že se v mém okolí objevilo v poslední době několik nově diagnostikovaných celiaků a také se domnívám, že incidence celiakie bude růst především díky zlepšení diagnostických metod včetně cíleného screeningu, který umožňuje odhalení i celiakie bez výrazných příznaků. Navíc se jedná o onemocnění, u kterého je k dosažení remise zásadní změna výživy, ale přechod na bezlepkovou stravu může být komplikovaný a je tedy důležitá kvalitní edukace pacienta i jeho rodiny nutričním terapeutem.

V teoretické části nejprve budu popisovat co je lepek a kde se nachází, dále stručně charakterizují onemocnění související s lepkem. V další části se již budu věnovat celiakii, a to její historii, epidemiologii, patogenezi, klinickým formám, diagnostickému postupu u dětí. Zaměřím se také na terapii, kterou je bezlepková dieta, následný monitoring pacientů a komplikace, které se mohou objevit u neléčené celiakie.

V praktické části se budu věnovat sledování hladiny protilátek a somatických parametrů jako mírou adherence k bezlepkové dietě v kohortě pacientů s diagnostikovanou celiakií a jejich porovnáním z hlediska diagnostiky biopsií nebo non-biopsy postupem.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Obiloviny a definice glutenu

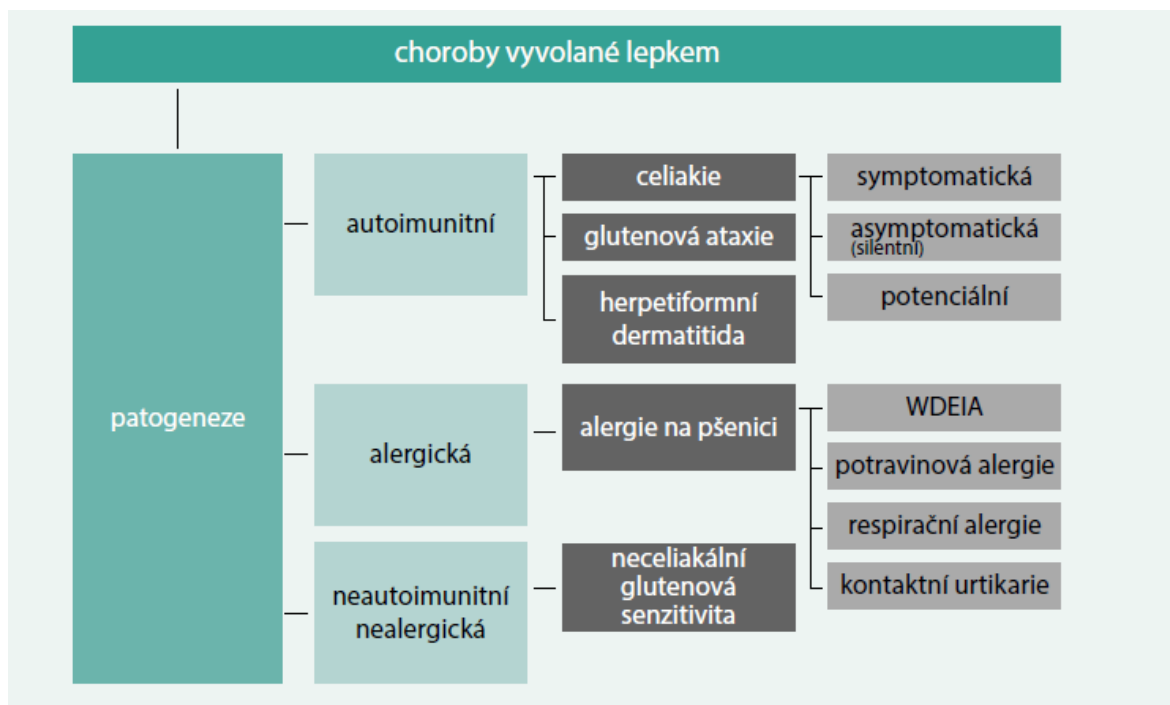
Obiloviny se staly důležitou složkou potravy v období, kdy se z primitivních lovců a sběračů stali zemědělci a pastevci, tedy přibližně před 10 000 lety. (Tučková & Kverka, 2016) Obiloviny představují významný zdroj energie a na lidské výživě se podílejí z 60-70 %. V obilovinách je obsaženo průměrně 8-15 % bílkovin, ze kterých 80 % tvoří lepek neboli gluten. (Hýsková, 2016) Jedná se o lepidivou bílkovinu, jejíž množství ovlivňuje vlastnosti mouky a následně těsta z ní vyrobeného. (Bass et al., 2013) „*Lepek dodává těstu tažnost a pružnost, která se projeví i na výsledném pečivu.*“ (Příbylová, 2012, s. 78) Lepek se nachází v obilovinách jako je pšenice, žito, ječmen a oves, naopak ho neobsahuje rýže, kukuřice, sója, pohanka a proso. (Zlatohlávek et al., 2016) V běžné populaci je průměrná denní spotřeba glutenu vypočítána přibližně na 15-20 g, pro pacienty s celiakií představuje bezpečnou denní dávku asi 10-20 mg denně. (Tučková & Kverka, 2016)

Gluten je zásobní směs proteinů pšeničných zrn, které jsou přítomné jako monomery, oligomery nebo polymery vázané disulfidickými vazbami. Tato směs se při rozpuštění ve vodném roztoku alkoholu (60% etanol) rozdělí na rozpustnou frakci, která obsahuje monomerní  $\alpha$ - $\beta$ -,  $\gamma$ - a  $\omega$ -gliadiny, a na nerozpustnou frakci, kterou tvoří polymerní vysokomolekulární (HMW) a nízkomolekulární (LMW) gluteniny. Pšeničný gliadin, ječmený hordein a žitný sekalin patří mezi prolaminy, což jsou bílkoviny obsahující vysoké množství aminokyselin (AMK) prolinu a glutaminu. Kvůli vysokému obsahu těchto AMK přispívají prolaminy ke vzniku celiakie. Vysoký obsah prolinu (36 % celkových AMK) způsobuje odolnost prolaminů vůči enzymům v gastrointestinálním traktu, což vede ke špatné stravitelnosti. Vznikají krátké i až 50 AMK dlouhé peptidy, které jsou silně imunogenní. Kvůli vysokému množství glutaminu (17-23 % AMK) jsou prolaminy dobrými substráty pro tkáňovou transglutaminázu. Ta zvyšuje imunogennost vznikajících peptidů. (Tučková & Kverka, 2016) Nejvyšší obsah prolaminů se vyskytuje v pšenici a může dosahovat až 35 %, oves obsahuje nejnižší množství a to 13 %. (Frič, 2016)

## 1.2 Onemocnění související s lepkem (GRD)

„*Spektrum onemocnění, vznikající v souvislosti s konzumací glutenu (lepku), proteinu obsaženého v obilovinách, je podle aktuálních klasifikací souhrnně označováno termínem gluten-related disorders (GRD).*“ (Vlčková, 2015, s. 352) Poruchy související s lepkem se manifestují rozmanitou škálou klinických projevů po konzumaci lepku. Nejčastějším a nejlépe popsáním onemocněním je celiakie, u které jsou typické gastrointestinální projevy, ale stále častěji jsou popisovány i extraintestinální projevy související s konzumací lepku. Z tohoto důvodu je zaveden termín glutenová senzitivita (GS), který zahrnuje všechna onemocnění související s lepkem (GRD) včetně těch, u kterých se v sérologii vyskytují specifické protilátky pro GS bez přítomnosti enteropatie. (Vinagre-Aragon, et al., 2018)

Tato onemocnění se podle patogeneze dělí na onemocnění autoimunitní, alergická a onemocnění neautoimunitní nealergická. Mezi autoimunitní onemocnění patří celiakie, glutenová ataxie a dermatitis herpetiformis. Onemocnění alergická zahrnují alergii na pšenici, která může být respirační nebo potravinová, dále sem patří WDEIA (Wheat-dependent-exercise-induced anaphylaxis-pšeničná anafylaxe spojená s námahou) a kontaktní urtikarie. Onemocnění neautoimunitní nealergická představuje neceliakální glutenová senzitivita (NCGS) (Obrázek.1). (Hoffmanová & Sánchez, 2015)



Obrázek 1: Choroby vyvolané lepem. (Zdroj: Hoffmanová & Sánchez, 2015, s. 220)

### 1.2.1 Autoimunitní onemocnění související s lepem

„Celiakie (*celiac disease – CD*) je multifaktoriální onemocnění, ve kterém hrají významnou úlohu faktory genetické a imunologické i faktory vnějšího prostředí.“ (Tučková & Kverka, 2016, s. 159) Hlavním genetickým rizikovým faktorem je přítomnost genů HLA-DQ2 nebo DQ8, tyto geny jsou v evropské populaci zastoupeny u 35-40 % lidí, ale je odhadováno, že onemocnění se projeví pouze u 2-3 %. (Společnost pro bezpečnou dietu, 2015) Jedná se o neadekvátní reakci organismu na lepek, při které dochází ke vzniku lokálních zánětů v tenkém střevě, dále je na poškozené sliznici patrná atrofie klků a hypertrofie krypt. (Zlatohlávek et al., 2016) Toto onemocnění se může objevit v kterémkoliv věku od prvního kontaktu s lepem (nejčastěji mezi 10.-40. rokem) a postihuje častěji ženy než muže. (Frühaufer, 2016) U předškolních dětí převládají klasické střevní příznaky jako průjemy, steatorea, břišní koliky, střídání nálad, deficit kosterního svalstva a nadmuté břicho. U školních dětí mohou tyto příznaky ustupovat a do popředí se dostávají poruchy psychosomatického vývoje, malnutrice a sideropenická anémie. V dospělém věku se celiakie může manifestovat při přítomnosti tzv. spouštěcích mechanismů, kterými může být infekce, operace, úraz, stres, těhotenství, porod a laktace.

Příznaky u dospělých jsou velmi individuální, střevní příznaky bývají nenápadné nebo chybí, naopak jsou časté příznaky mimostřevní. (Frič, 2016) Jediným opatřením, které vede k normalizaci střevní stěny a ke zlepšení absorpce živin, je celoživotní dodržování bezlepkové diety. (Zlatohlávek et al., 2016)

Glutenová ataxie (GA) byla původně definována jako idiopatická sporadická ataxie s pozitivními sérologickými markery pro senzibilaci glutenem. Obvykle nastupuje ve středním věku (zhruba od 53 let) a zřídka dochází k rychlé progresi. Mezi projevy patří mozečková ataxie, myoclonus, tremor patra a opsoclonus. Až v 80 % případů se vyskytuje nystagmus a ostatní oční projevy vyvolané mozečkovou dysfunkcí. Až 60 % pacientů má na magnetické rezonanci viditelnou mozečkovou atrofii. (Sapone et al., 2012) U pacientů s glutenovou ataxií byla v mozečku nalezena depozita protilátek proti tkáňové transglutamináze typu 6 (anti-tTG6) podél mozečkových cév. Pacienti mohou současně trpět i celiakií nebo mít pouze pozitivní antigliadinové protilátky (AGA) ve třídě IgA či IgG. (Hoffmanová & Sánchez, 2015) Pacienti s výskytem protilátek by měli striktně dodržovat bezlepkovou dietu, což vede ke snížení hladiny protilátek během 6-12 měsíců. (Sapone et al., 2012)

Dermatitis herpetiformis Dühring (DHD) je kožní onemocnění charakterizované puchýřkovitou vyrážkou s kožními depozity IgA protilátek. (Tovoli et al, 2015) Tato silně svědivá vyrážka bývá nejčastěji lokalizována na hýždích, kolenou a loktech, objevit se ale může i ve vlasech a podél vlasové linie, v tříslech nebo i na obličeji. (Dupin, 2014) Na rozdíl od ostatních s lepkem souvisejících onemocněních se vyskytuje častěji u mužů než u žen. Stejně jako u celiakie i u DHD je vysoký výskyt HLA DQ2 (90 %) a DQ8 (5 %). (Tovoli et al., 2015) DHD se diagnostikuje pomocí kožní biopsie a léčba spočívá ve vyloučení lepku ze stravy. (Dupin, 2014)

### **1.2.2 Alergická onemocnění související s lepkem**

Alergie na pšenici (Wheat allergy-WA) je jedna z pěti nejčastějších potravinových alergií u dětí. Pšenice byla v Německu, Japonsku a Finsku hlášena jako třetí nejběžnější potravinový alergen po mléku a vejcích. Prevalence alergie na pšenici v populaci je udávána přibližně kolem 1 % (0,4-4 %) a závisí na věku a regionu. (Czaja-Bulsa & Bulsa, 2017) Alergie na pšenici je obranná imunologická reakce zprostředkovaná specifickými IgE i non-IgE protilátkami na gluten i ostatní pšeničné proteiny. Dochází k reakci imunoglobulinů IgE s repetitivními sekvencemi aminokyselin v glutenových peptidech a následně k uvolnění histaminu z bazofilů a žírných buněk. (Hoffmanová & Sánchez, 2015) Příznaky WA zahrnují svědění a otok úst, nosu, očí a krku, pískání v dýchacím traktu, kožní vyrážku a otok, gastrointestinální příznaky jako nadýmání, křeče a průjem, které narozdíl od CD nevedou k trvalému poškození gastrointestinálního traktu. V nejtěžších formách může vést k anafylaxii až smrti. (Tovoli et al., 2015)

Astma pekařů je závažné obstrukční onemocnění dýchacích cest, postihující celosvětově 4-25 % pracovníků v pekárenství. 60-70 % pekařů s rinitidou nebo astmatem má zvýšené hladiny specifických IgE protilátek na pšenici, žito nebo oba moučné extrakty.

(Bittner et al., 2008) „*Obtíže může způsobit jak inhalace moučného prachu, tak i klasická perorální konzumace.*“ (Fuchs, 2016, s. 193)

Kontaktní kopřivka (Contact urticaria-CU) je senzitivní reakce objevující se na kůži po kontaktu s vyvolávající látkou, počáteční příznaky se objevují během několika minut až hodinu po expozici. Příznaky zahrnují svědění doprovázené angioedémem, generalizovanou kopřivkou a anafylaxí, dále může být přítomna rinitida, konjunktivitida, astmatický záchvat až anafylaktický šok. Většina případů pšeničné kontaktní kopřivky je spojená s prací, často se vyskytuje na ruce, pažích a obličeji mlynářů, pekařů a jiných potravinářských pracovníků. (Scherf, Koehler, & Wieser, 2016)

K WDEIA (pšeničná anafylaxe spojená s námahou) dochází při fyzické aktivitě, která následuje 4-5 hodin po konzumaci pšeničné mouky a do 10 minut od začátku fyzické aktivity. (Fuchs, 2016) K rozvoji anafylaktického šoku dochází pouze při kombinaci konzumace jídla obsahujícího pšenici a následného aerobního cvičení. Vyvolávajícím faktorem WDEIA je pravděpodobně  $\omega$ -5-gliadin obsažený v pšeničném znu. (Hoffmanová & Sánchez, 2015)

### 1.2.3 Neautoimunitní nealergická onemocnění související s lepem

„*Neceliakální glutenová (pšeničná) senzitivita je syndrom zahrnující intestinální a extraintestinální příznaky u osob konzumujících potraviny vyrobené z pšenice, ječmene a žita.*“ (Hoffmanová, 2016, s. 196) Z gastrointestinálních příznaků se může objevit nechutenství, nauzea, průjem, bolesti břicha. Mezi celkové příznaky patří únava, bolest hlavy, nevykonnost. (Kohout, 2016) Jedincům s těmito obtížemi je diagnostikována neceliakální glutenová senzitivita (NCGS), pokud u nich byla vyloučena celiakie i alergie na lepek. (Společnost pro bezlepkovou dietu, 2015) NCGS se vyskytuje především u dospělých, v dětství je vzácná a je třikrát až šestkrát častější u žen než u mužů. (Hoffmanová, 2016) Pacientům je doporučovaná úplná bezlepková dieta na dobu 1 až 2 roky a poté postupné zařazování lepku zpátky do stravy. (Společnost pro bezlepkovou dietu, 2015)

## 1.3 Historie celiakie

Název celiakie má původ z řeckých slov koiliakós (břišní) nebo koilia (břicho). Již v období antiky popsal řecký lékař Arateus z Kapadocie (asi 85-138 n.l.) chronické střevní onemocnění s poruchou trávení a vstřebávání, při němž byli pacienti velmi zesláblí.

V roce 1690 Géronimo Soriano popsal v knize o dětských chorobách onemocnění, které odpovídalo celiakii, a jak toto onemocnění odlišit od jiných chronických nemocí s průjmy. V roce 1793 popsal skotský lékař Matthew Baillie chronické onemocnění dospělých s průjmy, malnutricí a vzedmutým břichem, zároveň navrhl léčbu dietou s rýží. V roce 1888 podal anglický pediatr Samuel Gee přesný popis celiakie jako chronického průjmovitého onemocnění s poruchou trávení a steatoreou. Gee se domníval, že léčbou musí být dieta. Léčbu dietou navrhovali i americký lékař Sidney Haas, který doporučoval

banánovou dietu, a švýcarský pediatr Guido Fanconi, který zase prosazoval ovocné džusy a syrovou zeleninu.

S bezlepkovou dietou přišel až holandský lékař Willem Dicke v roce 1941. Během tzv. zimního hladomoru v severozápadních oblastech Holandska (listopad 1944 až květen 1945) bylo při absolutním nedostatku mouky pozorováno zlepšení příznaků celiakie a následně po dodávkách mouky od spojenců opětovné zhoršení stavu pacientů s celiakií. Dicke přednesl svůj koncept bezlepkové diety v roce 1947 na mezinárodním pediatrickém kongresu v New Yorku, v této době byl však koncept bezlepkové diety odmítnut. Bezlepková dieta se však stala základem léčby celiakie až ve 2. polovině 50. let. (Bureš, 2018) Velký význam pro diagnostiku celiakie měl rozvoj biopsie a objev specifických změn na střevní sliznici.

V 60. letech 20. století organizace European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) sestavila kritéria pro diagnostiku celiakie, která vycházela z toho, že spouštěčem je lepek, z typického poškození sliznice tenkého střeva a dostupnosti nástrojů biopsie. V 80. letech bylo prokázáno, že se s celiakií sdružují i jiná autoimunitní onemocnění jako diabetes mellitus nebo genetické poruchy jako Downův syndrom. V roce 1989 byly skupinou imunologů Ludviga Sollida z Osla objeveny dvě verze molekuly histokompatibilního leukocytárního antigenu (HLA), které byly označeny za hlavní genetické riziko celiakie. V 90. letech byla celiakie považována za autoimunitní onemocnění, které se pojí a geny DQ2 a DQ8, a transglutamináza byla označena za autoantigen. (Ali, 2015)

## 1.4 Epidemiologie celiakie

Celiakie je v celosvětovém měřítku relativně časté onemocnění, které postihuje přibližně 1 % populace a její incidence roste. Onemocnění se vyskytuje u obou pohlaví, častěji však u žen než u mužů, a to v poměru 2,8 : 1. (Sanchéz, 2016) Singh et al. (2018) uvádějí, že výskyt celiakie se v různých oblastech liší, nejnížší prevalence je v Jižní Americe (0,4 %), dále v Africe a Severní Americe (0,5 %), v Asii (0,6 %) a nejvyšší prevalence je v Evropě a Oceánii (0,8 %). Celiakie se podle této metaanalytické studie manifestuje častěji u dětí než u dospělých, a to v poměru 0,9 % vs. 0,5 %. Dle Mustalahti (2010) je z evropských zemí nejvyšší prevalence celiakie ve Finsku (2,4 %) naopak nejnížší v Německu (0,3 %).

Příčinou vzrůstajícího záhytu onemocnění je zvýšená informovanost o projevech, patologii a epidemiologii celiakie, dále zlepšení diagnostických nástrojů a změna stravovacích návyků zahrnujících zvýšené množství pšeničných bílkovin. Pro distribuci onemocnění v populaci se používá tzv. ledovcový model, kde vrchol ledovce představují jedinci s typickými symptomy. Předpokládá se, že na jednoho diagnostikovaného jedince připadá pět nediodagnostikovaných z důvodu nevýrazných nebo atypických příznaků. (Sanchéz, 2016)



Celiakie bývala až do zavedení vysoce senzitivních a specifických sérologických testů protilátek proti endomysiu a tkáňové transglutamináze pokládána za vzácné onemocnění. Zavedení těchto testů objevilo vysoké množství nediodagnostikovaných jedinců s atypickou nebo silentní formou celiakie. (Latta, 2012) K odhalení pacientů s těmito formami celiakie přispívá cílený screening celiakie, který byl v České republice zaveden v roce 2011 Věstníkem Ministerstva zdravotnictví České republiky. (Kohout, 2012) V České republice je podle kvalifikovaných odhadů počet pacientů s celiakií mezi 50 000 až 100 000, ale diagnostikováno a sledováno je pouze 10–15 % z nich. (Společnost pro bezpečnou dietu, 2015)

## 1.5 Patogeneze celiakie

Celiakie je nejčastější autoimunitní onemocnění, u kterého je znám spouštěcí faktor (peptidy lepku), genetická predispozice (HLA-DQ2/HLA-DQ8), primární autoantigen (tkáňová transglutamináza-TG2) a specifická autoimunitní reakce (autoprotilátky k TG2-anti-TG2). (Frič, 2016)

Gluten je částečně rezistentní vůči působení gastrointestinálních enzymů a tak epitelem sliznice přestupují poměrně velké, imunogenní peptidy. (Tučková & Kverka, 2016) Nejvyšší imunogenita má gliadinový peptid 33-mer s aminokyselinami v poloze 57-89. Člověk není vybaven proteázou, která by tento peptid dokázala štěpit. (Frič, Zavoral, & Dvořáková, 2013)

Hlavní histokompatibilní komplex člověka HLA (Human Leukocyte Antigens), který se nachází na krátkém raménku šestého chromozomu, má tři regiony. V prvním a druhém regionu jsou lokalizovány klasické HLA geny a odpovídající antigeny. HLA geny se podle struktury a funkce dělí na I. a II. třídu. HLA molekuly II. třídy prezentují peptidy extracelulárních antigenů imunitnímu systému (CD4<sup>+</sup> T buňkám). V případě celiakie je prokázána silná vazba s HLA geny II. třídy, které kódují antigeny DQ2 a DQ8. Tyto antigeny prezentují deaminované peptidy pocházející z glutenu T-buňkám imunitního systému. (Slavčev, 2016) V České republice má 20-30 % obyvatel HLA-DQ2/DQ8. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018) „*HLA antigeny II. třídy jsou odpovědné asi za 40 % vnímavosti k celiakii.*“ (Nevoral, 2016, s. 179) Vliv na vývoj onemocnění mají i geny mimo HLA komplex. Existuje více než 40 non-HLA lokusů zvyšující genetické riziko celiakie přibližně o 15 %. (Slavčev, 2016)

Tkáňová transglutamináza (TG2) je enzym, který za přítomnosti vápenatých iontů vytváří vazbu mezi aminokyselinami glutaminem a lysinem za vzniku komplexů. Při absenci lysinu způsobuje deaminaci glutaminu na kyselinu glutamovou, což zvyšuje negativní náboj peptidu. Deaminované peptidy glutenu se zvýšeným negativním nábojem se silně váží na molekuly HLA-DQ2/DQ8 na povrchu buněk prezentujících antigen. (Tučková & Kverka, 2016) „*Takto vázaný peptid je pak rozpoznáván specifickými receptory CD4<sup>+</sup> T-lymfocytů, buněk, které hrají klíčovou úlohu v patogenezi CD.*“ (Tučková & Kverka, 2016, s. 160)

Pomocné T-lymfocyty spouštějí komplexní imunitní reakci s produkcí cytokinů a aktivací dalších T- a B-lymfocytů a NK buněk. (Falt, Fojtík, & Šmajstrla, 2014) Aktivované T-lymfocyty jsou cytotoxické, vyvolávají apoptózu enterocytů a způsobují atrofii klků střevní sliznice, což vede ke vzniku malabsorpce. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018) Současně dochází k tvorbě pro celiakii specifických protilátek, jako jsou AGA, anti-DGP, EMA a anti-TG2, které jsou detekovatelné v séru. (Falt, Fojtík, & Šmajstrla, 2014)

## 1.6 Klinické formy celiakie

Incidence celiakie v dětském věku narůstá. Klinické projevy jsou dnes rozmanitější a onemocnění se začíná manifestovat v pozdějším věku než v minulosti. (Nevoral, 2016) Změna v klinickém obraze celiakie je připisována prodlužující se době kojení, pozdějšímu zavádění lepku do výživy u kojenců. Také jsou odhalovány i subklinické formy onemocnění díky zlepšení sérologických vyšetření. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018) Je rozeznáváno několik klinických forem celiakie, které se navzájem liší anamnézou, klinickými projevy a nálezem ve střevní biopsii (Tabulka. 1). (Frič & Keil, 2011)

Tabulka 1: Klinické formy celiakie.

Formy	Protilátky	Biopsie	Příznaky
<b>Klasická</b>	pozitivní	pozitivní	gastrointestinální
<b>Neklasická</b>	pozitivní	pozitivní	mimostřevní
<b>Subklinická (dříve tichá)</b>	pozitivní	pozitivní	na prahu klinické detekce
<b>Asymptomatická</b>	pozitivní	pozitivní	žádné

(Zdroj: Frühauf et al., 2016)

### 1.6.1 Klasická (typická) forma

U klasické formy se vyskytují symptomy malabsorpce, jako jsou steatorea, úbytek tělesné hmotnosti, poruchy růstu, nechutenství i zvracení, projevy nedostatku živin, vitamínů, minerálů a stopových prvků. (Frühauf et al., 2016; Nevoral, 2016) Projevy jsou variabilní a závisí na věku pacienta. U dětí ve věku 6-24 měsíců převládají především klasické střevní příznaky. Děti přestávají prospívat, mají nápadně vzedmuté břicho a objemné zapáchající stolice. Dítě může vykazovat i psychické změny. U starších dětí jsou příznaky většinou méně výrazné, mají průjmy, bolesti břicha, nadýmání, plynatost, vyskytovat se může i zácpa. Následují projevy související s poruchou vstřebávání, jako je porucha růstu, úbytek tělesné hmotnosti, sideropenická anémie, neurologická onemocnění, způsobená nedostatkem vitamínu B a osteopenie z nedostatku vitamínu D. (Nevoral, 2016)

### **1.6.2 Neklasická (atypická) forma**

Neklasická forma s mimostřevními projevy převládá u starších dětí a adolescentů. Postiženy jsou především orgány, obsahují vysoké množství tkáňové transglutaminázy, jako jsou kůže, játra a mozek. (Nevoral, 2016)

#### **Kostní a svalové projevy**

U dětí s celiakií je často opožděný růst, proto je třeba u každého dítěte malého vzrůstu pátrat, jestli příčinou není právě celiakie. Dalším projevem může být osteopatie, vznikající sekundárním hyperparatyreoidismem, který je nejspíš způsoben nedostatkem vitamínu D. U dětí je prokázáno, že dodržování bezlepkové diety, vede k normální kostní mineralizaci, na druhé straně u dospělých pacientů je kostní denzita (BMD) snížena i po několikaletém dodržování bezlepkové diety. Také se mohou vyskytovat defekty zubní skloviny způsobené imunitními reakcemi, nikoliv malabsorpcí vápníku. Bezlepková dieta má na tyto defekty preventivní efekt. (Nevoral, 2016)

#### **Kožní a slizniční projevy**

Často bývá u celiakie přítomno svědivé kožní postižení zvané dermatitis herpetiformis Duhring (DHD), které se obvykle objevuje u dětí starších 5 let. Papulopustulózní vyrážka bývá lokalizována na extenzorových stranách loktů a kolen, na hýždích, zádech a v obličeji. Kožní vyrážka reaguje na bezlepkovou dietu s odstupem asi 18-24 měsíců, někteří pacienti musí k léčení vyrážky užívat sulfony. Dále se může vyskytovat alopecie, vitiligo, aftózní stomatitidy a vaskulitidy. (Nevoral, 2016)

#### **Hematologické projevy**

Někdy může být hypochromní anémie, způsobená nedostatečným vstřebáváním železa nebo i vitamínu B<sub>12</sub>, jediným příznakem celiakie. Tato anémie nereaguje na běžnou léčbu a hodnoty hemoglobinu zůstávají nižší i po ročním dodržování bezlepkové diety. (Nevoral, 2016)

#### **Projevy v oblasti reprodukce**

U dospívajících dívek se vyskytují poruchy menstruace, jako jsou pozdní menarche, amenorea a v dospělosti problémy s fertilitou. V prevenci těchto problémů je účinná bezlepková dieta. (Nevoral, 2016) Snížená fertilita se může vyskytovat i u mužů a souvisí s impotencí a oligospermii. (Falt, Fojtík, & Šmajtrla, 2014)

#### **Neurologické projevy a poruchy chování**

*„Subklinické neurologické abnormality se ukazují jako časté (až 20 %), mohou postihovat centrální i periferní nervový systém.“* (Nevoral, 2016, s. 175) S celiakií mohou být spojena onemocnění, jako hypotonie, opožděný vývoj, poruchy učení a pozornosti, bolesti hlavy a cerebelární ataxie. (Nevoral, 2016) Neléčenou celiakií často provází deprese a i pacienti bez psychiatrických problémů v době diagnózy potvrzují po zahájení bezlepkové diety zlepšení nálady. (Falt, Fojtík, & Šmajtrla, 2014)

## **Jaterní onemocnění**

Při celiakii mohou mít pacienti zvýšené hodnoty aminotransferáz a naopak zvýšené hodnoty aminotransferáz mohou být příznakem jinak asymptomatické celiakie, proto je při zjištění hypertransaminazemie nutné sérologické vyšetření, které by celiakii potvrdilo nebo vyvrátilo. (Nevoral, 2016)

### **1.6.3 Subklinická celiakie**

Jedná se o mírnou formu onemocnění s nevýraznými a nespecifickými symptomy, které jsou na prahu klinické detekce. Jejich nositelé si je mnohdy ani neuvědomí a proto nevyhledávají lékařskou péči. Tato forma bývá nejčastěji diagnostikována u příbuzných pacienta s diagnostikovanou celiakií. Děti s touto formou mají minimální gastrointestinální příznaky, deficit železa, opakující se bolesti břicha a náladovost. (Nevoral, 2016) „*V jedné studii mělo 31 % pacientů se subklinickou celiakií známky malnutrice, zatímco u pacientů s klasickými symptomy byla malnutrice přítomna u 67 %.*“ (Nevoral, 2016, s. 175) Přestože nositelé tohoto typu nepociťují žádné obtíže, cítí se při léčbě bezlepkovou dietou lépe. (Nevoral, 2016)

### **1.6.4 Asymptomatická celiakie**

Asymptomatická celiakie je většinou objevena při screeningovém vyšetření, které je prováděno u příbuzných celiaka a v rizikových skupinách. Typické jsou nevýrazné symptomy, které snižují kvalitu života pacienta, příkladem může být zvýšená únava. Ve skutečnosti mají pacienti celiakii subklinickou. (Nevoral, 2016)

### **1.6.5 Potenciální celiakie**

V případě potenciální celiakie jsou v krvi stanoveny příslušné protilátky, ale biopsie tenkého střeva je neprůkazná. Tato diagnóza se často vyskytuje u pacientů trpících jiným autoimunitním onemocněním, převážně diabetem mellitem 1. typu, onemocněním štítné žlázy, či geneticky podmíněnými syndromy, jako například Downovým, Turnerovým nebo Williamsovým syndromem, nebo onemocněním s nedostatkem imunoglobulinu A (IgA). (Dolinsek, 2013) U pacientů se mohou, ale nemusí objevovat klinické projevy celiakie a v závislosti na jejich příjmu lepku se u nich může vyvinout enteropatie. (Nevoral, 2016) „*Tito pacienti nemají držet dietu, dokud není diagnóza biopticky potvrzena.*“ (Frühauf et al., 2016, s. 177)

### **1.6.6 Latentní celiakie**

Latentní celiakie se vyskytuje u osob, kterým byla v minulosti diagnostikována celiakie a došlo u nich k nápravě střevní sliznice při dodržování bezlepkové diety nebo u pacientů v počáteční fázi nemoci. (Nevoral, 2016) „*Latentní celiakie je charakterizována normální histologií nebo zvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů a normální nebo hraniční sérologií.*“ (Latta, 2012, s. 221)

### 1.6.7 Refrakterní celiakie

Refrakterní celiakie se zpravidla vyskytuje u dospělých pacientů, u kterých symptomy malabsorpce dlouhodobě přetrvávají nebo se vracejí spolu s atrofií klků i navzdory dodržování přísné bezlepkové diety po dobu 12 měsíců. V tomto případě je třeba vyloučit jiné možné příčiny atrofie klků nebo maligní onemocnění. Pacienti mohou mít negativní protilátky EMA a anti-TG2, v případě jejich positivity je třeba ověřit, zda pacient neporušuje vědomě či nevědomě bezlepkovou dietu. (Nevoral, 2016)

## 1.7 Diagnostika celiakie

V roce 1969 byla vypracována první přesná diagnostická kritéria společnosti ESPGHAN (European Society for Pediatric, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). V té době byla diagnostika založena na třech střevních biopsiích, které měly prokázat enteropatii související s lepkem. První biopsie prokazovala enteropatii, při druhé biopsii byla nalezena upravená sliznice tenkého střeva při dodržování bezlepkové diety a třetí biopsie prokázala opětovnou enteropatii po expozici lepkem. (Nevoral, 2016) Po objevení specifických protilátek (především proti endomysiu a tkáňové transglutamináze) byla upravena diagnostická kritéria, podle kterých se k diagnostice celiakie využívala pouze jedna biopsie, úprava klinického stavu a úprava hladin sérologických markerů. (Kohout, 2006) V roce 2012 byla celiakie poprvé definována jako systémové autoimunitní onemocnění způsobené prolaminou, které se objevuje u geneticky predisponovaných jedinců s HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 antigeny. (Nevoral, 2016)

Celiakie se může prezentovat velkým množstvím nespecifických příznaků, proto je důležité diagnostikovat celiakii nejen u dětí s typickými gastrointestinálními příznaky, ale také u dětí s méně jasným klinickým obrazem, protože onemocnění může mít závažné zdravotní důsledky. Na celiakii by měly být testovány dvě skupiny pacientů. (Husby et al., 2012) Diagnostický postup u obou skupin znázorňuje Obrázek. 2.

První skupinu tvoří děti a adolescenti s jinak nevysvětlitelnými příznaky jako jsou chronická a intermitentní diarrhoea, poruchy růstu, ztráta hmotnosti, opožděná puberta, amenorea, sideropenická anémie, nauzea nebo zvracení, chronická bolest a křeče v břiše, chronická zácpa, chronická únava, recidivující aftózní stomatitida, dermatitis herpetiformis, zlomeniny způsobené pravděpodobně osteopenií nebo osteoporózou a pacienti s abnormální jaterní biochemií. (Husby et al., 2012)

Druhou skupinu tvoří asymptomatické děti a adolescenti se zvýšeným rizikem celiakie, jako jsou jedinci s diabetem mellitem 1. typu, Downovým, Turnerovým, nebo Williamsovým syndromem, autoimunitním onemocněním štítné žlázy, IgA deficiencí, autoimunitním onemocněním jater a příbuzní 1. stupně pacienta s diagnostikovanou celiakií. (Husby et al., 2012) Vyjmenovaná onemocnění se sdružují s celiakií a jejich prevalence je udávána u dětí 20,7 % a u dospělých vyšší 30,1 %, což je nejspíš způsobeno delší expozicí lepku. (Frühauf et al., 2016)

### 1.7.1 Protilátky specifické pro celiakii

V současnosti patří stanovení protilátek specifických pro celiakii k nejspecifičtějším metodám k vyhledávání celiaků. Nezbytnou podmínkou vyšetření protilátek v séru je dostatečná zátěž lepkem (alespoň 15 g za den) a vyšetření hladin imunoglobulinů. (Frühauf et al., 2016) „*Celiakie je charakterizována vysoce specifickými a senzitivními autoprotilátkami, které jsou namířené proti společnému autoantigenu tkáňové transglutamináze (TG), tj. protilátkami proti lidské tkáňové transglutamináze 2. typu a protilátkami proti endomyzium (EMA), jež jsou namířeny proti extracelulární TG.*“ (Nevoral, 2016, s. 177) Tyto protilátky jsou stanovovány ve třídě IgA, další protilátky proti deaminovanému gliadinu (anti-DGP) jsou určovány ve třídě IgG. (Nevoral, 2016) Diagnostika celiakie se zahajuje vyšetřením celkového IgA a anti-TG2 ve třídě IgA. (Frühauf et al., 2016) Toto vyšetření má vysokou senzitivitu a specifitu. K tomuto vyšetření se využívá dobře dostupná metoda ELISA a výsledky jsou v numerické normě. (Nevoral, 2016) U IgA deficientních pacientů (IgA pod 0,2 g/l) je třeba vyšetřit anti-TG2 (případně anti-DGP) ve třídě IgG a protilátky EMA. (Frühauf et al., 2016) K vyšetření EMA se používá imunofluorescenční metoda a výsledný nález je posuzován jako pozitivní nebo negativní. Vyšetření protilátek proti nativnímu gliadinu (AGA) není v současné době doporučováno pro nízkou specifitu a senzitivitu. (Nevoral, 2016)

### 1.7.2 Genetické vyšetření

Genetické vyšetření není vhodné k vyhledávání celiaků v neselektované populaci. Většina pacientů s celiakií je HLA-DQ2 či HLA-DQ8 pozitivních, 95 % má HLA-DQ2 a většina ze zbývajících 5 % má HLA-DQ8. Stejně heterodimery má přibližně 35-40 % zdravé populace, avšak pouze 1 % onemocní celiakií. Genetické vyšetření může sloužit ke stanovení predispozice k celiakii nebo naopak k vyloučení celiakie u nejasných případů, protože negativita obou heterodimerů činí diagnózu celiakie vysoce nepravděpodobnou. U skupiny dětských symptomatických pacientů, u kterých je možné stanovit diagnózu celiakie bez zatížení biopsií, pozitivita HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 posiluje jistotu diagnózy. Vyšetření HLA-DQ2 a HLA-DQ8 může být vlivem laboratorní chyby falešně negativní, proto ji při přetrvávajícím podezření na celiakii doporučováno vyšetření opakovat. (Nevoral, 2016)

### 1.7.3 Biopsie a histologický nález

Při konzumaci stravy s obsahem lepku je u pacientů s celiakií přítomný nález enteropatie (částečná či úplná atrofie klků, hyperplazie krypt a zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů – IEL). K zhodnocení závažnosti střevní enteropatie se používá klasifikace dle Marshe (Tabulka.2). (Nevoral, 2016)

Biopsie sliznice tenkého střeva je indikována pouze v případě positivity protilátek a slouží k potvrzení či vyloučení celiakie. K odebrání biopsického vzorku lze použít sací kapsli, jejíž poloha je kontrolována pomocí rtg, kdy se vzorek odebírá z duodenojejunálního přechodu. Nebo je vzorek získáván endoskopicky a je doporučováno odebrat více vzorků (4 vzorky z postpapilárního duodena a minimálně 1 vzorek z bulbu).

Ložisková slizniční léze, která se může vyskytovat zejména v počátečních stádiích onemocnění nebo u velmi malých dětí, nemusí být biopticky zastižena. (Frühauf et al., 2016)

Histologické změny jsou v případě celiakie závislé na konzumaci lepku, podobné změny střevní sliznice však mohou mít i jiné příčiny než lepek, například alergii na bílkovinu kravského mléka, střevní infekci či imunodeficienci. Minimální změny střevní sliznice, které odpovídají typu Marsh 1, mohou být přítomny u Crohnovy choroby, infekce *Helicobacter pylori*, bakteriálních a parazitárních infekcí, při léčbě nesteroidními antirevmatiky. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018)

Tabulka 2: Klasifikace změn sliznice.

Typ	IEL*)	Krypty	Klky	Hodnocení	Diagnóza
0	norma	normální	normální	normální sliznice	normální nález
1	zvýšení	normální	normální	infiltrativní léze	nespecifický nález, pozitivita protilátek činí diagnózu možnou
2	zvýšení	hyperplazie	normální	hyperplastická léze	suspektní, pozitivita protilátek zesiluje suspekci
3	zvýšení	hyperplazie	atrofie	3a) parciální atrofie 3b) subtotální atrofie 3c) totální atrofie	jistá
4	zvýšení	hypoplazie	totální atrofie	hypoplastická léze	jistá

(Zdroj: Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018, s.119)

\*zvýšení IEL = intraepitelové lymfocyty > 25/100 epitelových buněk

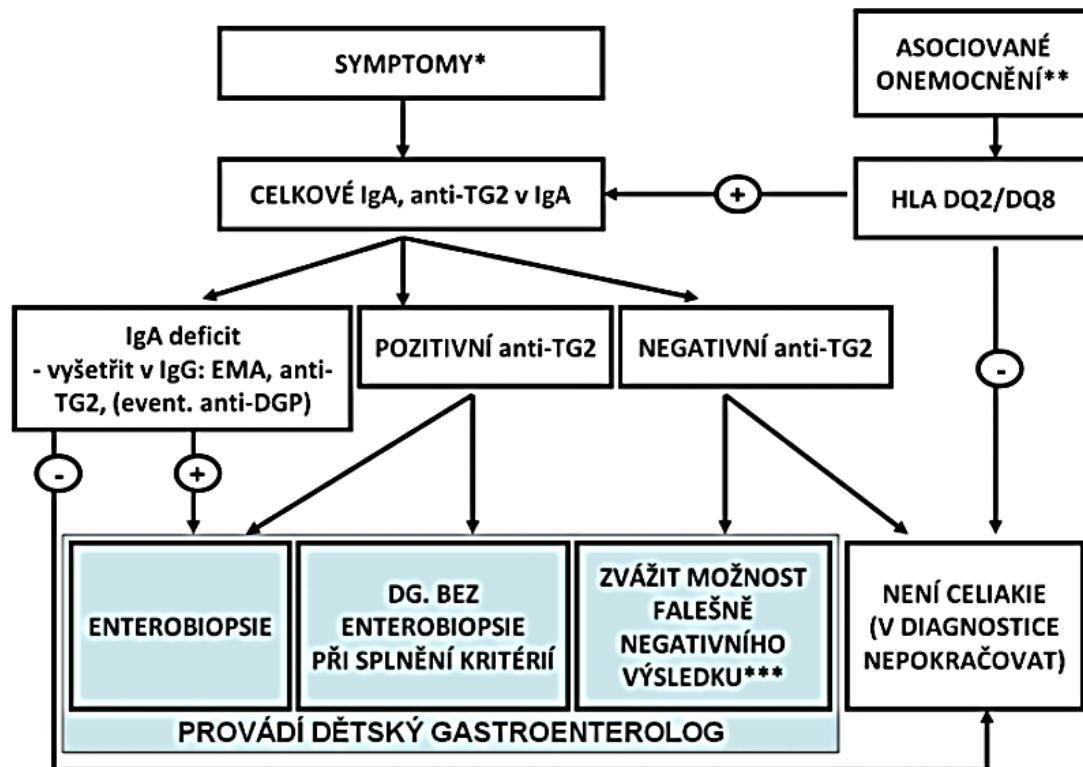
#### 1.7.4 Expoziční test lepkem

Při přetrvávajících pochybnostech o diagnóze celiakie je prováděn expoziční test lepkem. Tento test se neprovádí u dětí mladších pěti let a u dospívajících v období pubertálního růstového spurtu. Před samotným začátkem testu by měla být známa HLA typizace pacienta. V průběhu zátěžového testu lepkem je důležitý jeho dostatečný příjem (alespoň 15g za den). (Frühauf et al., 2016) Během testu jsou sledované hladiny pro celiakii specifických protilátek anti-TG2 ve třídě IgA nebo u IgA deficiencie ve třídě IgG. Test je považován za dokončený při přetrvání negativity těchto autoprotilátek a nepřítomnosti symptomů během dvouleté expozice lepkem. Pacient by však měl být sledován delší dobu, protože relaps onemocnění je možný i několik let poté. (Nevoral, 2016)

#### 1.7.5 Diagnóza celiakie bez biopsie

Dětský gastroenterolog může stanovit diagnózu celiakie i bez provedení biopsie za podmínky, že jsou splněna daná kritéria. Mezi tato kritéria patří přítomnost klinických symptomů, nepřítomnost IgA deficitu, pozitivita anti-TG2 nad desetinásobek normy,

pozitivita EMA z jiného krevního vzorku s ověřením desetinásobné positivity anti-TG2, vyšetření HLA-DQ2 a HLA-DQ8, ústup symptomů onemocnění po bezlepkové dietě. (Nevoral, 2016) Podle Werkstetter et al. (2017) HLA nezvyšuje přesnost diagnostiky celiakie a pokud má symptomatické dítě hladinu anti-TG2 zvýšenou nad desetinásobek normy a pozitivní protilátky EMA ve druhém vzorku krve, není toto vyšetření nutné.



Obrázek 2: Diagnostický algoritmus celiakie. (Zdroj: Frühauf, et al., 2016)

\* symptomy: anémie z deficitu železa refrakterní na léčbu, anorexie, dráždivost, chronická únava, malá postava, neprospívání, váhový úbytek, chronické bolesti břicha, chronická zácpa, nadýmání, velké břicho, zvracení, zvýšené jaterní enzymy

\*\* asociovaná onemocnění: diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní thyroditida, autoimunitní hepatitida, deficit sérového IgA, IgA nefropatie, Downův syndrom, Turnerův syndrom, Williamsův syndrom, juvenilní idiopatická artritida

\*\*\* anti-TG2 může být falešně negativní při malé konzumaci lepku, u enteropatií ztrácejících bílkoviny, léčbě imunosupresivy apod.

## 1.8 Diferenciální diagnostika

Při diagnostice je třeba pomýšlet i na choroby s podobnými klinickými příznaky, které mohou být s celiakií zaměňovány.

### 1.8.1 Laktózová intolerance

Laktózová intolerance je definována jako nesnášenlivost mléčného cukru (disacharidu laktózy), která je způsobena nedostatkem enzymu nazývaného laktáza, který tento disacharid štěpí. Může se jednat o primární onemocnění, které je geneticky



podmíněné, nebo o sekundární, které je příznakem jiných střevních onemocnění včetně celiakie. (Kohout, 2016) Dočasně snížená aktivita laktázy se vyskytuje asi u poloviny nově diagnostikovaných celiaků, proto je nezbytné zpočátku krátkou dobu dodržovat dietu s omezením mléka, než se poškozená sliznice střeva upraví. (Frühauf et al., 2016)

### **1.8.2 Alergie na bílkovinu kravského mléka**

Toto onemocnění je typické pro kojence a batolata, jen minimálně přetrvává do vyššího věku a to především v případě alergie časného typu. (Nevoral, 2016)

### **1.8.3 Alergie na bílkovinu obilí (pšenici)**

Lze rozlišit alergii časného typu a opožděného typu. Alergie časného typu je zprostředkována IgE protilátkami a k reakci dochází okamžitě po konzumaci potravin s obsahem pšenice. Diagnostika spočívá ve vyšetření IgE protilátek proti lepku či bílkovině pšenice, avšak negativita alergii nevylučuje a pozitivita jí jednoznačně neprokazuje. U alergie opožděného typu dochází k reakci v řádu dnů. Diagnostiku obou alergií by měl provádět zkušený alergolog eliminačně-expozičním testem. (Frühauf, et al., 2016) „*Při podezření na tuto diagnózu musí být vždy vyloučena celiakie.*“ (Nevoral, 2016, s. 183)

### **1.8.4 Neceliakální glutenová senzitivita**

Neceliakální glutenová senzitivita (NCGS) je syndrom zahrnující intestinální a extraintestinální obtíže, které vznikají po konzumaci stravy obsahující gluten/pšenici. U pacientů dochází ke zlepšení nebo úplnému vymizení příznaků po vynechání glutenu/pšenice. Označení tohoto onemocnění není přesné, jelikož není známo, která obilná složka potíže způsobuje. Toto onemocnění se vyskytuje převážně u dospělých jedinců mladšího až středního věku, v dětství je vzácné a třikrát až šestkrát častěji u žen než u mužů. U pacientů s NCGS je třeba vyloučit celiakii i alergii na lepek. (Hoffmanová, 2016)

## **1.9 Bezlepková dieta (BLD)**

Terapie celiakie zahrnuje bezlepkovou dietu, která je jedinou kauzální terapií celiakie, dále substituční terapii k úpravě poruch výživy a nedostatku minerálů a vitamínů. (Frič & Keil, 2011) Stanovení diagnózy celiakie a nutnost změny dosavadního stravování na dietu bezlepkovou je pro pacienta obtížné i po psychické stránce. Pro úspěšný přechod na bezlepkovou stravu je důležitý komplexní přístup, při kterém je důležitá spolupráce pacienta a jeho rodiny, lékaře, nutričního terapeuta, dále by pacient měl vyhledat patientskou organizaci pro celiaky. Především pacientům se slabě vyjádřenými nebo chybějícími příznaky je třeba vysvětlit důležitost bezlepkové diety. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018)

Bežná strava obsahuje 7-13 g lepku, některé zdroje však uvádějí až 20 g lepku za den, k vyvolání celiakie stačí 100 mg. (Kohout & Pavlíčková, 2010) Celiakům je doporučováno, aby jejich denní příjem lepku byl nižší než 50 mg, u některých jedinců však i 10 mg lepku způsobuje změny na střevní sliznici. Z toho je patrné, že množství lepku,

kteře jsou celiaci schopni tolerovat, je individuální. Z tohoto důvodu je třeba, aby pacient omezil příjem lepku na minimum. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018)

Bezlepková dieta je založena na vyloučení všech potravin vyrobených z obilovin obsahujících lepek. (Dolinsek, 2013) Ovesný prolamin avenin je menší a méně imunogenní než ostatní prolaminy, ale může být při výrobě kontaminován jinými obilovinami, pokud strojní souprava nebyla úplně vyčištěna. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018) Pacient by měl zahájit léčbu striktní bezlepkovou dietou i s vyloučením ovsa. Oves je možné zařadit pod dohledem lékaře po dosažení remise. Jeho denní dávka by neměla přesáhnout 40-60 g a musí být bez kontaminace jinými druhy obilovin obsahujících lepek. (Nevoral, 2016) Při přechodu na bezlepkovou dietu se využívají, jak přirozeně bezlepkové potraviny (kukuřice, rýže, brambory, maso, ovoce, zelenina atd.), tak i speciálně vyráběné bezlepkové produkty. (Dolinsek, 2013)

Pacienti mohou mít při dodržování bezlepkové diety nedostatek některých vitamínů (B1, B2, B12,D), minerálů (železa, vápníku, zinku, hořčíku) a vlákniny. Také celková energetická hodnota může být nižší. (Frühauf et al., 2016) Na druhé straně Nevoral (2016) uvádí, že komerční bezlepkové výrobky bývají často hyperkalorické.

Po zahájení bezlepkové diety příznaky postupně ustupují a dochází k celkovému zlepšení stavu pacienta. Po pár dnech se většina pacientů cítí lépe, během několika týdnů ustupuje nevolnost, průjem a nadýmání, a v průběhu 6 měsíců až 2 let dochází k úpravě poruchy vstřebávání. (Příbylová, 2012)

### **1.9.1 Efekt bezlepkové diety na somatometrické parametry**

Na jedné straně odborná literatura uvádí, že dodržování bezlepkové diety u pacientů s celiakií má pozitivní efekt na somatometrické parametry. Dochází k redukci tuku a obnovení svalové hmoty, normalizaci BMI (body mass index) u pacientů s podváhou i nadváhou a k akceleraci lineárního růstu.

Na druhé straně některé studie naznačují, že bezlepková dieta může mít negativní vliv na tělesné složení a somatometrické parametry pacientů s celiakií. Existuje studie, která ukazuje, že frekvence nadváhy u dětí s celiakií byla po roce dodržování bezlepkové diety téměř dvojnásobná. To může být způsobeno tím, že u mnoha dětí s celiakií váha po zavedení bezlepkové diety vzroste a teprve poté dochází k růstu do výšky a normalizaci hmotnosti. (Penagini et al., 2013)

### **1.9.2 Označování bezlepkových potravin a pacientské organizace**

Legislativně řeší problematiku obsahu lepku v potravinách Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 828/2014 ze dne 30. července 2014 o požadavcích na poskytování informací o nepřítomnosti či sníženém obsahu lepku v potravinách spotřebitelům. Dle tohoto nařízení je možné použít tvrzení „bez lepku“, pokud ho potravina ve stavu, v němž je prodávána konečnému spotřebiteli, neobsahuje více než 20 mg/kg. U potravin, které se skládají z jedné nebo více složek vyrobených z pšenice, žita, ječmene, ovsa nebo jejich

kříženců, které byly zpracovány tak, aby v nich byl obsah lepku snížen nebo tyto složky obsahují, lze použít tvrzení „velmi nízký obsah lepku“, pokud potravina ve stavu, ve kterém je prodávána konečnému spotřebiteli, obsahuje nejvýše 100 mg/kg. Oves, který je obsažený v takto označených potravinách, musí být speciálně vyroben, připraven a/nebo zpracován tak, aby bylo zabráněno kontaminaci pšenicí, žitem, ječmenem a jejich kříženci, přičemž obsah lepku v ovsu musí být do 20 mg/kg. (Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 828/2014 o požadavcích na poskytování informací o nepřítomnosti či sníženém obsahu lepku v potravinách spotřebitelům, 2014)

Pacientské organizace Sdružení celiaků České republiky ([www.celiac.cz](http://www.celiac.cz)) a Společnost pro bezlepkovou dietu ([www.celiac.cz](http://www.celiac.cz)) poskytují odborné informace, praktické rady a přehled o pomoci, kterou aktuálně poskytují zdravotní pojišťovny. (Frühauf et al., 2016) Tyto dvě organizace také poskytují výrobcům a maloobchodním prodejcům bezlepkových potravin sublicenci k užívání symbolu přeškrtnutého klasu. Symbol přeškrtnutého klasu je registrován jako ochranná známka Evropské unie a je platná ve všech členských státech, kde je užíván jednotně a za splnění stejných kvalitativních požadavků. Symbol přeškrtnutého klasu poskytuje kupujícímu informaci o tom, že výrobek je pro celiaky zdravotně nezávadný. Označení výrobku symbolem přeškrtnutého klasu je dobrovolné, výrobci mohou dle legislativy výrobek označit tvrzením „bez lepku“ nebo od 20. července 2016 i doprovodným označením „vhodné pro celiaky“ nebo „vhodné pro osoby s nesnášenlivostí lepku“ a podobně. (Sdružení celiaků ČR, 2016)

### **1.9.3 Compliance k bezlepkové dietě**

Compliance bezlepkové diety je lepší, pokud je dieta indikována u pacientů mladších čtyř let, také pacienti ve věku 12-14 let dodržují lépe bezlepkovou dietu než pacienti ve věku 15-17 let. Diagnostika pomocí střevní biopsie a následné monitorování pacienta zvyšuje compliance. Pacienti, kteří byli zachyceni na základě cíleného screeningu, mají horší compliance k dietě než pacienti, kteří trpí klinickými obtížemi. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018). Dostupnost a cena bezlepkových potravin jsou další faktory, které mohou ovlivnit dodržování bezlepkové diety. Bezlepkové produkty jsou často hůře dostupné a také výrazně dražší než běžné výrobky. Snížená tolerance diety u dětí je způsobená především nevyhovující chutí bezlepkových výrobků, které jsou také drobivější, tuhé a více se kazící. (Hýsková, 2016)

### **1.10 Monitorace pacientů s diagnostikovanou celiakií**

V rodinách dětí s nově diagnostikovanou celiakií by mělo být provedeno screeningové vyšetření u příbuzných 1. stupně, tedy u rodičů a sourozenců. Vyšetření je zahajováno genetickým vyšetřením s určením HLA-DQ2 a HLA-DQ8, při nedostupnosti tohoto vyšetření se stanovuje celkové IgA a protilátky anti-TG2. (Nevoral, 2016)

Po zahájení přísné bezlepkové diety je při opakovaném vyšetření protilátek, které se provádí v intervalu 3-6 měsíců, zjištěn progresivní pokles hladiny anti-TG2. Negativita protilátek by měla nastat do 12 měsíců od zahájení diety. (Nevoral, 2016) Po dosažení negativity protilátek je doporučováno, aby byl pacient s celiakií sledován dětským

gastroenterologem s kontrolami jednou ročně. Při vyšetření se vypracovává podrobná anamnéza, posuzuje se dynamika somatických parametrů a je testována hladina anti-TG2 jako ukazatel dodržování diety. (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018)

Další doplňující vyšetření je doporučováno provést, pokud pacient popisuje zvýšenou únavu nebo byla při fyzikálním vyšetření zjištěna porucha růstu. (Nevoral, 2016)

## **1.11 Komplikace**

### **1.11.1 Maligní nádory**

U celiaků je vyšší riziko vzniku karcinomů než u celkové populace, karcinom postihuje nejčastěji tenké střevo, jícen a hltan. Také je u celiaků zvýšené riziko nehodgkinských B-lymfomů a imunoproliferativních chorob. Hlavní malignitou tohoto onemocnění je T-lymfom, vznikající jako pozdní komplikace refrakterní celiakie. Celková incidence lymfomů je udávána jako 8-10 %. (Frič, 2016)

### **1.11.2 Metabolická osteopatie**

Následkem malabsorpce aminokyselin, vápníku a vitamínu D se zvýšením prozánětlivých cytokinů a aktivity osteoklastů mohou být kostní změny, které jsou kombinací osteoporózy a osteomalacie. Metabolická osteopatie před obdobím menopauzy může být dominujícím nebo i jediným příznakem celiakie, zvláště pokud jsou vyloučeny jiné možné příčiny osteopatie, jako jsou hyperparatyreóza nebo nefropatie. (Frič, 2016)

### **1.11.3 Neuropsychické komplikace**

U neléčené celiakie jsou poměrně časté depresivní nálady, dalšími komplikacemi mohou být idiopatická ataxie a poruchy chování. Při štěpení lepku vznikají malé peptidy vykazující opioidní aktivitu, ale jejich vztah k dalším psychopatiím je doposud nejasný. (Frič, 2016)

### **1.11.4 Hyposplenismus (atrofie sleziny)**

Při dlouhotrvající konzumaci lepku u nedagnostikovaného celiaka se objevuje hyposplenismus jako projev pokročilé hypofunkce imunitního systému. Tento stav se projevuje změnami erytrocytů a nálezem malé atrofované sleziny při sonografii břicha. Při hyposplenismu je zvýšené riziko sepse, vyvolané především pneumokoky. Toto riziko se vyskytuje zejména u dospělých pacientů. (Frič & Keil, 2011)

## **2 Praktická část**

### **2.1 Úvod**

Jak jsem již uvedla v rámci teoretické části, celiakie je autoimunitní onemocnění, které postihuje děti i dospělé. U dětí mohou být příznaky velmi rozmanité a vedle typických gastrointestinálních příznaků, jako jsou bolesti břicha, nadýmání, plynatost, steatorea, nechutenství či zvracení, mohou být varovnými signály také neprospívání na váze, úbytek hmotnosti nebo také poruchy růstu a vždy by mělo být vyšetřeno, zda není příčinou celiakie. K diagnóze celiakie se využívá střevní biopsie, ale u některých pacientů může být diagnóza stanovena i bez biopsie na základě pozitivního genetického vyšetření a vysokých hladin protilátek specifických pro celiakii. Po stanovení diagnózy je nasazena bezlepková dieta. Pro správným přechod na bezlepkovou stravu je důležitá kvalitní edukace pacienta i jeho rodiny lékařem i nutričním terapeutem. Při dodržování bezlepkové diety dochází k postupnému zlepšení nežádoucích projevů, k úpravě střevní sliznice a následně i ke zlepšení vstřebávání živin. V odborné literatuře se uvádí také vliv bezlepkové diety na somatické parametry pacientů, avšak závěry nejsou jednoznačné.

V praktické části se budu věnovat sledování hladiny protilátek a somatických parametrů jako mírou adherence k bezlepkové dietě v kohortě pacientů s diagnostikovanou celiakií a jejich porovnáním z hlediska diagnostiky biopsií nebo non-biopsy postupem.

### **2.2 Cíle výzkumu**

V rámci praktické části své bakalářské práce jsem zvolila dva hlavní cíle. Prvním cílem bylo porovnat hladiny protilátek a tím compliance k bezlepkové dietě pacientů diagnostikovaných biopsií a non-biopsy postupem. Druhým cílem bylo porovnat somatické parametry (hmotnost, výšku a BMI) celého výzkumného souboru 170 celiaků s běžnou populací, zvláště skupinu compliantních a non-compliantních pacientů s běžnou populací a také tyto dvě skupiny navzájem.

### **2.3 Metody tvorby dat**

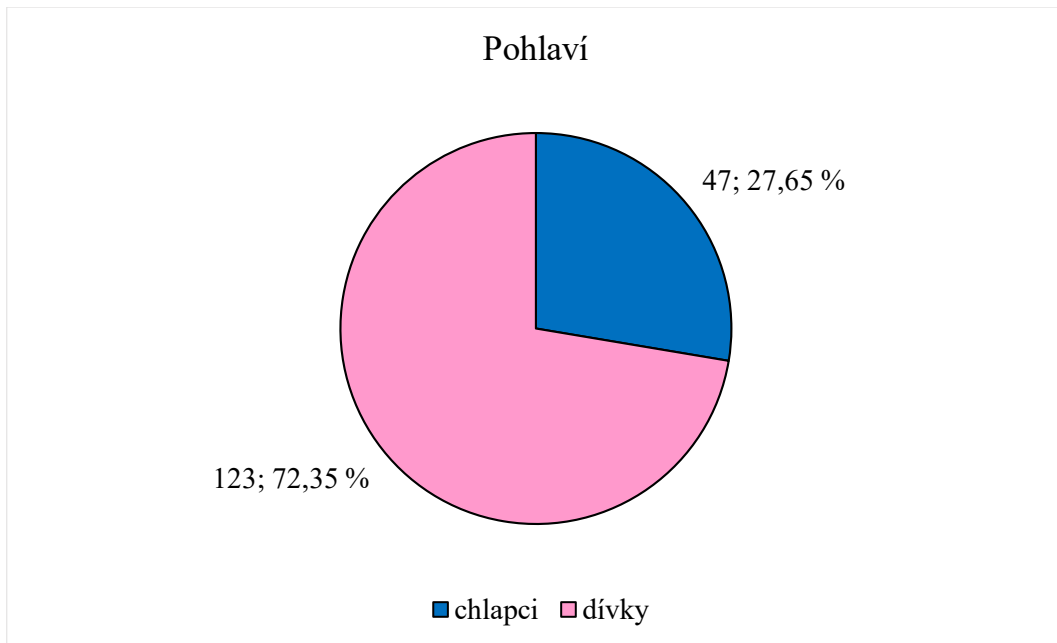
Pro získání dat jsem zvolila anonymní sběr dat z elektronické lékařské dokumentace, která je vedena v programu STAPRO Medea. Získané údaje, které zahrnovaly datum a metodu diagnózy celiakie, data následujících kontrol a výsledky hladin protilátek specifických pro celiakii a somatické parametry pacientů (hmotnost, výšku a BMI), které byly následně pomocí programu Růst CZ převedeny na percentily, byly průběžně zaznamenávány do tabulek v programu Microsoft Excel.

### **2.4 Výzkumný soubor**

Výzkumný soubor tvořili dětští a dospívající pacienti, kteří byli sledováni s diagnózou celiakie na Klinice dětského a dorostového lékařství (KDDL) Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Do výzkumného souboru byli zařazeni pacienti, u kterých doba dispenzarizace trvala minimálně 21 měsíců. Délka sledování pacientů se pohybovala od 21 do 113 měsíců, průměrně tedy

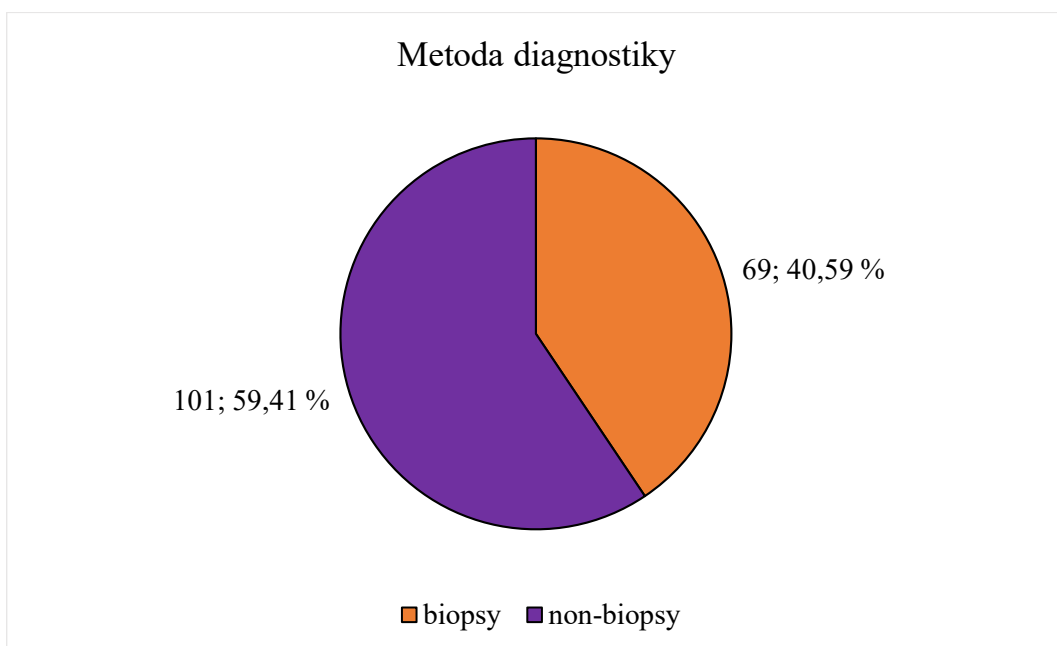
45,96 měsíců. V tomto souboru bylo 123 dívek (72,35 %) a 47 chlapců (27,65 %), což znázorňuje následující graf (Graf 1).

Graf 1: Zastoupení podle pohlaví.



Celiakie byla v tomto souboru diagnostikována biopsií u 69 pacientů (40,59 %), non-biopsy postupem u 101 pacientů (59,41 %), což je znázorněno na následujícím grafu (Graf 2).

Graf 2: Zastoupení podle metody diagnostiky.



## 2.5 Metody analýzy dat

Získaná data byla zpracována v programu Microsoft Excel, ve kterém byly vypočítány průměrné hodnoty percentilů tělesné hmotnosti, výšky a BMI, případně některá data byla převedena na procenta, v těchto případech byly číselné hodnoty zaokrouhlovány na dvě desetinná místa. V Microsoft Excel byly také tvořeny grafy a tabulky pro lepší názornost. Následně byla data statisticky analyzována v programu Statistica. Pro porovnání compliance u pacientů s biopsií a s non-biopsy postupem byl proveden test  $\chi$ -kvadrát. Somatické parametry (percentily tělesné hmotnosti, výšky a BMI) celého souboru 170 celiaků a běžné populace byly srovnávány jednovýběrovým Kolmogorov-Smirnovovým testem (KS-test), stejně byly porovnány parametry zvláště compliantních a non-compliantních pacientů s běžnou populací. Tyto dvě skupiny byly vzájemně porovnávány dvouvýběrovým KS-testem. Hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky významné.

## 2.6 Etické aspekty výzkumu

Začátku výzkumu předcházelo podání žádosti o vyjádření EK VFN k návrhu neintervenční studie. Se sběrem dat se začalo až po obdržení souhlasného stanoviska EK VFN k provedení individuálního výzkumu, které je k bakalářské práci přiloženo v přílohách. (Příloha 1). Veškerá data pacientů byla anonymizována.

## 2.7 Praktický průběh realizace

Nejprve jsem v říjnu 2018 podala žádost o vyjádření EK VFN k návrhu neintervenční studie. Sběr dat byl realizován po obdržení souhlasného stanoviska EK k provedení individuálního výzkumu, které je přiloženo jako Příloha 1. Kvantitativní sběr dat z elektronické zdravotnické dokumentace probíhal na KDDL VFN v Praze. Sběr dat jsem zajišťovala sama v období od 21.1.2019 do 10.2.2019. Získávané údaje zahrnovaly datum diagnózy a zda byla diagnóza stanovena biopsií nebo non-biopsy postupem, data následujících kontrol spolu s výsledky hladin protilátek anti-TG2 a EMA ve třídě IgA, v případě deficitu celkového IgA ve třídě IgG, protože pak by mohly být protilátky ve třídě IgA falešně negativní. Podle hladin protilátek jsem pacienty následně rozdělila na skupiny compliance a non-compliance. Do skupiny compliance byli zařazeni pacienti, kteří dosáhli negativity protilátek, která přetrvávala po celou dobu dispenzarizace na klinice. Do skupiny non-compliance byli zařazeni pacienti, u kterých pozitivita protilátek přetrvává, a pacienti, u kterých se po dosažení negativity protilátek objevila opět jejich pozitivita. Dalšími získávanými údaji pacientů byly hodnoty jejich somatických parametrů (hmotnost, výška a BMI), které jsem v programu Růst CZ převedla na percentilové hodnoty. Veškeré tyto údaje byly zpracovávány v programu Microsoft Excel, ve kterém byly vytvořeny také přiložené grafy a tabulky. Dále probíhalo také statistické zhodnocení dat již výše uvedenými metodami v programu Statistica, se kterým mi pomáhal RNDr. Jan Klaschka, Ph.D., toto hodnocení probíhalo od 5.3. 2019 do 14.3. 2019.

## 2.8 Výsledky

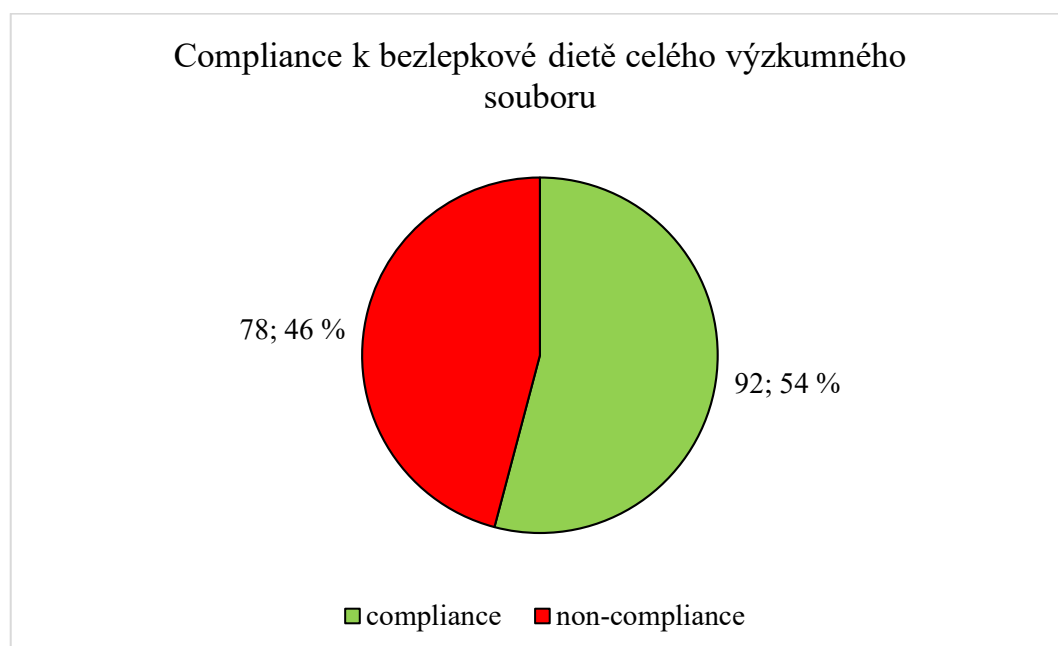
Cíle praktické části byly zvoleny dva. Prvním cílem bylo porovnat hladiny protilátek a tím compliance k bezlepkové dietě pacientů diagnostikovaných biopsií a non-biopsy postupem. Druhým cílem bylo porovnat somatické parametry (hmotnost, výšku a BMI) celého výzkumného souboru 170 celiaků s běžnou populací, zvláště skupinu compliantních a non-compliantních pacientů s běžnou populací a také tyto dvě skupiny navzájem. Dále jsou uvedeny výsledky, které jsou zároveň pro větší přehlednost znázorněny také ve formě grafů a tabulek.

### 2.8.1 Compliance k bezlepkové dietě u biopsy a non-biopsy pacientů

U všech 170 pacientů byly sledovány hladiny protilátek anti-TG2 a EMA ve třídě IgA, v případě deficitu celkového IgA ve třídě IgG, protože pak by mohly být protilátky ve třídě IgA falešně negativní. Podle hladin protilátek byli pacienti následně rozděleni na skupiny compliance a non-compliance. Do skupiny compliance byli zařazeni pacienti, kteří dosáhli negativity protilátek, která přetrvávala po celou dobu dispenzarizace na klinice. Do skupiny non-compliance byli zařazeni pacienti, u kterých pozitivita protilátek přetrvává, a pacienti, u kterých se po dosažení negativity protilátek objevila opět jejich pozitivita.

Z výzkumného souboru 170 celiaků bylo dle výše uvedených kritérií 92 pacientů (54 %) zařazeno do skupiny compliance a 78 pacientů (46 %) do skupiny non-compliance, což znázorňuje následující graf (Graf 3).

Graf 3: Compliance k bezlepkové dietě celého výzkumného souboru.



Sledovaní pacienti byli rozděleni podle metody diagnostiky celiakie na skupiny biopsy a non-biopsy. Ve výzkumném souboru 170 celiaků byla diagnóza celiakie stanovena biopsií u 69 pacientů (40,59 %) a non-biopsy postupem u 101 pacientů (59,41 %), což znázorňuje Graf 2.



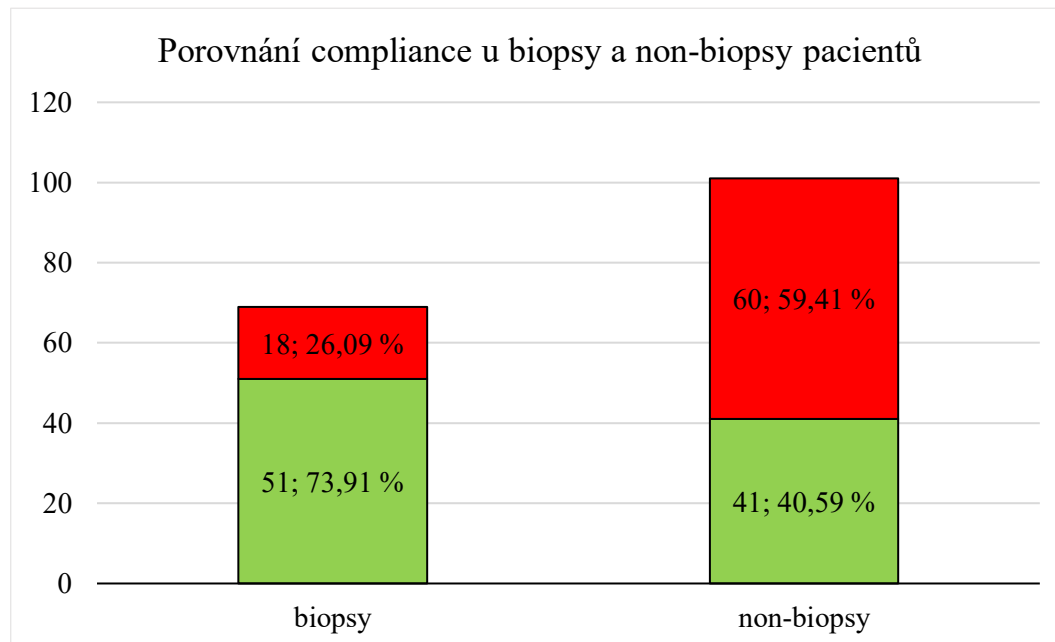
U biopsy pacientů (69 pacientů) bylo 51 pacientů (73,91 %) zařazeno do skupiny compliance a 18 pacientů (26,09 %) do skupiny non-compliance. U non-biopsy pacientů (101 pacientů) bylo 41 pacientů (40,59 %) zařazeno do skupiny compliance a 60 pacientů (59,41 %) do skupiny non-compliance, což znázorňuje Tabulka 3.

Tabulka 3: Compliance u biopsy a non-biopsy pacientů.

	<b>compliance</b>	<b>non-compliance</b>	<b>Celkem</b>
<b>biopsy</b>	51	18	69
	73,91 %	26,09 %	
<b>non-biopsy</b>	41	60	101
	40,59 %	59,41 %	
<b>Celkem</b>	92	78	170

Testem  $\chi$ -kvadrát vyšlo, že procento pacientů zařazených do skupiny non-compliance se u biopsy a non-biopsy pacientů výrazně liší a rozdíl je vysoce statisticky významný ( $p < 0,001$ ). Na následujícím grafu (Graf 4) je znázorněno rozdělení biopsy a non-biopsy pacientů do skupin compliance a non-compliance.

Graf 4: Porovnání compliance u biopsy a non-biopsy pacientů.



### 2.8.2 Porovnání somatických parametrů

Somatické parametry (tělesná hmotnost, výška a BMI) všech 170 pacientů byly pomocí programu Růst CZ převedeny na percentily a následně porovnávány v programu Statistica.

## Porovnání somatických parametrů celého výzkumného souboru s běžnou populací

V běžné populaci by percentily tělesné hmotnosti, výšky a BMI měly mít rovnoměrné rozložení v intervalu od 0. do 100. percentilu, průměrná hodnota by tedy měla být 50. percentil. Shoda v celém výzkumném souboru 170 celiaků s tímto rozložením byla testována jednovýběrovým KS-testem.

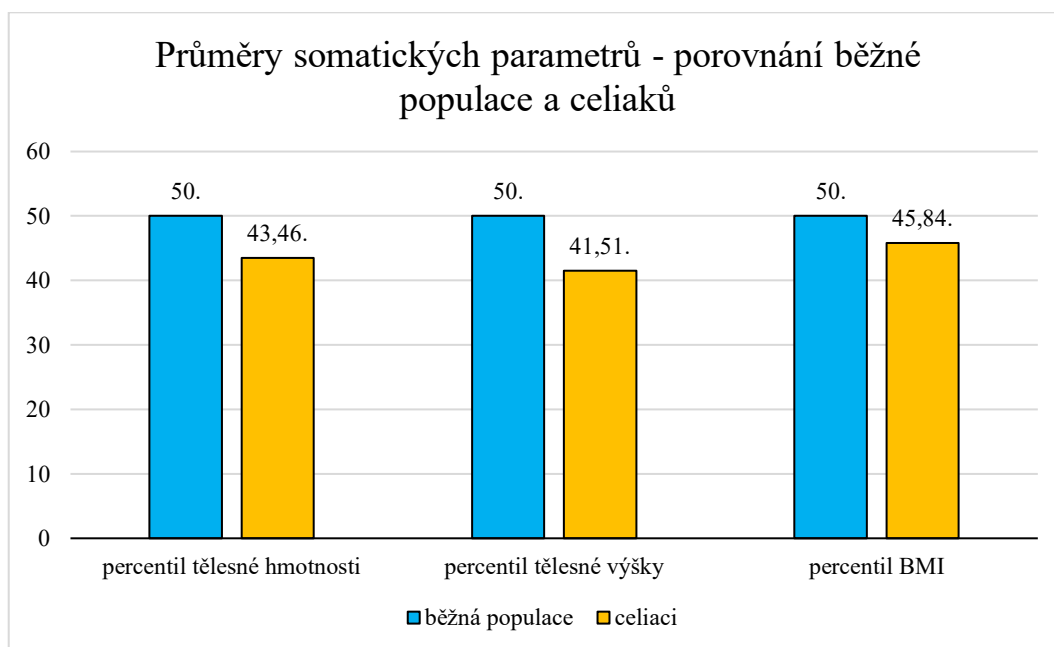
Rozložení percentilů tělesné hmotnosti v celém výzkumném souboru se od běžné populace liší vysoce statisticky významně ( $p = 0,004$ ). Průměrný percentil tělesné hmotnosti celého výzkumného souboru byl 43,46.

Rozložení percentilů tělesné výšky v celém výzkumném souboru se od běžné populace také liší vysoce statisticky významně ( $p = 0,002$ ). Průměrný percentil tělesné výšky celého výzkumného souboru byl 41,51.

Rozložení percentilů BMI v celém výzkumném souboru se od běžné populace liší statisticky nevýznamně ( $p = 0,142$ ). Průměrný percentil BMI celého výzkumného souboru byl 45,84.

Následující graf (Graf 5) znázorňuje porovnání průměrů percentilů tělesné hmotnosti, výšky a BMI běžné populace a celého výzkumného souboru 170 celiaků.

Graf 5: Průměry somatických parametrů - porovnání běžné populace a celiaků.



## Porovnání somatických parametrů zvláště compliantních a non-compliantních pacientů s běžnou populací

Shoda s rovnoměrným rozložením somatických percentilů v běžné populaci byla dále testována zvláště ve skupině compliance a non-compliance také jednovýběrovým KS-testem.

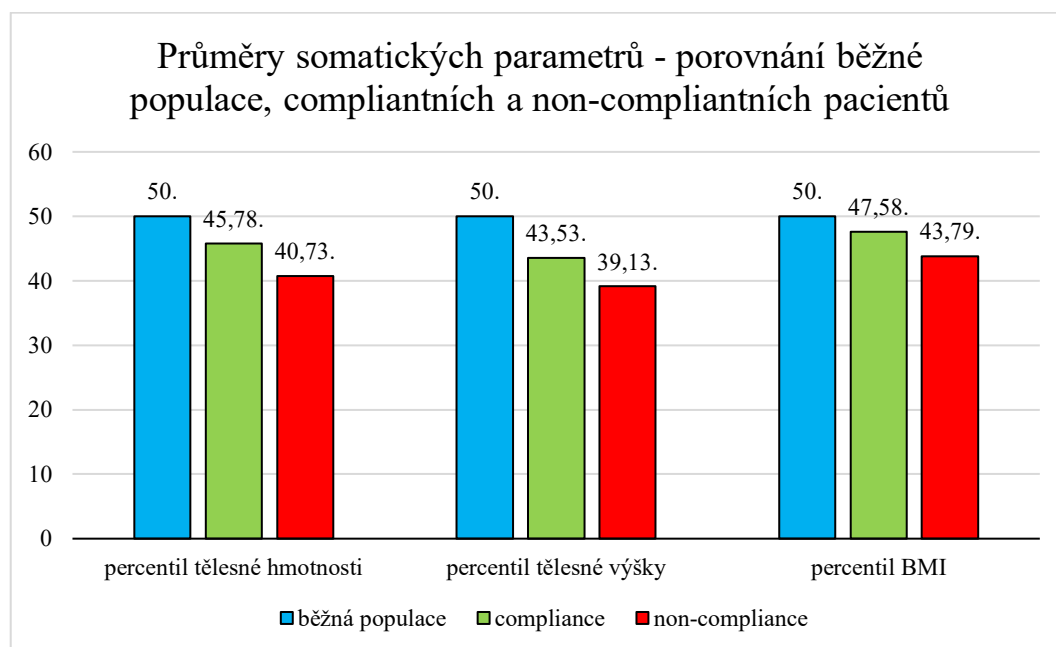
Rozložení percentilů tělesné hmotnosti u compliantních pacientů se od běžné populace liší statisticky nevýznamně ( $p = 0,302$ ), ale u non-compliantních pacientů se liší vysoce statisticky významně ( $p = 0,004$ ). Průměrný percentil tělesné hmotnosti u compliantních pacientů byl 45,78. a u non-compliantních pacientů 40,73.

Rozložení percentilů výšky se od běžné populace liší statisticky významně jak u compliantních pacientů ( $p = 0,018$ ), tak i u non-compliantních pacientů ( $p = 0,024$ ). Průměrný percentil tělesné výšky u compliantních pacientů byl 43,53. a u non-compliantních pacientů 39,13.

Rozložení percentilů BMI u compliantních pacientů se od běžné populace liší statisticky nevýznamně ( $p = 0,421$ ), ale u non-compliantních pacientů se liší statisticky vysoce statisticky významně ( $p < 0,001$ ). Průměrný percentil BMI u compliantních pacientů byl 47,58. a u non-compliantních pacientů 43,79.

Následující graf (Graf 6) znázorňuje porovnání průměrů percentilů tělesné hmotnosti, výšky a BMI běžné populace, compliantních a non-compliantních pacientů.

Graf 6: Průměry somatických parametrů - porovnání běžné populace, compliantních a non-compliantních pacientů.



### Vzájemné porovnání somatických parametrů compliantních a non-compliantních pacientů

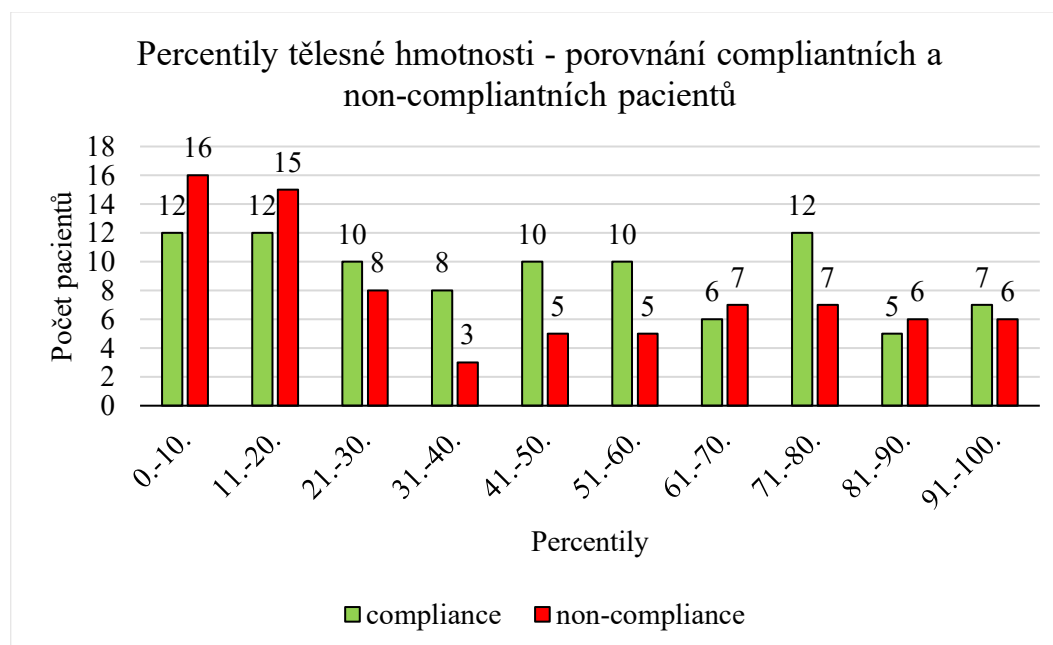
Vzájemné porovnání rozložení somatických parametrů u compliantních a non-compliantních pacientů dvouvýběrovým KS-testem vyšlo statisticky nevýznamně u všech tří parametrů, a to u parametru tělesné hmotnosti ( $p = 0,134$ ), u výšky ( $p = 0,466$ ) a u BMI ( $p = 0,126$ ). Následující tabulka (Tabulka 4) shrnuje průměrné percentily somatických parametrů, směrodatné odchylky (s), minimální a maximální percentily.

Tabulka 4: Porovnání somatických parametrů compliantních a non-compliantních pacientů.

		Průměr	s	Max	Min
compliance N = 92	hmotnost	45,78	29,05	100	0
	výška	43,53	32,1	99	0
	BMI	47,58	26,34	100	1
non-compliance N = 78	hmotnost	40,73	32,16	98	0
	výška	39,13	27,42	99	0
	BMI	43,79	30,16	99	0

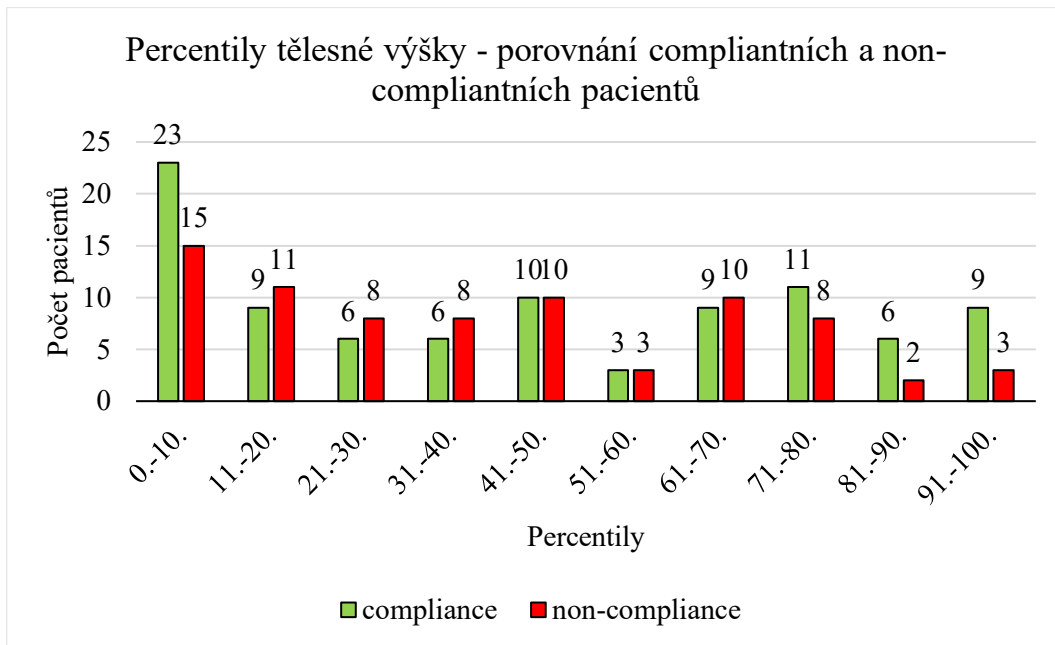
Graf 7 znázorňuje porovnání rozložení percentilů tělesné hmotnosti u compliantních a non-compliantních pacientů. Velmi nízkou tělesnou hmotnost (0.-3. percentil) mělo ze skupiny compliance (92 pacientů) 5 pacientů (5,43 %), ze skupiny non-compliance (78 pacientů) 9 pacientů (11,54 %). Velmi vysokou tělesnou hmotnost (97.-100. percentil) měli ze skupiny compliance 4 pacienti (4,35 %), ze skupiny non-compliance 1 pacient (1,28 %).

Graf 7: Percentily tělesné hmotnosti - porovnání compliantních a non-compliantních pacientů.



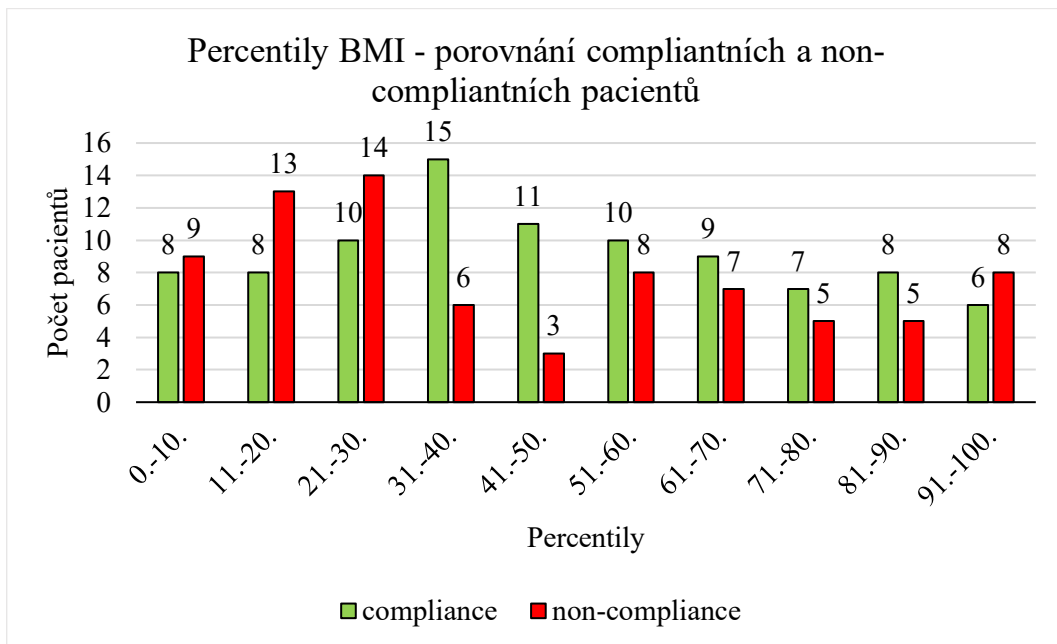
Graf 8 znázorňuje porovnání rozložení percentilů tělesné výšky u compliantních a non-compliantních pacientů. Velmi nízkou tělesnou výšku (0.-3. percentil) mělo ze skupiny compliance (92 pacientů) 10 pacientů (10,87 %), ze skupiny non-compliance (78 pacientů) 5 pacientů (6,41 %). Velmi vysokou tělesnou výšku (97.-100. percentil) měli ze skupiny compliance 3 pacienti (3,26 %), ze skupiny non-compliance 1 pacient (1,28 %).

Graf 8: Percentily tělesné výšky - porovnání compliantních a non-compliantních pacientů.



Graf 9 znázorňuje porovnání rozložení percentilů BMI u compliantních a non-compliantních pacientů. Velmi nízké BMI (0.-3. percentil) měli ze skupiny compliance (92 pacientů) 4 pacienti (4,35 %), ze skupiny non-compliance (78 pacientů) 5 pacientů (6,41 %). Velmi vysoké BMI měli ze skupiny compliance 2 pacienti (2,17 %), ze skupiny non-compliance 1 pacient (1,28 %).

Graf 9: Percentily BMI - porovnání compliantních a non-compliantních pacientů.



## 2.9 Diskuze

V rámci praktické části této bakalářské práce byla na základě stanovených hladin protilátek typických pro celiakii porovnávána compliance k bezlepkové dietě pacientů, u kterých byla celiakie diagnostikována pomocí střevní biopsie, a pacientů, u kterých byla diagnóza stanovena bez biopsie na základě vysokých hladin protilátek a genetického vyšetření. Následně byly porovnávány somatické parametry (percentily tělesné hmotnosti, výšky a BMI) zdravé populace, compliantních a non-compliantních pacientů.

### 2.9.1 Compliance k bezlepkové dietě u biopsy a non-biopsy pacientů

Dodržování bezlepkové diety (tzv. compliance) bylo u pacientů hodnoceno na základě sledování hladin protilátek anti-TG2 a EMA ve třídě IgA, v případě deficitu celkového IgA ve třídě IgG. Z celého výzkumného souboru 170 pacientů bylo 54 % pacientů compliantních a 46 % non-compliantních. Czaja-Bulsa a Bulsa (2018) uvádějí, že dle studií z různých zemí 30-75 % pacientů s celiakií nedodrží bezlepkovou dietu, v mnou sledovaném souboru to bylo 46 % pacientů. Tito autoři ve své studii porovnávali compliance k bezlepkové dietě u dětí a teenagerů v západním Pomořansku v letech 2006-2007 a 2016-2017. Na základě sledování protilátek anti-TG2 zjistili, že zatímco v období 2006-2007 nedodrží dietu 40 % pacientů, tak v období 2016-2017 to bylo jen 26 % pacientů. V mém výzkumném souboru byli zahrnuti jak pacienti, kteří byli na klinice sledováni v minulých letech a v současné době zde již sledováni nejsou, tak i pacienti, kteří jsou sledováni i v současnosti, možná proto je procento pacientů nedodržujících bezlepkovou dietu v porovnání s touto studií vyšší. Proto by dle mého názoru bylo zajímavé zrealizovat v České republice podobnou studii, jestli i v ČR je stejný trend zvyšování compliance.

Rimárová et al. (2018) zjišťovali pomocí anonymního dotazníku faktory, které ovlivňují adherenci k bezlepkové dietě. Tyto dotazníky byly vyplněny celkem 325 rodiči dětí ve věku 9-15 let s diagnostikovanou celiakií. Tyto dotazníky byly sbírány v letech 2012-2016 během letního tábora pro děti s bezlepkovou dietou. Autoři zjistili, že vyšší adherenci k bezlepkové dietě mají dívky, mladší děti ve věku 9-11 let než starší děti ve věku 12-15 let, děti s celiakií v rodinné anamnéze. Vyšší adherenci k dietě měly děti, jejichž rodiče měli vyšší stupeň vzdělání. Dle mého výzkumu adherenci k bezlepkové dietě významně ovlivňuje metoda diagnostiky. Ze skupiny pacientů s biopsií nedodrží dietu 26,09 % pacientů a ze skupiny bez biopsie 59,41 % pacientů, tento rozdíl je vysoce statisticky významný. Z toho vyplývá, že pacienti, kteří podstoupili invazivní diagnostický výkon, si více uvědomují závažnost onemocnění a díky tomu mají vyšší adherenci k bezlepkové dietě.

### 2.9.2 Porovnání somatických parametrů

Nejpádnejším důkazem, že nedodržování bezlepkové diety má negativní vliv na somatické parametry, by byl statisticky významný výsledek při porovnání somatických parametrů compliantních a non-compliantních pacientů. Rozdíl mezi těmito skupinami

však vyšel statisticky nevýznamně ve všech třech parametrech, tedy jak u tělesné hmotnosti ( $p = 0,134$ ), tělesné výšky ( $p = 0,466$ ), tak i u BMI ( $p = 0,126$ ).

Slabším důkazem, že nedodržování bezlepkové diety má negativní vliv na tělesnou hmotnost, je statisticky nevýznamný rozdíl ( $p = 0,302$ ) při porovnání percentilů tělesné hmotnosti běžné populace a compliantních pacientů, ale vysoce statisticky významný rozdíl ( $p < 0,001$ ) při porovnání běžné populace a non-compliantních pacientů. Také při porovnání celého výzkumného souboru 170 celiaků s běžnou populací vyšel rozdíl tělesné hmotnosti statisticky významně ( $p = 0,004$ ), což je způsobenou nižší hmotností zejména non-compliantních pacientů.

V případě parametru tělesné výšky se negativní vliv nedodržování diety nepodařilo prokázat ani přímým porovnáním compliantních a non-compliantních pacientů, při kterém rozdíl vyšel statisticky nevýznamně ( $p = 0,466$ ), ani nepřímo porovnáním zvláště těchto dvou skupin s běžnou populací, při kterém vyšel rozdíl oproti běžné populaci statisticky významně u compliantních pacientů ( $p = 0,018$ ) i u non-compliantních pacientů ( $p = 0,024$ ). Také při porovnání celého výzkumného souboru 170 celiaků s běžnou populací vyšel rozdíl tělesné výšky vysoce statisticky významně ( $p = 0,002$ ). U tělesné výšky je tedy evidentní negativní efekt samotného onemocnění, ale negativní efekt nedodržování diety prokázán nebyl.

U BMI je situace obdobná jako u parametru tělesné hmotnosti. Při vzájemném porovnání compliantních a non-compliantních pacientů vyšel rozdíl statisticky nevýznamně ( $p = 0,126$ ). Ale zatímco skupina compliantních pacientů se od běžné populace lišila statisticky nevýznamně ( $p = 0,421$ ), tak skupina non-compliantních pacientů vysoce statisticky významně ( $p < 0,001$ ). Ale při porovnání celého výzkumného souboru 170 celiaků s běžnou populací vyšel rozdíl BMI statisticky nevýznamně ( $p = 0,142$ ).

V mnou sledovaném souboru měli pacienti s celiakií významně nižší tělesnou hmotnost a výšku. Bardella et al. (2000) však při porovnávání somatických parametrů 71 dospělých pacientů s celiakií, kteří dodržovali bezlepkovou dietu a byli v klinické, biochemické a histologické remisi, se 142 zdravými kontrolami, zjistili u mužských pacientů nižší hmotnost, výšku i BMI a u pacientek nižší hmotnost a BMI než u zdravých jedinců. Dále jsem v mnou sledovaném souboru zjistila, že pacienti dodržující bezlepkovou dietu se hmotností a BMI přibližovali běžné populaci, zatímco výšku měli významně nižší. A pacienti nedodržující dietu měli oproti běžné populaci nižší tělesnou hmotnost, výšku i BMI.

Výsledky mého výzkumu mohou být zkresleny, protože compliance pacientů byla hodnocena na základě hladin protilátek, které by měly být negativní do 12 měsíců od zahájení bezlepkové diety. Ale i při negativitě protilátek může být střevní sliznice atrofovaná a pacienti mohou trpět malabsorpcí, která se může negativně projevit na somatických parametrech. Pacienti tedy mohli být zařazeni do skupiny compliance na základě negativity protilátek, ale vzhledem k tomu, že u nich nebyla provedena kontrolní

biopsie, nebylo možné zjistit, zda u nich došlo k úpravě střevní sliznice a vstřebávání živin. V dalším výzkumu by proto měli být do výzkumného souboru zařazeni pacienti v klinické, biochemické i histologické remisi s normální střevní propustností.

V dalším výzkumu bych mezi údaje sbírané ze zdravotnické dokumentace doplnila tělesnou hmotnost, výšku a BMI v době stanovení diagnózy celiakie, které bych převedla na percentilové hodnoty, tak by bylo možné porovnat dynamiku změn těchto parametrů u compliantních a non-compliantních pacientů.



## Závěr

V teoretické části své bakalářské práce jsem se v první kapitole věnovala definici lepku, což je bílkovina nacházející se v zrnech obilovin, tedy v pšenici, ječmenu, žitu a ovsu. Existuje celá skupina onemocnění souvisejících s lepkem, které jsem stručně charakterizovala v následující kapitole. V další části jsem se již detailněji zabývala celiakií, a to její historií, epidemiologií, patogenezi, klinickými formami, diagnostikou. Dále byla zpracována kapitola o bezlepkové dietě, která je jedinou léčbou tohoto onemocnění a vede k vymizení příznaků a celkově ke zlepšení stavu a také dodržováním diety je možné předcházet komplikacím neléčené celiakie.

V praktické části jsem zjistila, že pacienti, u kterých byla provedena biopsie, dodržují bezlepkovou dietu více než pacienti, u kterých byla diagnóza stanovena bez biopsie. Invazivní diagnostický výkon tedy vede k vyšší adherenci k bezlepkové dietě. Podle současných doporučení je však možné u jasně definované skupiny dětských pacientů stanovit diagnózu celiakie i bez biopsie, tito pacienti pak dietu častěji porušují. Proto je důležité při edukaci pacientů a v případě dětí i jejich rodičů vysvětlit význam bezlepkové diety. Pacienti jsou následně sledováni na gastroenterologii, kde jsou při pravidelných kontrolách sledované hladiny protilátek jako ukazatel dodržování diety. Pokud je opakovaně zjištěn kontakt s lepkem, je nutná reedukace pacienta ideálně s rozbořem jídelníčku nutričním terapeutem. Dále jsem zjistila, že pacienti nedodržující dietu měli oproti pacientům dodržujícím dietu nižší tělesnou hmotnost, výšku i BMI. Bezlepková dieta tak vede díky úpravě střevní sliznice a vstřebávání živin k lepšímu prospívání dětských pacientů.

## Seznam použitých zdrojů

- Ali, N. (2015). *Knihy pro celiaky: nové poznatky pro lékaře, nemocné a pacienty*. Hodkovičky: Pragma.
- Bardella, M. T., Fredella, C., Prampolini, L., Molteni, N., Giunta, A. M., & Bianchi, P. A. (2000). Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 72(4), 937–939. Dostupné z: <https://academic-oup-com.ezproxy.is.cuni.cz/ajcn/article/72/4/937/4729392>
- Bass, S., Bock, A., Gálity, P., & Mahr, S. (2013). *Celiakie: úspěšná léčba nesnášenlivosti lepku* (1. vydání). Praha: Vašut.
- Bittner, C., Grassau, B., Frenzel, K., & Baur, X. (2008). Identification of wheat gliadins as an allergen family related to baker's asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(3), 744-749. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.051. Dostupné z: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)01946-X/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)01946-X/pdf)
- Bureš, J. (2018). Historie celiakie. *Vnitřní Lékařství*, 64(6), 600-601. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2018-6/historie-celiakie-105521>
- Czaja-Bulsa, G., & Bulsa, M. (2017). What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients*, 9(1), 35. DOI:10.3390/nu9010035. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/1/35/htm>
- Czaja-Bulsa, G., & Bulsa, M. (2018). Adherence to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease. *Nutrients*, 10(10), 1424. DOI: 10.3390/nu10101424. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213886/>
- Dolinsek, J. (2013). *Snažší život s celiakií: Příručka pro zahájení bezlepkové diety* (2. vydání). Burgstall, Itálie: Athesia.
- Dupin, O. (2014). *Bez lepku a chutně!: Jak vařit z přirozeně bezlepkových potravin* (1. vydání). Praha: Synergie Publishing.
- Falt, P., Fojtík, P., & Šmajstrla, V. (2014). Celiakie - současný pohled na etiopatogenezi, diagnostiku a terapii. *Kardiologická revue - Interní medicína*, 16(3), 219-223. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2014-3/celiakie-soucasny-pohled-na-etiotogenezi-diagnostiku-a-terapii-49241>
- Frič, P. (2016). Celiakie - současnost a perspektiva. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, 2(3), 165-171. Praha: Mladá fronta.
- Frič, P., & Keil, R. (2011). Celiakie pro praxi. *Medicína pro praxi*, 8(9), 354-359. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2011/09/03.pdf>

- Frič, P., Zavoral, M., & Dvořáková, T. (2013). Choroby způsobené lepke. *Vnitřní lékařství*, **59**(5), 376-382. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2013-5/choroby-zpusobene-lepkem-40640>
- Frühauf, P. (2016). Celiakie. In: Sdružení celiaků ČR (Ed.). *Rukověť celiaka* (III. přepracované vydání, s. 4-8). Praha: Sdružení celiaků ČR, z. s.
- Frühauf, P., Bronský, J., Dědek, P., Nevoral, J., Kotalová, Sýkora, J., ... Zahradníček, L. (2016). Celiakie - doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. *Pediatric pro praxi*. 2016, **17**(3). Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2016/03/16.pdf>
- Frühauf, P., El-Lababidi, N., & Szitányi, P. (2018). Celiakie u dětí a dospívajících. *Časopis lékařů českých*, **157**(3), 117-121. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2018-3-3/celiakie-deti-a-dospivajicich-104892>
- Fuchs, M. (2016). Alergie na lepek, alergie na pšenici. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, **2**(3), 190-195. Praha: Mladá fronta.
- Hoffmanová, I. (2016). Syndrom neceliakální glutenové (pšeničné) senzitivity. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, **2**(3), 196-203. Praha: Mladá fronta.
- Hoffmanová, I., & Sánchez, D. (2015). Neceliakální glutenová senzitivita. *Vnitřní lékařství*, **62**(3), 219-227. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2015-3/neceliakalni-glutenova-senzitivita-51755>
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., ... Zimmer, K. P. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **54**(4), 572-573. DOI: 10.1097/01.mpg.0000413582.61110.4a. Dostupné z: [https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2012/01000/European\\_Society\\_for\\_Pediatric\\_Gastroenterology,.28.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology,.28.aspx)
- Hýsková, P. (2016). Bezlepková dieta z pohledu nutričního terapeuta. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, **2**(3), 209-214. Praha: Mladá fronta.
- Kohout, P. (2006). Diagnostika a léčba celiakie. *Interní medicína pro praxi*, **8**(7-8), 324-326. Dostupné z: <http://internimedica.cz/pdfs/int/2006/07/03.pdf>
- Kohout, P. (2012). Protilátky proti gliadinu objasní compliance u celiakie. *Medical Tribune*. **8**(20). Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/28186-protilatky-proti-gliadinu-objasni-compliance-u-celiakie>

Kohout, P. (2016). Bezlepková dieta u sportovců a zdravé populace. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, 2(3), 205-208. Praha: Mladá fronta.

Kohout, P. (2016). Léčba celiakie a její perspektivy. In: Vitoušová, E. (Ed.) *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, 2(3), 185-189. Praha: Mladá fronta.

Kohout, P., & Pavlíčková, J. (2010). *Otázky kolem celiakie: Víte si rady s bezlepkovou dietou?*. (1. přepracované vydání). Praha: Forsapi.

Latta, J. (2012). Celiakie - od screeningu k diagnóze. *Interní medicína pro praxi*, 14(5), 221-223. Dostupné z: <https://www.internimedcina.cz/pdfs/int/2012/05/09.pdf>

Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMilan, S., ...the members of the Coeliac EU Cluster, Epidemiology. (2010). The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Annals of Medicine*, 42(8), 587-595. DOI: 10.3109/07853890.2010.505931. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2010.505931>

Nevoral, J. (2016). Celiakie u dětí. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, 2(3), 172-184. Praha: Mladá fronta.

Penagini, F., Dillo, D., Meneghin, F., Mameli, Ch., Fabiano, V., & Zuccotti, G. V. (2013). Gluten-Free Diet in Children: An Approach to a Nutritionally Adequate and Balanced Diet. *Nutrients*, 5(11), 4553-4565. DOI:10.3390/nu5114553. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/11/4553/htm>

*Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 828/2014 o požadavcích na poskytování informací o nepřítomnosti či sníženém obsahu lepku v potravinách spotřebitelům.* (2014). Úřední věstník Evropské unie. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0828&from=CS>

Příbylová, P. (2012). Bezlepková dieta pro praxi. *Medicína pro praxi*, 9(2), 78-81. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/02/10.pdf>

Rimárová, K., Dorko, E., Diabelková, J., Sulínová, Z., Makovický, P., Baková, J., ... Jenča, J. (2018). Compliance with gluten-free diet in a selected group of celiac children in the Slovak republic. *Central European journal of Public Health*, 26 Suppl., 19-24. DOI: 10.21101/cejph.a5369. Dostupné z: <https://cejph.szu.cz/pdfs/cjp/2018/88/03.pdf>

Sánchez, D. (2016). Epidemiologie celiakie ve světě. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, 2(3), 150-154. Praha: Mladá fronta.

- Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green P. H. R., Hadjivassiliou, M., ... Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, **10**(13). DOI: 10.1186/1741-7015-10-13. Dostupné z: <https://bmcmecicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-13>
- Sdružení celiaků ČR (2016). *Rukověť celiaka* (III. přepracované vydání). Praha: Sdružení celiaků ČR.
- Scherf, K. A., Koehler, P., & Wieser, H. (2016). Gluten and wheat sensitivities – An overview. *Journal of Cereal Science*, **67**, 2-11. DOI: 10.1016/j.jcs.2015.07.008. Dostupné z: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0733521015300394?via%3Dihub>
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., ... Makharia, G. K. (2018). Global prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**(6), 823-836. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037. Dostupné z: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(17\)30783-8/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(17)30783-8/fulltext)
- Slavčev, A. (2016). Genetika celiakie. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, **2**(3), 155-158. Praha: Mladá fronta.
- Společnost pro bezlepkovou dietu. (2015). *Celiakie: nemoc chameleon: bezlepková dieta: jde to i bez lepku!* (Aktualizované vydání). Praha: Společnost pro bezlepkovou dietu.
- Tovoli, F., Masi, Ch., Guidetti, E., Negrini, G., Paterini, P., & Bolondi, L. (2015). Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World Journal of Clinical Cases*, **3**(3), 275-284. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i3.275. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360499/>
- Tučková, L., & Kverka, M. (2016). Patogeneze celiakie. In: Vitoušová, E. (Ed.). *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie: Odborný časopis pro lékaře: Lepek a onemocnění s ním související*, **2**(3), 159-164. Praha: Mladá fronta.
- Vinagre-Aragon, A., Zis, P., Grunewald, R. A., & Hadjivassililiou, M. (2018). *Movement Disorders Related to Gluten Sensitivity: A systematic Review. Nutrients*, **10**(8), 1034. DOI: 10.3390/nu10081034. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/8/1034/htm>
- Vlčková, E. (2015). Glutenová neuropatie. *Neurologie pro praxi*, **16**(6), 352-357. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2015/06/09.pdf>

Werkstetter, K. J., Korponay-Szabó, I. R., Popp, A., Villanacci, V., Salemme, M., Heilig, G., ... Koletzko, K. (2017). Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*, **153**(4), 924-935. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.002. Dostupné z: [https://www.sciencedirect-com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0016508517357360](https://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0016508517357360)

Zlatohlávek, L. a kolektiv. (2016). *Klinická dietologie a výživa* (1. vydání). Praha: Current Media.

# Přílohy

## Příloha 1 – Stanovisko EK VFN k provedení individuálního výzkumu

Etická komise  
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze  
ETHICS COMMITTEE  
of the General University Hospital, Prague

Na Bojišti 1  
128 08 Praha 2  
tel.: 224964131  
e-mail: eticka.komise@vfn.cz

Vážená paní  
Anna Číhová  
Na Příčce 462/19  
142 00 Praha 4

15.11.2018  
č.j.: 1886/18 S-IV

Etická komise VFN projednala na svém zasedání 15.11.2018 Vámi předložený individuální výzkum č.j. 1886/18 S-IV – bakalářskou práci

**Název studie/Title of CT:** Celiakie v dětském věku a adherence k bezlepkové dietě

**Žadatel/Applicant:** Anna Číhová, Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 2, 121 02 Praha 2

**Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/ Time schedule for submission of the written Annual Report:**  1x ročně/Once a year  Jiná lhůta/Other  
**Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska /Reimbursement of costs related to assessment of the EC:**  Ano/Yes  Ne, důvod/No, reasons: Nesponzorovaný projekt

**Datum doručení žádosti / Date of submission of the Application Form:** 26.10.2018

**Datum jednání EK+čas/Date and time of Ethics Committee's session:** 15.11.2018 (15,30 – 18,15 hod.)

**Seznam míst hodnocení** s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled

Místo hodnocení / Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
Anna Číhová, Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 2, 121 02 Praha 2	<input checked="" type="checkbox"/>	EK při VFN, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

**Seznam hodnocených dokumentů / List of all submitted documents:**

Název dokumentu, verze, datum Document title, version, date	Schváleno /Approved		Na vědomí / Taken into account	
	ANO Yes	NE No	ANO Yes	NE No
Žádost o vyjádření etické komise ze dne 24.10.2018 včetně popisu projektu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zkrácený formulář EK VFN k neintervenční dotazníkové studii ze dne 26.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Žádost o dotazníkovou akci, 25.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Čestné prohlášení s podpisem přednosty ze dne 24.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Životopis hlavní zkoušející: Anna Číhová, 24.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Stanovisko etické komise:

EK vydává / EC issues

- Souhlasné stanovisko/Favourable opinion  
 Nesouhlasné stanovisko/Unfavourable opinion

EK VFN vydává **souhlasné** stanovisko k provedení individuálního výzkumu – bakalářské práce na Klinice dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze.

Etická komise  
Všeobecná fakultní nemocnice  
v Praze  
Na Bojišti 1  
128 08 Praha 2

Podpis předsedy EK / Signature of Chairperson

MUDr. Josef ŠEDIVÝ, CSc.

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
MUDr. Josef Šedivý, CSc.	M/M	Clinical Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice-chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Milada Džupinková, MBA	Ž/F	Lawyer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ing. Antonín Grošpic, CSc.	M/M	Engineer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Hana Honová	M/M	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Anna Jedličková	Ž/F	Microbiologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Kolář	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc., MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.	M/M	Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová Mgr. ThLic. of Theologie	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Kateřina Rusinová, MgA., Ph.D.	Ž/F	Anesthesiologist -Intensive Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Sárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Marcela Trojánková	Ž/F	Privat Nephrologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatrist – Adolescent Med	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

pozn.: \*Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy. Poslední sloupec udává, zda členové EK byli přítomni hlasování, ale nikoli jak hlasovali ve věci./The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with GCP and valid legal regulations. EC members personally presented the voting procedure (and NOT their individual voting result to or against the cause) are indicated in the last column:

Ano/Yes Ne/No

Komentář/Comments:

Datum/Date: 15.11.2018

Podpis předsedy EK nebo zástupce  
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson

MUDr. Josef ŠEDIVÝ, CSc.

Etická komise  
Všeobecná fakultní nemocnice  
v Praze  
Na Bojišti 1  
128 08 Praha 2



## **Příloha 2 – Seznamy obrázků, grafů a tabulek**

### **Seznam obrázků**

Obrázek 1: Choroby vyvolané lepkem. ....	13
Obrázek 2: Diagnostický algoritmus celiakie. ....	24

### **Seznam grafů**

Graf 1: Zastoupení podle pohlaví. ....	30
Graf 2: Zastoupení podle metody diagnostiky. ....	30
Graf 3: Compliance k bezlepkové dietě celého výzkumného souboru. ....	32
Graf 4: Porovnání compliance u biopsy a non-biopsy pacientů. ....	33
Graf 5: Průměry somatických parametrů - porovnání běžné populace a celiaků. ....	34
Graf 6: Průměry somatických parametrů - porovnání běžné populace, compliantních a non-compliantních pacientů. ....	35
Graf 7: Percentily tělesné hmotnosti - porovnání compliantních a non-compliantních pacientů. ....	36
Graf 8: Percentily tělesné výšky - porovnání compliantních a non-compliantních pacientů. ....	37
Graf 9: Percentily BMI - porovnání compliantních a non-compliantních pacientů. ....	37

### **Seznam tabulek**

Tabulka 1: Klinické formy celiakie. ....	18
Tabulka 2: Klasifikace změn sliznice. ....	23
Tabulka 3: Compliance u biopsy a non-biopsy pacientů. ....	33
Tabulka 4: Porovnání somatických parametrů compliantních a non-compliantních pacientů. ....	36

## Protokol o úplnosti náležitostí bakalářské práce

Anna Čihová

Celiakie v dětském věku a adherence k bezlepkové dietě

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Prohlašuji, že jsem odevzdal (a) vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

**Opatřením rektora č. 6/2010** (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

**Opatřením rektora č. 8/2011** (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

**Opatřením děkana č. 10/2010** (dostupné z [http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10\\_10.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf))

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložil (a) plný **text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ
- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupoval (a) podle návodu dostupného z [http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod\\_vkladani\\_prace.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf).

Nahrané soubory jsem následně zkontroloval (a).

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě v příloze obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - [http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10\\_10\\_pril1.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf)

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí - [http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10\\_10\\_pril6.pdf](http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf)

Datum: 29.4.2019

Podpis studenta

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem:

