

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Nutriční specialista



Bc. Pavla Dolanská

Význam mikronutrientů u pacientů s celiakií
Importance of micronutrients in patients with celiac disease

Diplomová práce

Vedoucí práce: MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.

Praha, 2021

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, 26. 4. 2021.

PAVLA DOLANSKÁ

.....

Podpis

Poděkování:

Srdečně děkuji vedoucí mé diplomové práce MUDr. Zuzaně Humlové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, trpělivost, čas a cenné rady při psaní této závěrečné práce. Dále děkuji RNDr. Janu Klaschkovi, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat pro praktickou část této práce a v neposlední řadě děkuji svým blízkým za neutuchající podporu po celou dobu mého studia.

Identifikační záznam:

DOLANSKÁ, Pavla. *Význam mikronutrientů u pacientů s celiakií [Importance of micronutrients in patients with celiac disease]*. Praha, 2021. 74 s., 1 příl. Diplomová práce (Mgr.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN v Praze. Vedoucí práce Humlová, Zuzana

ABSTRAKT

Tato diplomová práce se zabývá problematikou celiakie se zaměřením na význam mikronutrientů v rámci její léčby a jejího klinického sledování. Práce je rozdělena do dvou hlavních částí, teoretické a praktické.

Teoretická část je dále rozdělena do dvou hlavních kapitol. První z nich se zabývá celiakií jako takovou. Její historií, epidemiologií, patogenezi, klinickými formami, jejími příznaky, diagnostikou i komplikacemi. Probrány jsou i postupy pro klinické sledování pacientů s celiakií. V neposlední řadě jsou rozebrány bílkoviny obilovin se zaměřením na lepek a jeho význam v patogenezi celiakie.

Druhá kapitola popisuje princip bezlepkové diety, jakožto jediné dostupné léčby celiakie. Dále úskalí bezlepkového režimu a možné nutriční dysbalance spojené s bezlepkovou dietou. Probrána je i problematika lepku v potravinách jak z hlediska legislativy, tak z hlediska výběru vhodných potravin. Zmíněny jsou i možnosti suplementace mikronutrientů u celiaků a další zkoumané možnosti léčby celiakie mimo bezlepkovou dietu.

Praktická část této diplomové práce má dva hlavní cíle. Prvním cílem je charakterizovat skupinu dospělých celiaků. Získat informace o jejich průměrném BMI, o průměrném věku v době stanovení diagnózy celiakie a o četnosti výskytu celiakie v rámci jednotlivých pohlaví.

Druhým cílem je zmapovat trendy v provádění vyšetření vybraných laboratorních ukazatelů u dospělých celiaků se zaměřením na mikronutrienty. Zjistit, která vyšetření jsou prováděna po vyslovení diagnózy celiakie, porovnat získané laboratorní hodnoty před zavedením bezlepkové diety s referenčními hodnotami pro dané laboratorní ukazatele a u vybraných laboratorních ukazatelů porovnat změny jejich hladin před a po nasazení bezlepkové diety.

Z první části výzkumu vyplývá, že celiakie převažuje u žen, většinou pacientů byla celiakie diagnostikována mezi 25. a 40. rokem života a jejich průměrné BMI je nižší než průměrné BMI běžné populace.

Druhá část výzkumu zaměřená na vyšetření vybraných laboratorních ukazatelů poukazuje na fakt, že vyšetření hladin mikronutrientů nejsou v dostatečné míře prováděna, a to jak u nově diagnostikovaných celiaků, tak u dlouhodobě sledovaných celiaků. Při porovnávání hladin vybraných laboratorních ukazatelů v období stanovení diagnózy celiakie s referenčními hodnotami se ukázalo, že u 25 % pacientů se objevuje snížená hladina hemoglobinu a u 31 % deficit železa. Pro hodnocení hladiny vitamínu D, B12 a kyseliny listové bylo dostupné jen velmi omezené množství dat. Vzhledem k významnosti a často přetrvávajícímu deficitu těchto mikronutrientů, je do budoucna nutné klást důraz na jejich sledování. Data pro poslední část výzkumu, která byla zaměřená na rozdíly mezi hladinami vybraných laboratorních ukazatelů před a po zavedení bezlepkové diety, byla dostupná pouze u hladin hemoglobinu, železa a vápníku. K nárůstu hladin železa a vápníku došlo u velké většiny výzkumného souboru. U hladiny hemoglobinu došlo z velké části k jeho poklesu, i tak ale výsledná průměrná hodnota hemoglobinu po zavedení bezlepkové diety převyšovala průměrnou hodnotu hemoglobinu před jejím zavedením.

Klíčová slova: celiakie, bezlepková dieta, mikronutrienty

ABSTRACT

This diploma thesis deals with the issue of celiac disease with a focus on the importance of micronutrients in treatment and clinical monitoring of patients with celiac disease. The thesis is divided into two parts, theoretical and practical.

The theoretical part is divided into two chapters. The first chapter deals with celiac disease in general – history, epidemiology, pathogenesis, clinical classification, clinical manifestations, diagnostics and complications of celiac disease. Procedures for clinical monitoring of patients with celiac disease are also discussed. Last but not least, cereal proteins are analysed with a focus on gluten and its importance in the pathogenesis of celiac disease.

The second chapter describes gluten-free diet as the only available possibility how to treat celiac disease. Furthermore, the pitfalls of the gluten-free diet and its possible nutritional imbalances associated with a gluten-free diet. The issue of gluten-free products is discussed, both in terms of legislation and in terms of selecting suitable foods. The possibilities of supplementation of micronutrients in celiac and other investigated possibilities of treatment of celiac disease outside the gluten-free diet are also mentioned.

The practical part of this diploma thesis has two main goals. The first goal is to characterize a group of adult patients with celiac disease. Obtain information about their gender, average BMI, average age at the time of newly diagnosed celiac disease.

The second goal is to map trends in the performance of examinations of specific laboratory indicators in adult with celiac disease with a focus on micronutrients. To determine which examinations are performed at newly diagnosed patients with celiac disease, to compare the obtained laboratory values before the introduction of a gluten-free diet with the reference values for the specific laboratory indicators and to compare changes in their levels for selected laboratory indicators before and after the introduction of gluten-free diet.

The first part of the research shows that celiac disease predominates in women, most patients were diagnosed with celiac disease between the ages of 25 and 40, and their average BMI is lower than the average BMI of the general population.

The second part of the research focused on the examination of specific laboratory indicators pointed to the fact that examinations of micronutrient levels are not sufficiently performed, both in newly diagnosed patients with celiac disease and in long-term monitored patients with celiac disease. When comparing the levels of specific laboratory indicators in the period of newly diagnosed celiac disease with reference values, it was shown that 25% of patients had low level of haemoglobin and 31% of patients had iron deficiency. Only very limited data were available to evaluate the levels of vitamin D, B12 and folic acid. Due to the significance and often persistent deficit of these micronutrients, it is necessary to emphasize their monitoring in the future. Data for the last part of the study, which focused on the differences between the levels of specific laboratory indicators before and after the introduction of gluten-free diet, were available only for haemoglobin, iron and calcium levels. Iron and calcium levels increased in the majority of the examined patients. The level of haemoglobin decreased in the majority of the examined patients, but even so, the resulting average value of haemoglobin after the introduction to gluten-free diet exceeded the average value of haemoglobin before the introduction to gluten-free diet.

Keywords: celiac disease, gluten free diet, micronutrients

ÚVOD	9
TEORETICKÁ ČÁST	10
1. CELIAKIE	10
1.1. CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ	10
1.2. HISTORIE ONEMOCNĚNÍ	10
1.3. EPIDEMIOLOGIE CELIAKIE	11
1.4. OBILNINY	12
1.4.1. <i>Obiloviny a jejich bílkoviny</i>	12
1.4.2. <i>Lepek</i>	13
1.5. PATOGENEZE CELIAKIE	14
1.5.1. <i>Lepek a celiakie</i>	14
1.5.2. <i>Genetické a imunitní faktory</i>	15
1.6. KLINICKÉ FORMY CELIAKIE	17
1.7. KLINICKÝ OBRAZ	19
1.7.1. <i>Klinický obraz v dětství</i>	19
1.7.2. <i>Klinický obraz v dospělosti</i>	20
1.8. DIAGNOSTIKA CELIAKIE	21
1.8.1. <i>Sérologický průkaz specifických celiakálních autoprotilátek</i>	22
1.8.2. <i>Biopsie a histologický nález</i>	24
1.8.3. <i>Genetické vyšetření</i>	25
1.8.4. <i>Expoziční test lepkem</i>	26
1.8.5. <i>Diferenciální diagnostika</i>	27
1.8.5.1. <i>Neceliakální glutenová senzitivita</i>	27
1.8.5.2. <i>Běžná variabilní imunodeficience</i>	27
1.8.5.3. <i>Alergie na lepek</i>	28
1.9. KOMPLIKACE CELIAKIE	28
1.9.1. <i>Non-responzivní celiakie</i>	29
1.9.2. <i>Refrakterní celiakie</i>	29
1.9.3. <i>Maligní komplikace celiakie</i>	30
1.9.4. <i>Ulcerózní jejunoeitida</i>	31
1.9.5. <i>Hyposplenismus</i>	31
1.9.6. <i>Komplikace spojené s deficitem mikronutrientů</i>	32
1.9.7. <i>Jaterní komplikace</i>	33
1.10. KLINICKÉ SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S CELIAKÍÍ	34
2. TERAPIE CELIAKIE	34
2.1. BEZLEPKOVÁ DIETA A BEZLEPKOVÝ REŽIM	34
2.1.1. <i>Princip bezlepkové diety</i>	35
2.1.2. <i>Úskalí bezlepkového režimu</i>	35
2.1.3. <i>Možné nutriční dysbalance při bezlepkové dietě</i>	36
2.2. LEPEK V POTRAVINÁCH	37
2.2.1. <i>Legislativa – označování bezlepkových potravin</i>	37
2.2.2. <i>Výběr potravin</i>	38
2.2.3. <i>Oves v bezlepkové dietě</i>	39
2.3. SUPLEMETACE MIKRONUTRIENTŮ U CELIAKŮ	40
2.4. DALŠÍ POTENCIÁLNÍ ZPŮSOBY LÉČBY CELIAKIE	41
PRAKTICKÁ ČÁST	43
3. ÚVOD	43
4. CÍL PRAKTICKÉ ČÁSTI	43
5. METODA SBĚRU A ZPRACOVÁNÍ DAT	43
6. CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU	44
7. VÝSLEDKY VÝZKUMU	45

7.1.	CHARAKTERISTIKA DOSPĚLÉHO CELIAKA	46
7.2.	VYŠETŘENÍ VYBRANÝCH LABORATORNÍCH UKAZATELŮ	48
7.2.1.	<i>Prováděná vyšetření.....</i>	48
7.2.1.	<i>Porovnání laboratorních hodnot s referenčními hodnotami.....</i>	49
7.2.2.	<i>Porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD.....</i>	50
8.	DISKUZE	57
8.1.	CHARAKTERISTIKA DOSPĚLÉHO CELIAKA	57
8.2.	VYŠETŘENÍ VYBRANÝCH LABORATORNÍCH UKAZATELŮ	57
8.2.1.	<i>Prováděná vyšetření.....</i>	57
8.2.2.	<i>Porovnání laboratorních hodnot s referenčními hodnotami.....</i>	58
8.2.3.	<i>Porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD.....</i>	58
9.	ZÁVĚR.....	60
	SEZNAM ZKRATEK	62
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	64
	OBRÁZKY	69
	TABULKY.....	69
	SEZNAM GRAFŮ	70
	SEZNAM TABULEK	70
	SEZNAM OBRÁZKŮ	71
	SEZNAM PŘÍLOH	71
	PŘÍLOHY	72

Úvod

Celiakie je časté imunitně zprostředkované celoživotní onemocnění vyvolané abnormální imunitní odpovědí na lepek (gluten) u geneticky disponovaných jedinců. Důsledkem jsou morfologické, imunitní a funkční změny tenkého střeva. S tímto souvisí i poruchy slizniční a systémové imunity a zvýšená intestinální permeabilita, což vede nejen ke klasickým intestinálním projevům celiakie, ale i k řadě extraintestinálních projevů, mezi které patří i komplikace plynoucí z deficitu vybraných mikronutrientů. Globální prevalence celiakie se pohybuje okolo 1,4 % a rozvinout se může v kterémkoliv věku od prvního kontaktu s lepkem, nejčastěji mezi 10. a 40. rokem života, postihuje obě pohlaví, častěji však ženy. Jediným možným způsobem léčby celiakie je v současné striktní bezlepková dieta.

Teoretická část této diplomové práce bude rozdělena do dvou hlavních kapitol. První kapitola se bude zabývat celiakií jako takovou. Probrána bude její historie, etiologie, patogeneze, klinické formy, její příznaky, diagnostika i komplikace a v neposlední řadě i doporučené postupy pro klinické sledování pacientů s celiakií. Probrány budou také bílkoviny obilnin se zaměřením na lepek a jeho roli v patogenezi celiakie.

Druhá kapitola teoretické části bude zaměřena na terapii celiakie, především pak na bezlepkovou dietu jakožto v současné době jedinou možnou léčbu celiakie. Bude vysvětlen princip bezlepkového režimu, jeho úskalí a možné nutriční dysbalance, jež se mohou v souvislosti bezlepkovou dietou vyskytnout. Dále bude probrán lepek v potravinách z hlediska legislativy i problematiky výběru vhodných potravin. Probrány budou i možnosti suplementace mikronutrientů u celiaků a zmíněny budou i další zkoumané možnosti léčby celiakie mimo bezlepkovou dietu.

Praktická část této diplomové práce bude založena na anonymním retrospektivním sběru dat z elektronické lékařské dokumentace. Výzkum bude zaměřen na dospělé pacienty s celiakií, kterým bylo toto onemocnění diagnostikováno později než v mladším školním věku, a kteří pravidelně navštěvují lékaře v souvislosti se svým onemocněním. Pro tuto část budou určeny dva hlavní cíle. Prvním cílem bude charakterizovat skupinu dospělých celiaků. Získat informace o průměrném BMI zkoumaných celiaků, o průměrném věku v době stanovení diagnózy celiakie a o četnosti výskytu celiakie v rámci jednotlivých pohlaví. Získaná charakteristika bude následně porovnána s charakteristikami dospělých celiaků, jež jsou dostupné v současné literatuře.

Druhým cílem praktické části této diplomové práce bude zmapovat trendy v provádění vyšetření sérové hladiny vybraných laboratorních ukazatelů u dospělých celiaků se zaměřením na mikronutrienty. Bude zjišťováno, která vyšetření jsou prováděna po vyslovení diagnózy celiakie, zda se shodují s doporučeními vydanými ESsCD, a která další vyšetření jsou prováděna nad rámec těchto doporučení. Dále bude provedeno porovnání získaných laboratorních hodnot před zavedením bezlepkové diety s referenčními hodnotami pro dané laboratorní ukazatele. Na základě těchto dat budou identifikovány mikronutrienty s rizikem deficitu. Na závěr bude zjištěno, zda jsou vybraná vyšetření pravidelně opakována a lze tak posoudit vliv nasazení bezlepkové diety na změny hladin těchto laboratorních ukazatelů.

Teoretická část

1. Celiakie

1.1. Charakteristika onemocnění

Celiakie neboli glutensenzitivní enteropatie je imunitně zprostředkované systémové onemocnění, vyvolané konzumací glutenu a jemu příbuzných prolaminů (Nevoral, 2020). Tato autoimunitní reakce vede k tvorbě protilátek proti strukturám vlastního střeva. Na sliznici tenkého střeva dochází k charakteristickým změnám, ke kterým patří atrofie klků, jejich zánětlivá infiltrace a hypertrofie krypt. V důsledku toho dochází nejen k poruše vstřebávání živin, ale i ke zvýšené střevní propustnosti (Křížová, 2019). Příznaky celiakie jsou velmi variabilní. Poškození tenkého střeva je však patrné i u asymptomatických jedinců, u kterých je jinak diagnóza celiakie stanovena až na podkladě laboratorních vyšetření, kde se prokáže například anémie (Frühauf, 2016).

Celiakie se projevuje u geneticky predisponovaných jedinců a postihuje děti i dospělé (Nevoral, 2013). Může se vyskytnout v kterémkoliv období života od prvního kontaktu s lepem. Typicky se vyskytuje mezi 10. a 40. rokem života. Postihuje obě pohlaví, častěji však ženy (Frühauf, 2016). V současné době se globální prevalence celiakie pohybuje okolo 1,4 % (Hoffmanová, 2019).

1.2. Historie onemocnění

Podmínkou vzniku celiakie byly civilizační změny, ke kterým došlo přibližně v 10. – 8. století před naším letopočtem. Tato doba byla charakterizována tzv. neolitickou (zemědělskou) revolucí. Ta vedla ke změně životního stylu lidí. Zásadní bylo opuštění stěhovavého lovecko-sběračského způsobu života a přechod na usedlý život spojený s pěstováním obilnin a dalších plodin. Došlo proto ke změně diety, ve které se začala objevovat pšenice a jí příbuzné obiloviny. Objevil se tak nový potravinový antigen, gluten, který se stal problematickým pro geneticky predisponované jedince. Tito jedinci často neprosplivali a umírali v dětském či mladém věku (Hoffmanová, 2019).

První doložený popis celiakie pochází od starořeckého lékaře Aretaeuse z Kappadokie. Ten popsal nemoc podobající se celiakii již ve 2. století našeho letopočtu. Nazval ji „koiliakos“ a popisoval pacienty velmi slabé, unavené a bledé, kteří trpěli nadýmáním a průjmami (Freeman, 2013).

Průkopníkem novodobého popisu celiakie byl anglický pediatr Samuel Gee. Ten v roce 1888 celiakii popisoval jako chronické průjmové onemocnění s indigescí a steatoreou a byl přesvědčen, že léčbou musí být dieta. Dokonce zaznamenal, že by mělo být povoleno jen malé množství jídla z mouky (Hoffmanová, 2019).

Dalším zastáncem léčby celiakie pomocí diet byl americký doktor Sidney Hass, který v roce 1924 přišel s banánovou dietou a švýcarský pediatr Guido Fanconi, který v roce 1928 prosazoval dietu založenou na ovoci, ovocných šťávách a syrové zelenině (Bureš, 2018).

Až ve 40. letech 20. století objasnil nizozemský pediatr Willem Karl Dicke a jeho tým, že spouštěčem celiakie je „pšeničný faktor“, gluten. Dicke se stal autorem konceptu bezlepkové diety, která se nakonec stala účinnou léčbou celiakie, i když byla tato teorie řadu let odmítána (Bureš, 2018).

Dalším významným pokrokem pro pochopení celiakie a její diagnostiky bylo spojení celiakie s charakteristickými histologickými změnami. Pro celiakii charakteristickou vilózní atrofií střeva popsal v roce 1954 John Wylmer Paulley.

Koncem 20. století byl také identifikován genetický podklad pro riziko vzniku celiakie. Skupina kolem norského imunologa Ludviga Sollida objevila dvě rizikové verze HLA genu, které byly později označeny HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Koncem 90. let byl také popsán autoimunitní charakter onemocnění a došlo k následnému zavedení vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze 2. typu (tTG2) (Hoffmanová, 2019).

1.3. Epidemiologie celiakie

Celiakie je celosvětově rozšířené onemocnění s globální prevalencí kolem 1,4 %. Toto procento se týká prevalence hodnocené na základě přítomnosti specifických protilátek v séru, tzv. séroprevalence. Globální prevalence pro celiakii potvrzenou biopticky je pak 0,7 % (Singh, 2018).

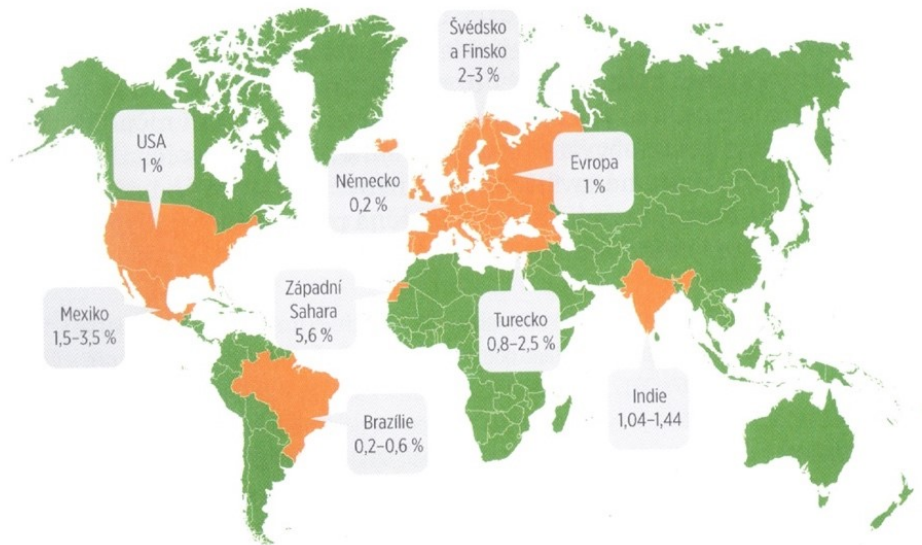
Incidence i prevalence celiakie stoupá. Důvodem je zlepšení diagnostiky onemocnění i vyšší povědomí o příznacích celiakie (Hoffmanová, 2019). Soudí se také, že tento nárůst souvisí s přibýváním ostatních autoimunitních onemocnění (Nevoral, 2013). Ze studie, která byla v roce 2009 provedena v USA, vyplývá, že sérová prevalence celiakie v období 50. let 20. století a na přelomu tisíciletí stoupla z 0,2 % na 0,9 %. Za daných 50 let se tedy sérová prevalence celiakie zvedla o 4,5násobek (Rubio-Tapia et al., 2009).

Celiakie se 2–3x častěji vyskytuje u žen (Vacková, 2020). Může se objevit v jakémkoliv věku. V některých pracích jsou však uváděny dva vrcholy výskytu, a to v prvních dvou letech života a následně v druhé až třetí dekádě života. Prevalence výskytu celiakie je také mnohonásobně vyšší (o 10–15 %) u příbuzných první linie a u pacientů s diabetem 1. typu, Downovým syndromem či u pacientů s nedostatkem IgA (Caio et al., 2019).

Prevalence celiakie se do určité míry liší nejen podle pohlaví a věku, ale i podle geografické oblasti. Geografické rozdíly souvisí především s četností výskytu genů, které kódují HLA-DQ2 a HLA-DQ8, vliv má i typ stravy se zaměřením na konzumaci pšenice v dané populaci a reflektována je i úroveň zdravotní péče v dané oblasti a schopnost celiakii diagnostikovat (Hoffmanová, 2019). Nejvyšší prevalence celiakie byla popsána u africké populace arabsko-berberského původu, Saharawi, žijící na území Západní Sahary. Prevalence zde činí 5,6 %. Důvody jsou jak stravovací zvyklosti (zavedení pšeničné stravy až během kolonizace Severní Afriky), tak genetická zátěž (vysoký výskyt genů HLA-DQ2 a vysoká příbuznost v důsledku izolace populace) (Hoffmanová, 2019). Naopak relativně nízká prevalence celiakie je na území subsaharské Afriky, na jihu Číny, v Japonsku či Karibiku. U těchto národů je velmi nízká prevalence haplotypů HLA-DQ2 a HLA-DQ8 (Nevoral, 2013).

Vyšší prevalence mezi 1–2 % je také udávána u kavkazoidní rasy, tedy u původních obyvatel Evropy. Zahrnuje většinu Evropy, Severní Ameriku, Argentinu, Brazílii, Austrálii, severní Indii, severní Čínu či Pákistán. Podobná prevalence se objevuje i na Středním východě. O něco vyšší prevalence v rámci Evropy je zaznamenána ve Skandinávii, Irsku a Velké Británii (Hoffmanová, 2019).

Obrázek 1: Prevalence celiakie v některých zemích



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.13)

1.4. Obilniny

Kulturní rostliny, které jsou pěstovány pro zrno, se nazývají obilniny. Tyto rostliny se řadí do čeledi lipnicovitých. Rostliny, které se do čeledi lipnicovitých neřadí, ale rovněž se z nich zpracovává zrno, se nazývají pseudoobilniny. Jde například o pohanku, amarant či merlík. Přesto, že morfologických i fyziologických odlišností mezi jednotlivými obilninami je mnoho, dají se dle obsahu lepku rozdělit do dvou hlavních skupin. Do skupiny obilnin lepek obsahujících patří pšenice, žito, oves a ječmen. Mezi nelepkové obilniny pak patří proso, kukuřice, rýže, čirok a bér (Šetinová, 2016).

Pojem obiloviny neboli cereálie přísluší surovinám z obilnin získaných. Myslí se tím zrno, respektive obilka a z nich vyráběné obilné mouky (Šetinová, 2016).

1.4.1. Obiloviny a jejich bílkoviny

Obiloviny jsou součástí lidské výživy asi 10 000 let. Jejich zařazení do stravy vytvořilo podmínky pro rozvoj možných imunopatologických reakcí. Progresivní modernizace vede ke zvyšování konzumace lepkových obilnin a k vytěšňování tradičních nelepkových cereálií. Právě zvýšená expozice lepku vede ke zvýšení výskytu nemocí s ním spojených (Šetinová, 2016).

Obilka neboli obilné zrno se skládá ze tří částí: otruby, klíčku a jádra. Jádro neboli jaderný endosperm obsahuje největší množství obilných bílkovin. Je jimi tvořen z 8–13 % (Šetinová, 2016). Obsah bílkovin v mouce je závislý nejen na druhu a odrůdě obilniny, ale i na dalších faktorech, jako je například vymletí mouky. Tmavé celozrnné mouky mají oproti bílým moukám až o 4 % vyšší obsah bílkovin.

Nejvýznamnějšími bílkovinami lepkových mouk jsou albuminy, globuliny a gluten neboli lepek (Gabrovská et al., 2015).

Albuminy jsou neutrální ve vodě rozpustné proteiny, které teplem ireversibilně koagulují. Větší význam než albuminy rostlinného původu, mají albuminy živočišné, jako je ovalbumin či laktalbumin. Globuliny jsou teplem koagulující proteiny rozpustné v roztocích solí, kyselin a zásad.

Tvoří významnou skupinu rostlinných i živočišných proteinů jako je třeba avalenin či laktoglobulin (Gabrovská et al., 2015).

Je prokázáno, že i pšeničné proteiny ne glutenové povahy dokážou stimulovat různé složky imunitního systému a přispívat tak k rozvoji onemocnění souvisejících s lepem. Konkrétně jde o inhibitory amyláz a trypsinu (ATI).

Řada pšeničných proteinů může také fungovat jako alergen a mít tak vliv na rozvoj různých typů alergie na pšenici (Hoffmanová, 2019).

1.4.2. Lepek

Lepek neboli gluten je komplexní směs zásobních bílkovin. Ve vodě tvoří nerozpustnou hmotu, která zůstává potom, co je ze zrna vymyt škrob a ostatní proteiny, jako jsou albuminy a globuliny (Hoffmanová, 2019). Lepek tvoří až 80 % všech bílkovin obsažených v endospermu a z technologického hlediska je nejvýznamnějším obilným proteinem (Gabrovská et al., 2015).

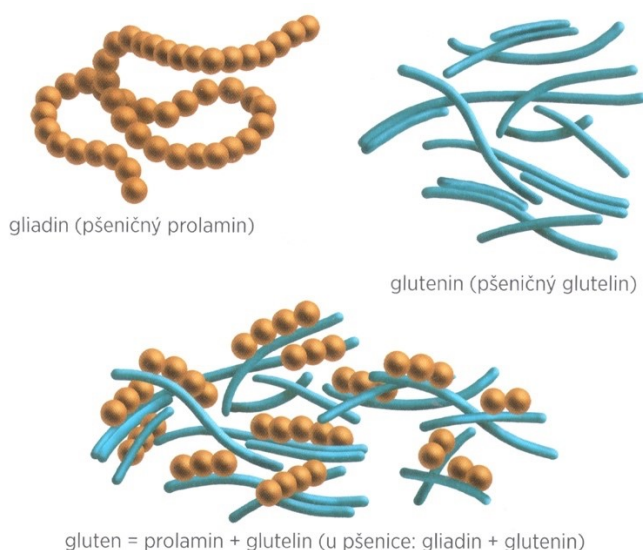
Proteiny lepku se dle rozpustnosti dělí na prolaminy a gluteliny.

Prolaminy jsou rozpustné v 70% roztoku alkoholu, tvoří je lineární řetězce aminokyselin (Hoffmanová, 2019) a teplem nekoagulují (Gabrovská et al., 2015). Nejhojněji jsou obsaženy v pšenici, kde tvoří až 85 % celkového proteinu zrna, naopak nejméně jsou obsaženy v ovsu, kde tvoří do 15 % celkového obsahu proteinů zrna. Prolaminy pšenice jsou nazývány gliadiny, žita sekaliny, ječmene hordeiny a prolaminy ova avaniny.

Gluteliny jsou nerozpustné v 70% roztoku ethanolu a tvoří je rozvětvené řetězce neboli sítě (Hoffmanová, 2019), teplem koagulují. Gluteliny pšenice se nazývají gluteniny, žita sekaliny, ječmene hordeniny a ova aveniny (Gabrovská et al., 2015).

Prolaminy a gluteliny společně tvoří trojrozměrnou síťovou strukturu. Právě tato struktura poskytuje žádoucí elasticitu a viskozitu těst pro výrobu pekárenských výrobků či těstovin. Tato trojrozměrná síť lepku dále umožňuje vázat vodu a v procesu kynutí i oxid uhličitý (Kucek et al., 2015).

Obrázek 2: Složení lepku

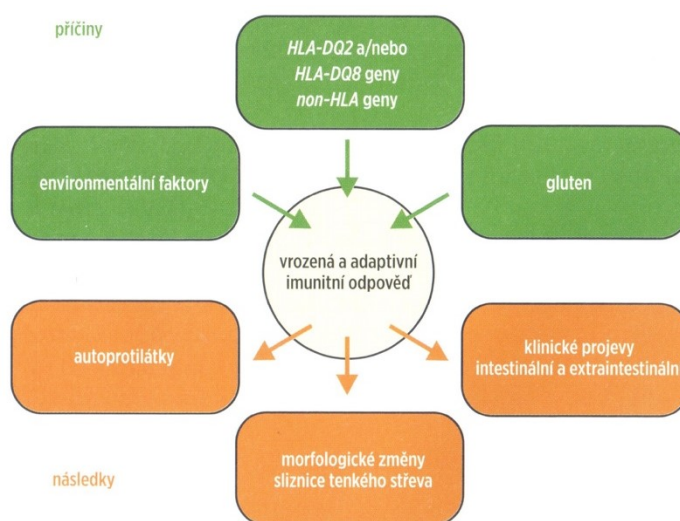


(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.42)

1.5. Patogeneze celiakie

Pro rozvoj celiakie jsou nezbytné dvě podmínky – konzumace lepku a genetická dispozice. K rozvoji dochází při konzumaci lepku u nositelů haplotypů HLA-DQ2, HLA-DQ8, nebo případně obou těchto haplotypů. Přesto, že až 40 % západní populace je nositelem těchto haplotypů, k rozvoji celiakie dochází jen zhruba u 3 % nositelů tohoto genetického rizika. Z tohoto důvodu se předpokládá, že specifická souhra různých faktorů vnějšího prostředí tvoří impuls, který je spouštěčem kaskády imunopatologických pochodů vyvolaných lepkem (Hoffmanová, 2019).

Obrázek 3: Příčiny a následky celiakie



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.66)

1.5.1. Lepek a celiakie

Mnohé z glutenových bílkovin obsahují tzv. patogenní sekvence aminokyselin. Jedná se o různé dlouhé peptidy obsahující 8-50 aminokyselin, které mají přesně definované sekvence aminokyselin, jež jsou schopny vyvolat imunopatologickou reakci u geneticky predisponovaných jedinců. Tyto patogenní glutenové sekvence, nazývané též glutenové epitopy, tedy působí jako antigenní struktury. (Hoffmanová, 2019).

Metodologicky lze glutenové epitopy dělit na toxické a imunogenní. Ty spouštějí dvě imunopatogenní dráhy celiakie. První dráha, způsobená toxickými glutenovými peptidy, představuje rychlou odpověď vrozeného imunitního systému, která vede k poškození epitelu střevní sliznice. Druhá dráha, zprostředkovaná imunogenními glutenovými peptidy, pak představuje pomalejší adaptivní odpověď, jež je spojená s aktivací T-buněk a probíhá v lamina propria mucosae (Balakireva & Zamyatnin, 2016).

Prolaminy jsou bohaté na aminokyseliny prolin a glutamin. Prolin tvoří prolaminy z 10–29 % a jeho postranní řetězce se váží na α -aminoskupiny jiných aminokyselin glutenového řetězce, což vede ke vzniku silných vazeb, jež jsou odolné vůči hydrolytickému působení proteáz GIT. Glutamin tvoří prolaminy z 26–53 % a je na něj cílen enzym tTG2, který hraje roli v patogenezi celiakie (Scharf et al., 2018).

tTG2 je enzym, který v přítomnosti vápenatých iontů tvoří vazbu mezi aminokyselinami glutanem a lyzinem. Při absenci lyzinu dochází k deaminaci glutaminu na kyselinu glutamovou, což vede ke zvýšení negativního náboje peptidu. Deaminované negativně nabité peptidy glutenu se silně vážají na HLA-DQ molekuly na povrchu antigen-prezentujících buněk (APC) (Tučková, & Kverka, 2016) a jsou předkládány T-lymfocytům, což u disponovaných jedinců vede k adaptivní imunitní odpovědi (Hoffmanová, 2019).

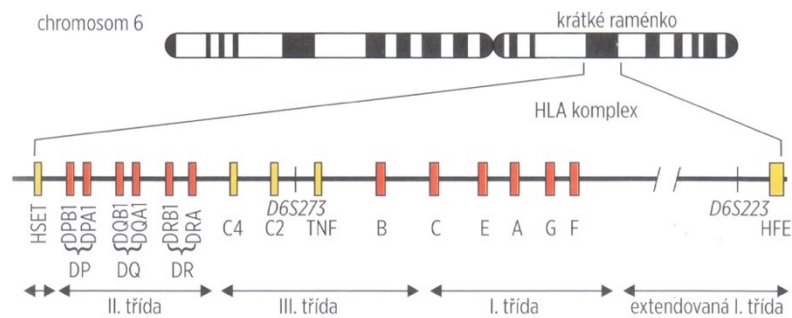
Je dokázáno, že všechny glutenové proteiny obsahují specifické toxické či imunopatogenní peptidy s rozdílnou mírou imunopatogenity. Nejméně imunogenní jsou avaniny ova. Naopak nejvíce imunogenní neboli imunodominantní jsou zejména gliadinové peptidy pocházející z α 2-gliadinu nebo z γ -gliadinu. Nejsilnější adaptivní odpověď u celiaků vyvolává tzv. gliadin 33-mer, α 2-gliadinový fragment obsahující 33 aminokyselin. Ten je rezistentní k trávicím enzymům GIT (Hoffmanová, 2019).

1.5.2. Genetické a imunitní faktory

Genetické pozadí má na rozvoj celiakie zásadní vliv. Podobně jako ostatní autoimunitní onemocnění je celiakie polygenně dědičná. Na její dědičnosti se účastní HLA-geny i non-HLA geny.

Nezbytným faktorem pro vznik celiakie je přítomnost HLA-genů II. třídy, jež se nacházejí na krátkém raménku 6. chromozomu a kódují povrchové molekuly typu HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Molekuly HLA se nacházejí na povrchu buněk imunitního systému, například na povrchu APC, nebo i na povrchu některých epitelových buněk, například enterocytů (Hoffmanová, 2019).

Obrázek 4: Chromozom 6 a lokalizace HLA komplexu



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.51)

Právě přítomnost HLA-DQ2 či HLA-DQ8 molekul na povrchu APC je klíčová pro rozpoznání glutenu jako cizorodého antigenu a pro rozvoj slizniční imunní reakce u 99 % případů celiakie. Pouze HLA-DQ2 a HLA-DQ8 mají ve svém vazebném místě takové složení aminokyselin, které tvoří pozitivní náboj s vysokou afinitou k negativně nabitým gliadinovým imunogenním peptidům. Navázání těchto peptidů na vazebné místo molekul HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 umožní jejich rozpoznání $CD4^+$ T-buňkami (du Pré & Sollid, 2015), což vede k produkci řady cytokinů a aktivaci dalších T-lymfocytů, B-lymfocytů a NK buněk. Tato reakce vede k postupné destrukci enterocytů a vilózní atrofii sliznice střeva. Současně probíhá silná protilátková odpověď s produkcí řady v séru protilátek, jako jsou AGA (antigliadinové protilátky), a-DGP (protilátky proti deamidovanému

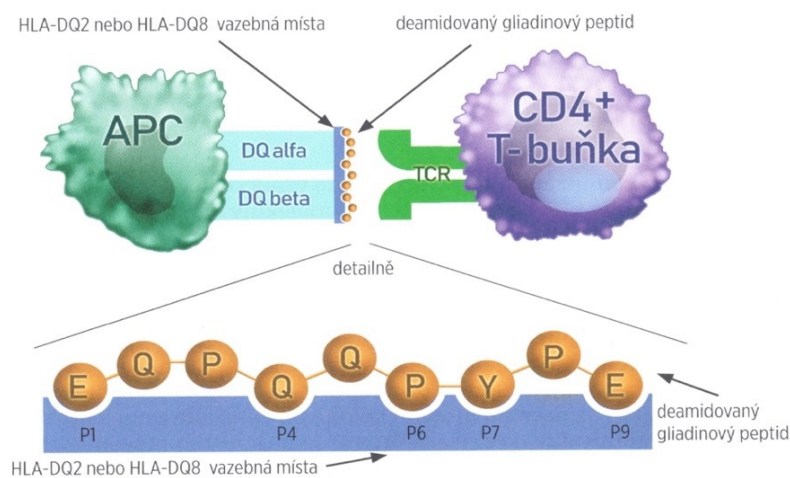
gliadinu), EMA (antiendomysziální protilátky) a anti-tTG2 (protilátky proti tTG-2) (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

K rozpoznání CD4⁺ T-buňkami dochází pomocí T-buněčného receptoru (TCR) (du Pré & Sollid, 2015).

Molekuly HLA-DQ jsou složeny ze dvou podjednotek, řetězce alfa a beta. Řetězec alfa může být kódován několika alelickými variantami genu DQA1 a řetězec beta může být kódován několika alelickými variantami genu DQB1. Konkrétní kombinace alelických variant pro řetězec alfa a beta na jednom chromozomu vytváří haplotypy. Ty kódují určité sérotypy povrchových molekul HLA-DQ. U sérotypu HLA-DQ2 rozlišujeme HLA-DQ2.2. a HLA-DQ2.5. (Hoffmanová, 2019).

Gliadinové peptidy, které se vážou na HLA-DQ2.5 preferují vazebná místa v pozicích P4 a P6, případně P7. Peptidy vážící se na HLA-DQ8 preferují vazebná místa v poloze P1 nebo P9, případně v obou těchto místech zároveň (du Pré & Sollid, 2015).

Obrázek 5: Vazba deaminovaného gliadinového peptidu na HLA-DQ a jejich rozpoznání T-buňkami



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.52)

HLA-DQ2.5 je spojen s nejvyšší aktivitou CD4⁺ T-buněk, až 95 % celiaků je nositeli právě tohoto sérotypu. Jen malé procento jedinců s celiakií nemá na obou řetězcích molekuly HLA přítomny rizikové alelické komponenty odpovídající haplotypům HLA-DQ2. Přítomna je zde pouze jedna sada rizikových alel, tedy pouze pro řetězec alfa nebo beta. Tento stav je nazýván poloviční DQ2 pozitivitou (Hoffmanová, 2019).

Za nejrizikovější skupinu pro rozvoj celiakie jsou považováni jedinci s haplotypem HLA-DQ8 na jednom chromozomu a HLA-DQ2.5 na druhém, případně homozygoti s haplotypem HLA-DQ2.5 na obou chromozomech. Právě tato skupina homozygotů je považována za nejpočetnější mezi celiaky, kterým bylo onemocnění diagnostikováno v dětském věku. Naopak nejméně riziková pro rozvoj celiakie je přítomnost haplotypu HLA-DQ2.2 pouze na jednom chromozomu nebo poloviční DQ2 pozitivita (Hoffmanová, 2019).

Přesto, že nositeli HLA-DQ2 či HLA-DQ8 je 20–35 % běžné populace, pouze u 3 % z nich dojde k rozvoji celiakie (Caio et al., 2019). Udává se, že HLA antigeny II. třídy jsou zodpovědné asi za 40 % genetického rizika celiakie. Zbytek genetické vnímavosti k tomuto onemocnění je způsoben non-HLA geny (Nevoral, 2013). Celogenomová asociační studie identifikovala více než 100 non-HLA genů, které mohou mít souvislost s rozvojem celiakie (Caio et al., 2019).

1.6. Klinické formy celiakie

Celiakii lze dle symptomatologie, histologického nálezu, pozitivních autoprotilátek a případně anamnézy, rozdělit do několika forem. Jde o formu symptomatickou, která se dále dělí na klasickou a neklasickou, dále na formu asymptomatickou, subklinickou, potenciální, refrakterní a případně latentní (Hoffmanová, 2019).

Typické projevy celiakie se vyskytují u 10–20 % pacientů, mnohem častěji se vyskytuje oligosymptomatická neboli atypická, forma celiakie. Výjimečně se pak jedná o celiakii asymptomatickou (Frühauf, Sztányi & El-Lababidi, 2017).

Tabulka 1: Klinické formy celiakie

Forma celiakie		Příznaky	Protilátky	Bioptický nález
Symptomatická	klasická	GIT	+	+
	neklasická	Mimo GIT	+	+
Asymptomatická		Žádné	+	+
Subklinická		Na hranici klinického zjištění	+	+
Potenciální		Žádné	+	+
Refrakterní		GIT	0	0

(Upraveno dle Hoffmanová, 2019, s. 87; Nevoral, 2020, s. 165)

Klasická forma

Klasická forma celiakie je provázena známkami a příznaky malabsorpce. Pacienti trpí průjmy, nechutenstvím, eventuálně zvracením, steatoreaou, (Frühauf et al., 2016), abdominální distenzí a bolestmi břicha. U dětí dochází k růstové retardaci a neprospívání. V séru jsou prokazatelné specifické autoprotilátky, histologický nález je také pozitivní (Hoffmanová, 2019). Symptomatologie se výrazně liší dle stáří pacientů. Tzv. klasické projevy jsou pozorovány především u dětí ve věku od 7 do 24 měsíců (Nevoral, 2013).

Neklasická forma

Pacienti s nespecifickou formou celiakie nemají známky a symptomy malabsorpce. Postiženy jsou především orgány bohaté na tTG2 jako je například kůže, játra či mozek (Nevoral, 2013). Pacienti trpí netypickými gastrointestinálními příznaky, jako je zácpa či reflux, nebo extraintestinálními příznaky. Řadí se sem kožní příznaky, kostní a svalové projevy, hematologické, neurologické, reprodukční a psychické projevy. Objevují se i další nespecifické příznaky (Hoffmanová, 2019). Jde například o zvýšené jaterní enzymy, únavový syndrom, dráždivý tračník či nevysvětlitelný úbytek hmotnosti (Frühauf et al., 2016). Histologický nález je pozitivní a v séru jsou přítomny pro celiakii specifické protilátky (Hoffmanová, 2019).

Asymptomatická forma

Asymptomatická celiakie není provázena žádnými příznaky, ale v séru jsou nalezeny pro celiakii specifické protilátky a na sliznici střeva typický histologický nález (Hoffmanová, 2019). Jedinci s touto formou celiakie jsou zpravidla nalezeni screeningem v rizikových skupinách, typicky

v rodinách pacientů s celiakií (Nevoral, 2013). Někteří původně asymptomatictí pacienti si nevýrazné příznaky celiakie uvědomí až retrospektivně po zavedení bezlepkové diety. U těchto jedinců se pak jedná o subklinickou, nikoli asymptomatickou formu celiakie (Hoffmanová, 2019).

Subklinická forma

Subklinická forma celiakie je doprovázena nevýraznými symptomy, které jsou na prahu klinické detekce (Frühauf et al., 2016). Někteří asymptomatictí pacienti si své gastrointestinální i extraintestinální příznaky, jako je například únava a nevykonnost, uvědomí až retrospektivně, když se po zavedení bezlepkové diety začnou cítit lépe (Hoffmanová, 2019). Přesto, že jedinci trpící touto formou celiakie nepociťují příznaky, mají pozitivní protilátky a pro celiakii typický histologický nález na sliznici tenkého střeva (Nevoral, 2013).

Potenciální forma

Jedinci s potenciální formou celiakie, kteří dlouhodobě konzumují lepek, mají pozitivní protilátky typické pro celiakii, jsou nositeli specifických HLA haplotypů a zároveň mají negativní histologický nález na sliznici tenkého střeva (Nevoral, 2013). Potenciální celiakie se v závislosti na jejím spouštěcím mechanismu může, ale nemusí rozvinout do vážné formy (Hoffmanová, 2019). Nejčastěji tato forma postihuje příbuzné pacientů s celiakií. K plnému rozvinutí může dojít až po dlouhodobém příjmu lepku, po jeho příjmu ve velkém množství nebo například po gastrointestinální infekci či jiných patogenetických faktorech (Nevoral, 2013).

Refrakterní forma

Refrakterní forma celiakie je považována za komplikaci tohoto onemocnění (Hoffmanová, 2019) postihující především dospělé jedince. Vyznačuje se přetrváváním malabsorbčních syndromů a atrofií klků navzdory dodržování bezlepkové diety, a to po dobu delší, než 12 měsíců. Při její diagnostice musí být vyloučeny jiné příčiny atrofie klků či maligní onemocnění (Frühauf et al., 2016). Jedinci s refrakterní celiakií mohou mít negativní EMA a anti-tTG2. V případě pozitivního nálezu protilátek je nutné vyloučit porušování bezlepkové diety (Nevoral, 2013).

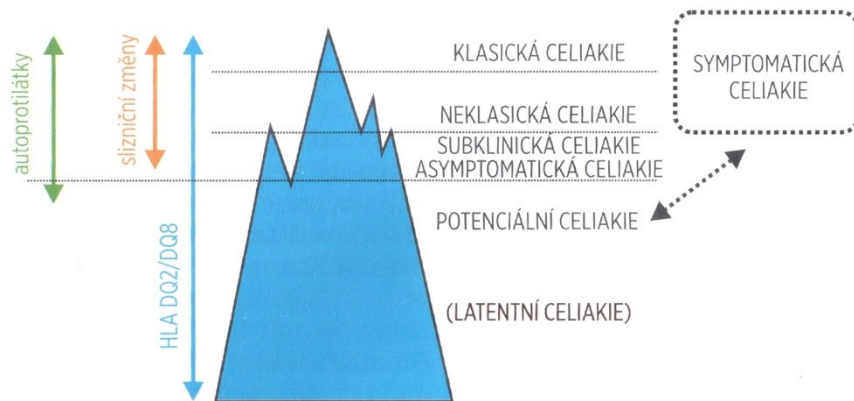
Latentní forma

Význam pojmu latentní celiakie je sporný. Řadí se k němu několik zcela rozdílných definicí, a proto jej někteří autoři nedoporučují používat. Dle ESPGHAN je latentní celiakie popisována u pacientů, kteří jsou nositeli rizikových HLA-antigenů, dříve jim byla řádně diagnostikována celiakie, ale i přes nedodržování bezlepkové diety nemají projevy enteropatie. Jiné symptomy mohou, ale nemusí být přítomny, stejně tak mohou, ale nemusí být přítomny specifické protilátky (Hoffmanová, 2019).

1.7. Klinický obraz

Klinické projevy celiakie závisí na věku, délce expozice glutenem, rozsahu a stupni střevního postižení a na genetických predispozicích (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Celiakie je velmi variabilní jak ve svých projevech, tak v jejich intenzitě. Odhaduje se, že pouze 1 ze 3 až 7 dospělých pacientů trpících celiakií má příznaky. Tento jev je nazýván fenoménem ledovce (viz Obr. 6) (Nevoral, 2013).

Obrázek 6: Klinická manifestace celiakie – Fenomén ledovce



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.86)

1.7.1. Klinický obraz v dětství

Pro děti ve věku od 7 do 24 měsíců se jsou typické klasické klinické příznaky (Nevoral, 2013). Jedná se o střevní symptomy, jako jsou chronické či intermitentní průjmy, chronická bolest břicha, steatorea, břišní koliky, příznaky střevní distenze, nadýmání, zvětšené břicho a prominující podbřišek, nechutenství či zvracení (Hoffmanová, 2019). Děti s touto diagnózou neprosívají, mají nápadně velké vzduchaté břicho a objemné zápachající stolice 1–3x denně. Klinický obraz je dále doplněn svalovou hypotonií a hypotrofickým kosterním svalstvem, objevit se mohou i hypoproteinemické edémy. Ke klinickému obrazu patří i psychické změny, dítě je nápadně smutné a apatické (Nevoral, 2013). Časté průjmy mohou vést až k metabolickému rozvratu, tzv. celiakální krizi (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014), která vyžaduje energickou rehydratační léčbu (Nevoral, 2013).

V pozdějším věku začínají převažovat extraintestinální příznaky nad gastrointestinálními (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Děti, kterým se celiakie rozvine až v období od předškolního věku do dospělosti, mohou mít průjmy, které jsou však méně časté, více variabilní nebo intermitentní (Nevoral, 2013). Dalšími příznaky mohou být například zácpa, břišní dyskomfort, bolesti břicha, nadýmání a nauzea, úbytek hmotnosti, růstové selhání, opožděná puberta, defekty zubní skloviny, chronická únava, osteopenie, abnormální jaterní testy, kožní a slizniční poruchy či poruchy chování (Hoffmanová, 2019). U dětí školního věku s neléčenou celiakií sice téměř vymizí střevní příznaky, ale špatně rostou, proto mají typický malý vzrůst, je u nich zcela vymizelý podkožní tuk a ve stoji mají nevelké vyklenuté břicho. Na základě laboratorních vyšetření je často diagnostikována hypochromní anémie (Nevoral, 2013).

„Klasickými střevními příznaky se v současnosti dětská celiakie manifestuje jen ve třetině případů. Většina dětí má neklasické příznaky nebo je u nich celiakie diagnostikována jedině díky screeningovému vyšetření.“ (Hoffmanová, 2019, s.85).

1.7.2. Klinický obraz v dospělosti

V dospělosti se celiakie nejčastěji manifestuje mezi 25. a 45. rokem života. Výjimkou není ale ani manifestace v pozdějším věku (Hoffmanová, 2019). Téměř v 25 % případů je celiakie diagnostikována až po 60. roce života, ve 4 % dokonce ve věku nad 80 (Collin et al., 2018). Rozvoj je často vázán na tzv. „spouštěcí mechanismus“. Jde například o graviditu, porod, laktaci nebo psychický či fyzický stres v podobě závažného onemocnění (infekční onemocnění, úraz, náročná léčba etc.) (Frič & Keil, 2011).

Klinický obraz celiakie u dospělých je velmi variabilní (Frič & Keil, 2011). Typické střevní příznaky a komplexní malabsorbční syndrom se vyskytují méně často. Převažují nespecifické příznaky jako je únava, nevykonnost, úbytek na váze, zácpa či reflux. Dále se mohou vyskytovat extraintestinální projevy spojené s poškozením jiných orgánových soustav (Hoffmanová, 2019).

I přes nepříliš častý výskyt klasických projevů celiakie a malabsorbčního syndromu v dospělosti by se tyto příznaky neměly podceňovat. Mohou být důvodem pro hospitalizaci z důvodu sarkopenie, kachexie, hypoalbuminemie nebo elektrolytového rozvratu (Caio et al., 2018). Malabsorbční projevy mohou být skryté. Jsou charakterizovány izolovaným deficitem vitamínu D, B6 a B12, deficitem vápníku, železa, magnézia, folátů či zinku (Hoffmanová, 2020).

Extraintestinální projevy se mohou vyskytovat samostatně či v kombinaci s klasickými projevy. Jejich spektrum je velmi rozmanité. Je nutné, aby se lékaři napříč obory seznámili s extraintestinálními projevy celiakie v souvislosti s jejich specializací. Celiakie je časté onemocnění, a právě znalost těchto projevů může napomoci ke správné diagnostice a léčbě nemocných (Hoffmanová 2019).

Patogeneze extraintestinálních projevů celiakie je multifaktoriální. Vznikají v důsledku malabsorpce, narušení střevní mikrobioty, kompletní poruchy střevní slizniční imunity a následně i imunity systémové (Hoffmanová, 2020).

Projevy mohou být hematologické, endokrinní, jaterní, neurologické a psychické, reprodukční, kožní, kardiovaskulární, kostní, kloubní, svalové, plicní i ledvinové (Hoffmanová, 2020).

Mezi hematologické projevy patří především sideropenická anemie, dále anémie v důsledku nedostatku folátů a méně často pak v důsledku deficitu vitamínu B12. Anémie je nejčastěji mikrocytární, méně často normocytární. Vyskytuje se u asi 15 % dospělých s celiakií (Hoffmanová, 2019). Při těžké poruše vstřebávání vitamínu K může docházet k rozvoji hemoragické diatézy (Frič & Keil, 2011).

Muskuloskeletální projevy se vyskytují v důsledku poruchy vstřebávání kalcia, vitamínu D a následné hyperparatyreózy. Vliv má ale i celková malnutrice či menopauza u žen. Dochází k narušení metabolismu kostí a následné osteopenii (až 70 % pacientů) či až osteoporóze (až 24 % pacientů) (Frič & Keil, 2011). Významné snížení kostní denzity je typickým příznakem neléčených dospělých celiaků. V důsledku striktního dlouhodobého dodržování bezlepkové diety se však tento stav může normalizovat (Nevoral, 2013).

Mezi kožní projevy celiakie se řadí především dermatitis herpetiformis Duhring, která byla zároveň prvním poznaným mimostřevním příznakem celiakie vůbec (Hoffmanová, 2019). Tento projev je charakterizován svědivou papulovezikulární dermatitidou (Frič & Keil, 2011) na extenzorech loktů, na kolenou, hýždích, bedrech či na skalpu (Hoffmanová, 2019). „*Onemocnění je charakteristické kožními IgA depozity a ložiskovou enteropatií neodlišitelnou od celiakie. Zdá se, že Duhringova dermatitida a celiakie jsou velmi blízké, ale odlišné gluten-senzitivní entity.*“ (Frič & Keil, 2011, s. 221).

Mezi kožní a slizniční projevy patří i aftózní stomatitidy, vaskulitidy, vitiligo či alopecie (Nevoral, 2013). V důsledku deficitu vitamínu K se mohou objevit i petechie nebo ekchymózy. Při deficitu vitamínu A se objevuje folikulární hyperkeratóza a při hypoproteinemii se mohou objevit edémy (Frič & Keil, 2011).

Neurologické projevy se vyskytují asi u 20 % celiaků. Jde především o glutenovou ataxii a periferní glutenovou neuropatii. Mezi psychické projevy celiakie patří deprese, a to i u pacientů bez zjevných psychických abnormalit (Frič & Keil, 2011). Objevují se i úzkostné stavy, bolesti hlavy či migrény (Hoffmanová, 2019). Celiakie může být i příčinou idiopatické schizofrenie (Nevoral, 2013).

Mezi urogenitální projevy celiakie řadíme amenoreu, opožděnou menarche, infertilitu u žen i mužů, spontánní potraty (Nevoral, 2013), předčasné porody, či předčasnou menopauzu (Caio et al., 2018). Je také dokázáno, že pacientky s neléčenou celiakií mají děti s nižší porodní hmotností a je u nich zkrácená doba laktace (Nevoral, 2013).

1.8. Diagnostika celiakie

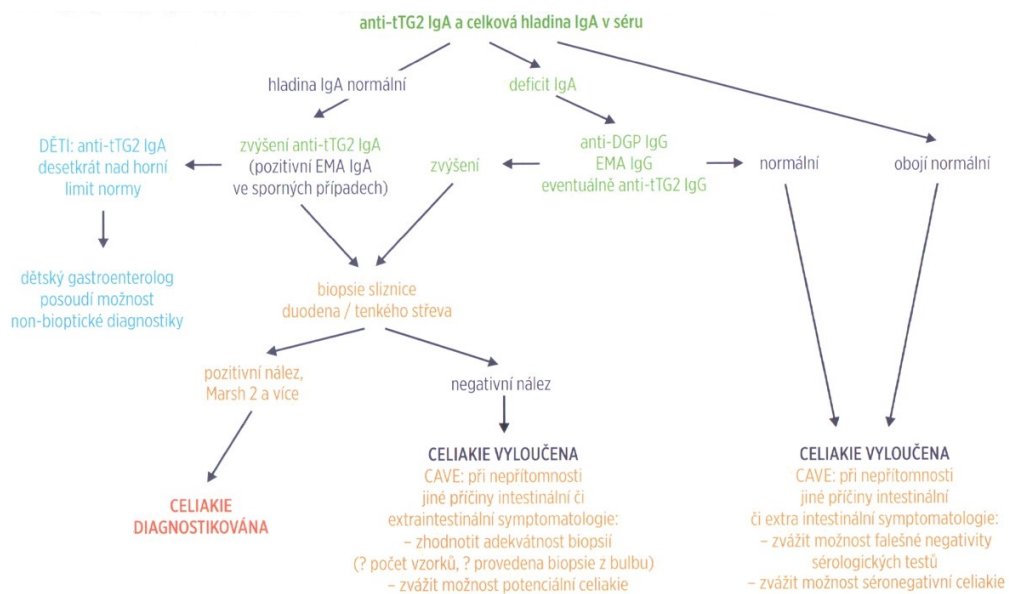
Stanovení diagnózy celiakie je typicky založeno na dvojstupňovém algoritmu. Ten zahrnuje séropozitivitu specifických celiakálních autoprotilátek a následný průkaz charakteristických histologických změn na sliznici duodena pomocí biopsie (Hoffmanová, Sánchez & Tlaskalová-Hogenová, 2019). U zhruba 30 % dětských pacientů je možné bioptické vyšetření vynechat (Hoffmanová, 2019). Diagnózu bez provedení enterobiopsie může stanovit pouze dětský gastroenterolog, a to na základě splnění všech specifických kritérií (Frühauf et al., 2016). V rámci diagnostiky celiakie dochází i k hodnocení efektu léčby v souvislosti s bezlepkovou dietou. Posuzováno je navození klinické (ústup symptomů) a sérologické (vymizení specifických celiakálních autoprotilátek v séru) remise (Hoffmanová, 2019).

Pro správnou diagnostiku celiakie je nezbytné, aby byla prováděna v době, kdy daný jedinec konzumuje dostatečné množství lepku. Jde o minimálně 15 g lepku denně u dětí (Frühauf et al., 2016) a až 30 g lepku denně dospělých, a to po dobu 6–8 týdnů. Množství 15 g lepku odpovídá cca čtyřem krajícům bílého chleba (Hoffmanová, 2019). Zavedení bezlepkové diety před ukončením diagnostiky celiakie je proto zcela nevhodné (Frühauf et al., 2016).

Kromě jedinců s patrnými intestinálními či extraintestinálními projevy jsou k diagnostice celiakie indikováni i jedinci s asociovanými onemocněními či příbuzní prvního, případně druhého stupně (Hoffmanová, 2019). U těchto pacientů je vždy nutné provést bioptické vyšetření (Frühauf et al., 2016).

Základní princip algoritmu pro diagnostiku celiakie je zaznamenán na Obrázku 7 (Hoffmanová, 2019).

Obrázek 7: Základní schéma diagnostického algoritmu celiakie



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.145)

1.8.1. Sérologický průkaz specifických celiakálních autoprotilátek

Stanovení specifických celiakálních autoprotilátek je v současnosti nejvíce specifická metoda k vyhledávání jedinců s celiakií (Nevoral, 2020). Přesto, že ostatní vyšetření včetně hematologických, biochemických, radiodiagnostických a zobrazovacích mohou poskytovat patologické nálezy, jejich specifita je nízká. Podobné odchylky totiž mohou provázet i jiná onemocnění spojená s malabsorbčním syndromem (Nevoral, 2013). Sérologické testy jsou v běžné praxi využívány nejen ke screeningu a diagnostice, ale i ke sledování adheze k bezlepkové dietě (Falt, Fojtík, & Šmajstrla, 2014). Nejvýznamnější pro diagnostiku celiakie jsou protilátky ve třídě IgA proti tTG2 a proti endomyziu (EMA). Právě pozitivní protilátky mohou předcházet rozvoji histologických změn v tenkém střevě (Frühaufer et al., 2016).

K sérologické diagnostice jsou využívány testy ELISA, které stanovují anti-tTG2 a anti-DGP, a to ve třídě IgA, případně i IgG (Hoffmanová, 2019).

Neopomenutelnou součástí diagnostiky celiakie je právě stanovení hladiny celkového IgA. U jedinců s nízkou hladinou celkového IgA (<0,2 g/l) jsou stejné protilátky určovány ve třídě IgG (Nevoral, 2013). Nízká hladina IgA může vést k falešně negativním výsledkům testů v této třídě. Deficit IgA se v běžné populaci vyskytuje ve frekvenci 1:500. U celiaků je výskyt častější, deficitem IgA trpí 1–3 % z nich (Hoffmanová, Sánchez & Tlasková-Hogenová, 2019).

Nevýznamnější specifitu (96–98 %) a senzitivitu (93–97 %) mají anti-tTG2 ve třídě IgA. Zvýšená hladina anti-tTG2-IgA při současné normální celkové hladině IgA v séru je základem diagnostiky celiakie. V případě, že je pozitivita anti-tTG2 slabá, tzv. nízký titr, přičemž je hladina IgA v séru normální, je nutné provést testy na EMA ve třídě IgA. Tento výsledek je rozhodující (Hoffmanová, 2019).

U pacientů se symptomy, nízkými hodnotami anti-tTG2 (do 10násobku normy) a současnou pozitivitou EMA je nutné provést biopsii. V případě nízkých titrů anti-tTG2 a negativních EMA je pacienta nutné dále sledovat a v budoucnu testy zopakovat. Mírně pozitivní anti-tTG2 (do 3násobku

normy) se mohou vyskytnout jako projev falešné positivity u kardiovaskulárních onemocnění, psoriázy, některých infekcí, autoimunitní hepatitidy či u Downova syndromu. Naopak falešně negativní mohou být anti-tTG2 v případě omezeného příjmu lepku, při léčbě imunosupresivy nebo při enteropatiích se ztrátou bílkovin. Pokud podezření na celiakii přetrvává, je nutné testy opakovat v intervalu 3–6 měsíců (Frühauf et al., 2016).

Stanovit anti-tTG2 je možné i z krve pomocí rychlotestů. Tyto testy mohou být použity například v ordinacích praktických lékařů, při podezření na celiakii. Testy jsou pouze semikvantitativní, nemohou nahradit laboratorní testy ani vést k finální diagnostice celiakie (Nevoral, 2013). Stejně tak negativní výsledek rychlotestů nevylučuje diagnózu celiakie a při přetrvávajícím podezření je nutné provést testy ze séra (Frühauf et al., 2016).

Vysoce specifické (až 100 %) a senzitivní (až 94 %) jsou i EMA ve třídě IgA. Jejich přítomnost je považována za konfirmační test celiakie. Endomysium je jemná vrstva pojivové tkáně, která obklopuje vlákna hladké svaloviny. Jde o místo s vysokou koncentrací extracelulární tTG2 (Hoffmanová, 2019). Pro stanovení EMA je využívána imunofluorescenční metoda. Nález je hodnocen pomocí mikroskopu na tkáňových řezech opičích jícnu (Nevoral, 2013) nebo lidských pupečnicků. Hodnocení EMA je náročné, jeho interpretace vyžaduje zkušenost a je zatíženo subjektivitou (Hoffmanová, 2019). Výsledky jsou hodnoceny negativním či pozitivním nálezem (Nevoral, 2013), proto jsou i při nízké hladině vysoce specifické (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Míra positivity je od + po +++ (Hoffmanová, 2019). Vyšetření na přítomnost EMA v séru je oproti vyšetření na anti-tTG2 výrazně nákladnější a složitější (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

Protilátky proti deaminovanému gliadinu (anti-DGP) mají v porovnání s tTG2 a EMA nižší senzitivitu i specificitu (viz Tabulka 2). Jejich výtěžnost je proto výrazně nižší. Anti-DGP jsou významné u jedinců s deficitem IgA, kdy musí pro diagnostiku celiakie být ve třídě IgG současně prokázány EMA a anti-tTG2 nebo anti-DGP. Ve třídě IgG mívají anti-DGP větší senzitivitu, než anti-tTG2 (Hoffmanová, 2019).

Tabulka 2: Senzitivita a specificita protilátek

Protilátky	Senzitivita (%)	Specificita (%)
EMA-IgA	>90–95	98,2–99,0
Anti-tTG2-IgA	93–97	96–98
Anti-tTG2-IgG	30,0–99,3	94,0–95,3
Anti-DGP-IgA	80,7–95,1	86,3–94,1
Anti-DGP-IgG	80,1–98,6	86,0–96,9

(Upraveno dle Hoffmanová, 2019, s. 132; Frühauf et al., 2016, s. 178)

V minulosti byly pro diagnostiku používány protilátky proti nativnímu gliadinu (AGA). Po objevu anti-tTG2-IgA a EMA-IgA, tedy pro celiakii specifických protilátek, jimi bylo AGA nahrazeno. AGA se totiž nenachází pouze u celiaků, ale i u jedinců trpících např. potravinovými alergiemi či Crohnovou chorobou. Nalézáno bylo i u jedinců, kteří nebyli nositeli specifických HLA genů (Nevoral, 2020). AGA v současné době nemá v algoritmu diagnostiky celiakie žádné místo, vyřazeno bylo pro svou nízkou senzitivitu a specificitu (Frühauf et al., 2016).

1.8.2. Biopsie a histologický nále

Biopsie je základem pro diagnostiku celiakie. Je indikována pouze v případě pozitivního výsledku vyšetřovaných autoprotilátek. V případě, kdy je biopsie indikována z jiného důvodu, než je podezření na celiakii, ale při následné analýze se toto podezření objeví, je nutné vyšetřit autoprotilátky (Frühauf et al., 2016). Histologická diagnostika je prováděna ze vzorku sliznice tenkého střeva, konkrétně z duodena. Vzorek je získáván při endoskopickém vyšetření horní části GIT. U malých dětí se vyšetření provádí pomocí sukční kapsle zavedené pod rentgenovou kontrolou (Frühauf, El-Lababidi, & Sztányi, 2018). Vyšetření se provádí ambulantně, jen s malou premedikací. S rozvojem horní endoskopie u dětí se i u nich začala používat pro diagnostiku celiakie. Horní endoskopie má totiž několik výhod – výkon trvá kratší dobu, dítě není vystaveno radiaci a může být odebráno více vzorků (Nevoral, 2013). Vyšetření se však provádí v plné anestezii (Hoffmanová, 2019).

Vzorek je v ideálním případě získáván z oblasti duodenojejunálního přechodu (Frühauf, El-Lababidi, & Sztányi, 2018). Při odběru je doporučeno získat minimálně 4 vzorky z distálního duodena a minimálně 1 vzorek z bulbu duodena (Husby et al., 2020). Bioptický odběr by se měl provádět v době, kdy je jedinec vystavován lepku, a to po dobu přinejmenším 2–8 týdnů (Green, Lebwohl, & Greywood, 2015).

Některé známky atrofie sliznice duodena mohou být patrné již při gastrokopickém vyšetření. Viditelná může být abnormální cévní kresba v podobě mozaikovitého reliéfu či políčkovatění sliznice, vlivem Brunnerových žláz může vznikat nodulární reliéf. Objevuje se i vroubkování a úbytek až vyhlazení příčných řas sliznice. Tyto makroskopické nálezy však nejsou pro celiakii typické, nacházet se mohou i u jiných onemocnění. Naopak, makroskopický náleze je u celiakie často normální (Hoffmanová, 2019).

Diagnostickým úskalím je fakt, že sliznice nemusí být postižena rovnoměrně (Hoffmanová, 2019). V počátku onemocnění či u velmi malých dětí může být slizniční léze okrskovitá a nemusí proto být biopticky zastižitelná (Frühauf et al., 2016). Diagnostickou přesnost zvyšují nové endoskopické technologie využívající techniky vodní imerze, optické koherentní tomografie, konfokální laserové endomikroskopie nebo high-resolution magnification endoskopie. Přispívají k lepší vizualizaci místa vhodného pro biopsii (Hoffmanová, 2019).

V případě izolovaného poškození duodenálního bulbu hovoříme o tzv. ultrakrátké celiakii (ultrashort celiac disease) (Hoffmanová, 2019).

Další úskalí bioptické diagnostiky celiakie je spojeno s technikou provedení odběru. Za nevhodné jsou považovány tangenciální odběry sliznice, které často zkreslují architekturu sliznice. Atrofická sliznice se tak může jevit jako normální. Preferovaná je proto tzv. single bite biopsie, kdy se při každé biopsii nabírá do bioptických kleští jen jeden vzorek sliznice (Hoffmanová, Sánchez & Tlaskalová-Hogenová, 2019).

Pro následující histologické zpracování, hodnocení výšky klků a hodnocení hloubky krypt je klíčové, aby byl vzorek před vložením do fixačního roztoku orientován klky nahoru. Následně mohou být histologické řezy nakrájeny kolmo k povrchu sliznice, což je nutné pro správné hodnocení architektury klků (Hoffmanová, 2019).

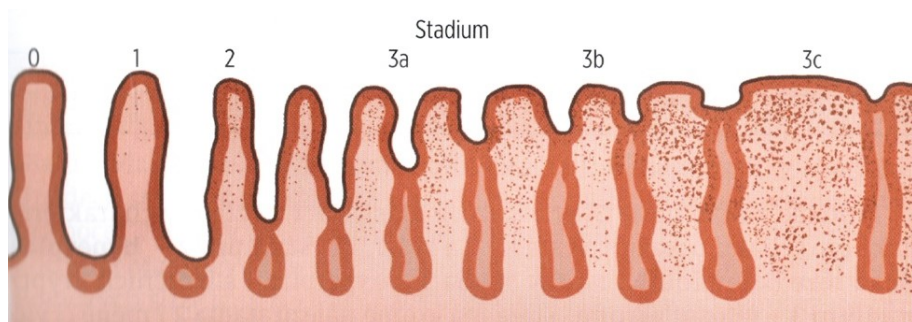
Celiakie se projevuje celou řadou histopatologických změn, nejčastěji hodnotí podle tzv. Marshovy klasifikace (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Profesor M. N. Marsh zaznamenal přirozený vývoj histologických změn sliznice střeva u celiaků. Také zdůraznil, že v postupném morfologickém poškození sliznice hrají hlavní roli intraepiteliální lymfocyty (IEL) a imunitní aktivace v lamina propria

mucosae spojená s infiltrací mnoha buněčných typů, především T- a B-lymfocytů a plazmatických buněk.

V současnosti je nejvíce používána klasifikace dle Marsha, modifikovaná Oberhuberem.

Za stádium 0 je považována zdravá sliznice. První histologickou změnou je zvýšení IEL na hodnotu vyšší, než 25 IEL na 100 enterocytů a kulatobuněčná infiltrace lamina propria mucosae tenkého střeva. Jde o tzv. stadium 1 – infiltrativní léze. Nejde ještě o stádium charakteristické pro celiakii (Hoffmanová, 2019). Za charakteristické celiakální změny jsou považovány ty od 2. stádia výše. Stadium 2, hyperplastická léze, zahrnuje zvýšení IEL a hyperplazii krypt. Stadium 3 se vyznačuje atrofií klků a dělí se na stádium 3a, 3b a 3c. Stadium 3a představuje parciální atrofii, 3b subtotální atrofii a 3c totální atrofii (Hoffmanová, Sánchez & Tlaskalová-Hogenová, 2019). Dle původní Marshovy klasifikace je popisován i stupeň 4, stádium hypoplasticko-atrofické. V tomto stádiu dochází k totální vilózní atrofii i atrofii klků. Jedná se však o ojedinělý stav, a proto se v jiných klasifikačních systémech nenachází (Hoffmanová, 2019).

Obrázek 8: Schéma Marshovy-Oberhuberovy klasifikace



(Zdroj: Hoffmanová, 2019, s.139)

Biopsie musí být provedena u všech dětí, která nemají hodnoty anti-tTG2-IgA vyšší než 10násobek normy. Vždy musí být provedena i u pacientů s nízkou hladinou celkové IgA (Nevoral, 2020).

Vynechání biopsie je na základě nejnovějších doporučení ESPGHAN možné u dětských pacientů, u kterých jsou ve dvou vzorcích krve přítomny anti-tTG2-IgA v hodnotě vyšší, než je 10násobek normy, pozitivní EMA-IgA. Diagnostika celiakie bez biopsie pouze na základě sérologických vyšetření byla umožněna v důsledku zjištění, že hodnota anti-tTG-IgA a histologické změny na sliznici střeva jedinců s celiakií, jsou na sobě závislé. Při vysokých hodnotách anti-tTG-IgA jsou v histologickém nálezů vždy výrazné změny (Nevoral, 2020).

Je nutné zdůraznit, že histologické nálezy jsou pro celiakii charakteristické, nikoliv specifické. Pouze jeho kombinace s pozitivními specifickými celiakálními autoprotilátkami potvrzuje diagnózu celiakie. (Hoffmanová, Sánchez & Tlaskalová-Hogenová, 2019). Změny sliznice tenkého střeva mohou souviset i s alergií na bílkovinu kravského mléka, imunodeficiencí nebo střevní infekcí. Změny se mohou vyskytnout i Crohnovy choroby, při užívání nesteroidních antirevmatik či při bakteriálních a parazitárních infekcích (Frühauf et al., 2016).

1.8.3. Genetické vyšetření

Přítomnost HLA-DQ2 nebo HLA-GQ8 genotypu je rysem celiakie v téměř 100 % případů, nejedná se však o jev potvrzující přítomnost onemocnění. Jde pouze o projev zvýšeného

genetického rizika (Hoffmanová, Sánchez & Tlaskalová -Hogenová, 2019). Genotyp HLA-DQ2/8 se totiž vyskytuje až u 40 % západní populace, přičemž jen u 2–3 % jedinců propukne celiakie. Existují tvrzení, že genetickým faktorem celiakie může být i přítomnost HLA-DQ9 (Hoffmanová, 2019).

Genetické vyšetření není vhodné pro vyhledávání nových případů celiakie v neselektované populaci a k její rutinní diagnostice (Frühauf et al., 2016). Přestože pozitivní prediktivní hodnota genetického vyšetření je malá, jeho negativní prediktivní hodnota je vyšší, než 99 %. Je proto využíváno pro vyloučení diagnózy celiakie. Dále se genetické vyšetření může uplatnit při rozporné parciální diagnostice nálezů jako se séronegativní či potencionální celiakie. Své místo má i u sérologicky pozitivních pacientů, kteří z různých důvodů nepodstoupí gastrokopii či u těch, kteří zavedli bezlepkovou dietu před provedením řádné diagnostiky (Hoffmanová, 2019).

Vyšetření by tedy mělo být prováděno především u nejistých diagnóz a u symptomatologických pacientů, kteří nepodstoupí biopsii, kdy vyšetření HLA posiluje potvrzení diagnózy (Frühauf et al., 2016). Genetické vyšetření je doporučováno také pro screening asymptomatických jedinců s asociovanými chorobami (viz Tabulka 3) a pro screening prvostupňových příbuzných, tedy dětí, sourozenců či rodičů již diagnostikovaných celiaků. Nepřítomnost HLA-DQ2 a HLA-DQ8 zde slouží k vyloučení celiakie (Hoffmanová, 2019).

Riziko celiakie u příbuzných prvního stupně je asi 12 %, onemocnění se může rozvíjet plíživě. U školních dětí, které jsou asymptomatické a s negativním sérologickým vyšetřením přesto, že mají pozitivně tesová HLA-DQ2/8 genotyp, se proto doporučuje sledování anti-tTG-IgA v intervalech 1–3 let. Do skupiny dětí, kde je také nutné aktivně vyhledávat celiakii patří jedinci s deficitem IgA, autoimunitními onemocněními, Turnerovým, Williamsovým a Downovým syndromem (Nevoral, 2020).

Tabulka 3: Onemocnění asociovaná s celiakií

Diagnóza	Výskyt celiakie (%)
Diabete mellitus 1. typu	3–12
Autoimunitní thyroditida	3
Autoimunitní hepatitida	13,5
Deficit sérového IgA	3
IgA nefropatie	4
Downův syndrom	0,3–5,5
Turnerův syndrom	6,5
Williamsův syndrom	9,5

(Upraveno dle Frühauf et al., 2016, s.177)

1.8.4. Expoziční test lepkiem

Pro správnou diagnostiku celiakie je nezbytný dostatečný příjem lepku. Jedinci, jež zahájí bezlepkovou dietu v období před či v průběhu diagnostiky, musí proto podstoupit glutenový expoziční test (Hoffmanová, 2019). Ten je typicky také prováděn při pochybnostech o původním výsledku diagnózy (Nevoral, 2013).

Test probíhá vždy pod dohledem lékaře. Pacienti musí konzumovat dostatečné množství lepku, u dětí jde cca o 15 g a u dospělých cca 30 g lepku denně. V průběhu testu jsou sledovány autoprotiilátky specifické pro celiakii (Frühauf et al., 2016). První test protiilátek by měl být proveden buď po rozvoji symptomatologie, u asymptomatických jedinců pak po 6–8 týdnech od začátku

expozice lepke (Hoffmanová, 2019). Test je pozitivní, pokud se během něj specifické celiakální protilátky stanou pozitivní a je pozorován histologický nebo klinický relaps onemocnění (Nevoral, 2013). V případě trvající negativity protilátek je test považován za ukončený po dvou letech expozice glutenem. Pacient má však být i nadále sledován, relaps onemocnění je možný až v horizontu několika let (Frühauf et al., 2016).

Test nemá být prováděn u dětí do pěti let věku a v období rychlého růstu během puberty (Nevoral, 2013)

1.8.5. Diferenciální diagnostika

Při diagnostice celiakie je nutné brát zřetel i na onemocnění, která mohou mít obdobné klinické projevy (např.: idiopatické střevní záněty, intolerance laktózy a fruktózy nebo dráždivý tračník) a mohou vést k atrofii sliznice tenkého střeva (např.: SIBO – syndrom bakteriálního přerůstání, Crohnova choroba, alergie na bílkovinu kravského mléka, CVID – běžná variabilní imunodeficience nebo lymfom duodena) (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

1.8.5.1. Neceliakální glutenová senzitivita

Neceliakální glutenová senzitivita (NCGS) je heterogenní klinickou jednotkou postihující významnou část populace (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Je definována jako syndrom projevující se širokým spektrem střevních i mimostřevních příznaků po požití glutenu, respektive pšenice a jí příbuzných obilovin, přičemž jedincům trpícím NCGS byla vyloučena celiakie i alergie na pšenici (Hoffmanová, 2019).

Doposud není zcela jasné, která komponenta obilného zrna je spouštěčem symptomů. Je však prokázáno, že symptomy odeznívají po vyřazení lepku ze stravy (Nevoral, 2013). Symptomy NCGS se často překrývají s příznaky průjmové formy dráždivého tračníku (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

Dle některých autorů se NCGS vyskytuje 5x častěji u žen než u mužů, a to nejčastěji okolo 40 let věku (Hoffmanová, 2019).

1.8.5.2. Běžná variabilní imunodeficience

Běžná variabilní imunodeficience (CVID) se řadí mezi primární imunodeficience. Jedná se o klinicky nejvýznamnější primární poruchu tvorby protilátek. Hovořit se dá spíše o heterogenní skupině onemocnění s různou etiologií a patogenezi, které spojují společné klinické příznaky a laboratorní nálezy. Typicky se vyskytuje u dospělých jedinců, její prevalence je 5–10/100 000 obyvatel. Úvodní symptomy nejčastěji propukají v období od 20. do 30. roku věku (Litzman, 2019).

Manifestace CVID je velmi variabilní, nejtypičtějším projevem jsou komplikované respirační infekce. Pro diferenciální diagnostiku celiakie jsou však nejdůležitější gastrointestinální projevy CVID (Litzman, 2019).

GIT je druhá nejvíce postihovaná orgánová soustava. Symptomy spojené s GIT se vyskytují u 10–20 % pacientů s CVID (Odetola, & Ananthanarayanan, 2019). Již v poměrně časně fázi se mohou projevovat atrofickou gastritidou s perniciózní anémií. Právě atrofie klků v oblasti duodenální sliznice vede k většinou nesprávné diagnóze celiakie (Litzman, 2019).

Pacienti často referují průjmová onemocnění spojená s malabsorpcí a úbytkem na hmotnosti. Popisovány jsou i bolesti v epigastriu a pocity plnosti po jídle, vyskytuje se i anémie (Odetola, & Ananthanarayanan, 2019). Přetrvávající průjmy jsou většinou zapříčiněny střevními patogeny. Nejtypičtějším původcem infekce je *Giardia lamblia*, může však jít i o infekce salmonelové,

kampylobakterové či rotavirové (Litzman, 2019). Objevovat se mohou i neinfekční komplikace spojené s průjmem (Odetola, & Ananthanarayanan, 2019). Patří sem například idiopatické střevní záněty, někdy se hovoří o specifické formě CVID kolitidy (Litzman, 2019).

1.8.5.3. Alergie na lepek

Pšeničná mouka patří mezi nejčastější potravinové alergenů a může spustit IgE i non-IgE-mediovanou reakci s trávicími, kožními či respiračními projevy.

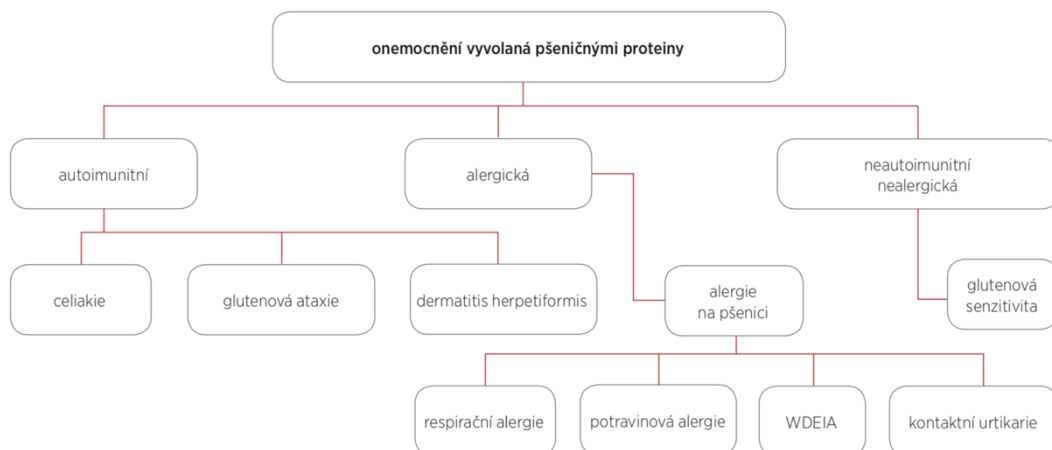
IgE zprostředkovanou alergickou reakci vyvolávají zejména omega-gliadiny a gluteniny. Přičemž mezi toxické frakce spojené s celiakií patří alfa-, beta- a gama-gliadiny (Šetinová, 2016).

Mezi gastrointestinální potíže patří bolest břicha, zvracení a křeče. Význačnější jsou však extraintestinální symptomy jako jsou otoky, pruritus, astmatické projevy, nazální kongesce, případně až anafylaktická reakce) (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

Alergie na lepek se vyskytuje především v dětském věku, dítě má většinou více potravinových alergií s projevy atopického ekzému. K vzniku senzibilizace dochází po požití lepku. Rozvoji alergie přispívá odkládání zavedení lepku do stravy. V případě, že není lepek zaveden v období tzv. okna imunologické tolerance, mezi 4. a 6. měsícem života, je narušeno navození orální tolerance a zvyšuje se riziko imunologické senzibilizace (Šetinová, 2016).

V dospělosti se typicky setkáváme s anafylaxií vyvolanou fyzickou námahou po více jak 2 hodinách od požití pšeničné bílkoviny. Jde o tzv. WDEIA (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis). Dalším případem této alergie v dospělosti je astma pekařů, kdy k senzibilizaci dochází v důsledku pravidelného vdechování mouky (Šetinová, 2016).

Obrázek 9: Onemocnění vyvolaná pšeničným proteinem



(Zdroj: Tučková, & Kverta, 2016, s.160)

1.9. Komplikace celiakie

Výskyt a závažnost komplikací je závislá na věku pacienta při stanovení diagnózy celiakie a na dodržování striktní bezlepkové diety (BLD). Pozdě diagnostikovaná, dlouhodobě neléčená či nedostatečně léčená celiakie se stává nebezpečným onemocněním (Fryč, 2016). Je dokázáno, že

diagnostika ve věku nad 50 let a nedodržování BLD, případně kombinace obojího, může vést ke zvýšené mortalitě celiaků ve srovnání s běžnou populací (Caio et al., 2019).

Většina pacientů na BLD reaguje dobře, což se projevuje klinickou, sérologickou i histologickou remisí a podstatnou redukcí dlouhodobých komplikací onemocnění. Z epidemiologických studií i klinické praxe je ale patrné, že ani striktní BLD ve všech případech nevede k úplné normalizaci komplikací jako je snížená kostní minerálová denzita (BMD) nebo rozvoj asociovaných autoimunitních onemocnění.

Specifický je také stav, kdy symptomy přetrvávají i přes striktní dodržování BLD. V tomto případě je nutné provést vyšetření a odlišit refrakterní a non-responzivní celiakie (Hoffmanová, 2019).

1.9.1. Non-responzivní celiakie

Jako non-responzivní celiakie je označován stav, kdy i po 6–12měsících po dodržování striktní BLD přetrvávají symptomy i laboratorní nálezy typické pro celiakii (Hoffmanová, 2019). Vyskytuje se u 7–30 % pacientů s celiakie a má různé příčiny.

Nejčastější příčinou je neúplné dodržování BLD (Frič, 2016). Pak jde jen o zdánlivou non-responzivitou spojenou s vědomou či nevědomou konzumací lepku. Pacienta je tedy nutné odeslat k nutričnímu terapeutovi, který provede důkladný rozbor jídelníčku pacienta a důkladně jej edukuje o bezpečném režimu, BLD, a především o skrytých zdrojích lepku. Studie prokazují, že ze skrytých zdrojů lepku může pacient přijímat 150–400 mg glutenu denně, což výrazně překračuje bezpečný denní limit 50 mg. Tolerance je navíc velmi variabilní, a proto je pro dosažení remise onemocnění u některých pacientů nutná tzv. ultračistá bezlepková dieta. Tato dieta obnáší přípravu pokrmů pouze doma, a to z čerstvých přirozeně bezlepkových surovin, kdy jedinými možnými aditivy je sůl, čistý vinný ocet a olivový olej. V případě, kdy ani toto opatření nepomůže, je možná tzv. elementární dieta, kdy je pacient po dobu 4týdnů živen pouze sippingem v kombinaci s parenterální výživou (Hoffmanová, 2019).

Další možnou příčinou může být chybná počáteční diagnóza celiakie (Hoffmanová, 2019). Může se jednat o jiné autoimunitní enteritidy či onemocnění napodobující příznaky celiakie. Jde např. o SIBO, syndrom dráždivého tračníku, mikroskopické kolitidy, insuficience pankreatu, exsudativní enteropatie, laktózovou intoleranci či střevní příznaky alergií (Frič, 2016).

Vzácně může docházet ke skutečné neodpovídavosti na BLD. Jde o pacienty s refrakterní formou celiakie, s lymfomy či jinými malignitami tenkého střeva (Hoffmanová, 2019).

1.9.2. Refrakterní celiakie

Refrakterní celiakie postihuje asi 1–1,5 % celiaků. Je charakterizována přetrvávajícími příznaky malabsorpce při současném nálezů vilózní atrofie, a to i přes dodržování BLD po dobu minimálně jednoho roku (Caio et al., 2019). Celiakální autoprotilátky jsou u těchto pacientů vlivem dodržování BLD negativní (Hoffmanová, 2019). Pro potvrzení refrakterní celiakie je nutné vyloučit jiné příčiny vilózní atrofie jako je tropická sprue, autoimunitní enteropatie či CVID (Malamut, & Cellier, 2015).

Typickým rysem refrakterní celiakie je vzestup IEL. Dle jejich charakteru se refrakterní celiakie dělí na primární a sekundární.

Pro primární typ je charakteristické, že po nasazení BLD nedošlo k žádné odpovědi. Zároveň dochází k vzestupu polyklonálních IEL s normálním fenotypem (Hoffmanová, 2019), znaky CD3 a CD8 jsou lokalizovány v membráně (Frič, 2016). Tento typ má poměrně dobrou prognózu, více než pěti let od

diagnózy přežívá až 93 % pacientů. K léčbě jsou užívány kortikosteroidy, azathioprin, budesonid a mesalazin (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

Pro sekundární typ je charakteristické zlepšení stavu po nasazení BLD a následné opětovné zhoršení, přestože je BLD striktně dodržována. Ke zhoršení může dojít i po letech dodržování bezlepkového režimu. Zároveň dochází k expanzi monoklonálních IEL s abnormálním fenotypem (Hoffmanová, 2019), kdy je znak CD3 lokalizován v cytoplazmě a znak CD8 chybí (Frič, 2016). „*Aberantní IEL populace (CD3c, CD8-) jsou preneoplastické populace T-lymfocytů. Stejná populace se vyskytuje v nádorem nepostižených sliznicí a vředech při ulcerózní jejunoileitidě, jakož i v T-lymfomu později vzniklém jako komplikace RC2, tzv. enteritis associated T-lymphoma, EATL.*“ (Frič, 2016, s. 169). Tento typ hůře odpovídá na léčbu a má výrazně horší prognózu, pětileté přežití je u asi 44 % pacientů (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

1.9.3. Maligní komplikace celiakie

Výskyt malignit u dospělých pacientů s celiakií je odhadován na 13 % (Nevoral, 2013). Všeobecné riziko malignit u celiaků je cca 1,25krát vyšší než u běžné populace. Nejvyšší riziko je u karcinomu tenkého střeva (14,41krát vyšší riziko) a jícnu (3,72krát vyšší riziko). Dále je zvýšené riziko výskytu nehodgkinského lymfomu, především T-lymfomu, a to až 15,8krát. Oproti tomu riziko karcinomu žaludku, pankreatu, jater, rekta a tlustého střeva je srovnatelné s běžnou populací. Podstatný je fakt, že po 5–15 letech dodržování striktní BLD je riziko rozvoje malignit spojených s celiakií zvýšené pouze nesignifikantně (Hoffmanová, 2019).

Střevní lymfomy

Incidence lymfomů činí celkem 8–10 %. Zvýšené je riziko nehodgkinských B-lymfomů a imunoproliferativních chorob (Frič, 2016). Nejvýznamnější maligní komplikací celiakie však představuje EATL, který tvoří asi polovinu všech malignit spojených s tímto onemocněním (Nevoral, 2013). Jde o agresivní typ nehodgkinského lymfomu vznikající z intraepiteliálních T-lymfocytů. Je spojován především s neléčenou celiakií, kde není dosaženo zahojení sliznice. Typicky dochází k multifokálnímu poškození tenkého střeva především v oblasti jejunu, ilea a duodena. Klasickým nálezem jsou ulcerace, stenózy nebo perforace střeva. Mezi klinické projevy patří bolesti břicha, průjemy, úbytek na váze či lymfadenopatie. Až v 50 % případů dochází k obstrukci či perforaci střeva. EATL u celiaků v 33–52 % případů vzniká na podkladě refrakterní celiakie druhého typu. V případě rozvoje tzv. de novo vzniká v důsledku dlouhodobě neléčené či nerozpoznané celiakie (Hoffmanová, 2019). Ke vzniku EALT dochází především u celiaků diagnostikovaných po 50. roce věku (Mulder et al., 2015). Jde o závažné maligní onemocnění s pětiletým přežitím cca 8–20 %. Pro terapii je využívána především agresivní chemoterapie a následnou transplantací kostní dřeně. Právě EATL a refrakterní celiakie druhého typu mohou vést k závažnému postižení sliznice střeva, jež může vyústit až k ulcerativní jejunoileitidě (Hoffmanová, 2019).

Adenokarcinom tenkého střeva

Adenokarcinom tenkého střeva je další vzácnou pro celiakii specifickou maligní komplikací. Představuje asi 3 % všech karcinomů GIT a vyskytuje se jak ve spojitosti s celiakií, tak u jedinců bez celiakie. U celiaků má horší prognózu, pětileté přežití je uváděno mezi 39–46 % (Hoffmanová, 2019). Okolo 13 % pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva trpí dříve nerozpoznanou celiakií. Riziko jeho vzniku je u celiaků až 30krát vyšší než u běžné populace. Stejně tak pravděpodobnost vzniku

adenomu hltnu a jícnu je 2–4krát vyšší u pacientů s celiakií než u běžné populace. Tento jev je spojován s deficitem vitamínu A u neléčených pacientů (Nevoral, 2013).

Ve srovnání s lymfomy je adenokarcinom tenkého střeva méně častý, není asociován s refrakterní celiakií a objevuje se častěji u žen (Caio et al., 2019). Typicky se vyskytuje v jejunu a v jeho léčbě se uplatňuje chemoterapie i resekce (Hoffmanová, 2019).

1.9.4. Ulcerózní jejunoileitida

Ulcerózní jejunoileitida je vzácná, ale zároveň závažná komplikace celiakie (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Klinicky se projevuje bolestí břicha, průjmy, snížením hmotnosti a malnutricí, a to i přes dodržování BLD. Vznikají charakteristické mnohočetné ulcerace, které mohou zasahovat až do hlubších vrstev sliznice, což vede ke krvácení, perforaci, případně vzniku striktur a následné obstrukci střeva (Hoffmanová, 2019).

U celiaků je tento nálezn spojen s možným výskytem či budoucím rozvojem T-lymfomu tenkého střeva. Ulcerózní jejunoileitida se může vyskytovat i jako komplikace jiných onemocnění tenkého střeva, než je celiakie (Hoffmanová, 2109).

Léčba tohoto onemocnění spočívá v resekcí nejvíce postižených částí střeva či imunosupresivní terapii (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014).

1.9.5. Hyposplenismus

Hyposplenismus je projevem pokročilé nedostatečnosti imunitního systému při dlouhodobé expozici lepku u nedidiagnostikovaných celiaků (Frič, 2016). Dochází ke snížení funkce a vzácně i atrofii sleziny (Hoffmanová, 2019). Anatomická či funkční hyposplenie se může nacházet až u 30 % dospělých celiaků, přičemž tato prevalence stoupá až na 80 % u pacientů s jinými komplikacemi (Caio et al., 2019).

Slezina má především fagocytární funkci (fagocytuje defektní erythrocyty, trombocyty, opsonizuje a fagocytuje především enkapsulované bakterie), udržuje imunitní homeostázu (např.: působí proti aktivitě autoreaktivních T-buněk) a propojuje mechanismy vrozená a adaptivní imunity. Jedinci s hyposplenismem jsou proto náchylní k trombemboliím, rozvoji autoimunitních reakcí a mají sníženou obranyschopnost proti enkapsulovaným bakteriím jako je *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* či *Haemophilus influenzae* (Hoffmanová, 2019). Právě z důvodu zvýšené náchylnost k určitým bakteriálním infekcím je pro vybrané pacienty doporučována pneumokoková a meningokoková vakcinace (Caio et al., 2019). Hyposplenismus v kombinaci se zvýšenou střevní propustností zvyšují riziko vzniku sepse, především pneumokokové. Právě pneumonie je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí u celiaků (Hoffmanová, 2019).

V případě nálezu zmenšené sleziny u pacienta s celiakií je pro potvrzení hyposplenismu nutné v nátěru periferní krve prokázat přítomnost Howellových-Jollyho tělísek (Caio et al., 2019), což jsou pozůstatky erythrocytárních jader (Hoffmanová, 2019) nebo provést tečkování erythrocytů pomocí fázového mikroskopu (Caio et al., 2019). Počet takto poškozených erythrocytů odpovídá objemu funkční tkáně sleziny (Hoffmanová, 2019).

V případě nasazení BLD dochází k obnově funkce sleziny (Hoffmanová, 2019).

1.9.6. Komplikace spojené s deficitem mikronutrientů

V důsledku malabsorpce spojené s celiakií dochází u pacientů s tímto onemocněním k nedostatku některých vitamínů a minerálů. Tento fakt úzce souvisí s řadou mimostřevními projevy celiakie. Typická je například anémie v důsledku deficitu železa či osteopenie spojená s hypokalcémií a nedostatkem vitamínu D (Erdem et al., 2015). Deficit mikronutrientů je charakteristický pro klasickou i neklasickou formu celiakie. Většina nově diagnostikovaných celiaků má mimo jiné nedostatek zinku, který se pojí například s kožními lézemi (Mudler et al., 2015).

U pacientů s celiakií je doporučován monitoring tělesné hmotnosti a některé sérologické parametry, minimálně vitamín B6, B12, kyselina listová, zinek a vždy 25-OH vitamín D (Wierdsma et al., 2013). Monitorována může být i hladina hemoglobinu, železa, vápníku, alkalické fosfatázy či parathormonu (Mudler et al., 2015).

Anémie

Anémie je typickou a častou komplikací celiakie. Vyskytuje se asi u 15 % a dospělých a 3 % dětských celiaků (Hoffmanová, 2019). Nejčastější je sideropenická mikrocytární anémie spojená s malabsorbci železa v jejunu (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). V důsledku poškození jejunu může docházet i k anémii z nedostatku folátů, při poškození terminálního ilea může docházet i k perniciózní anémii z deficitu vitamínu B12, tyto typy anémie jsou však méně časté. Deficit folátů může vést i k pancytopenii (Hoffmanová, 2019). Nedostatek folátů a vitamínu B12 může navíc vést i k úzkostem a depresím (Al-Toma et al., 2019). Při diagnostice celiakie je nutné myslet na fakt, že jejím jediným příznakem může být právě na léčbu nereagující hypochromní anémie z nedostatku železa (Nevoral, 2016). Anémie je typickou a častou komplikací celiakie. V důsledku těžké malabsorpce vitamínu K může docházet i k projevům hemoragické diatézy (Falt, Fojtík & Šmajstrla, 2014). Hematologické a neurologické komplikace může způsobit i nedostatek mědi (Al-Toma et al., 2019).

Metabolická osteopatie

Celiakie je velmi často spojena s metabolickými kostními změnami, které se mohou objevovat u symptomatologických i asymptomatických forem celiakie. Bez ohledu na klinickou formu celiakie má v době stanovení diagnózy třetina dospělých pacientů osteoporózu, třetina osteopenii a jen jedna třetina má normální kostní minerální denzitu (BMD). Riziko snížení kostní hmoty narůstá přirozeně s věkem, s nízkým body mass indexem (BMI) a u žen v menopauze. Je odhadováno, že nediodagnostikovaná celiakie je příčinou 2–4 % případů osteopenie a osteoporózy (Hoffmanová, 2019).

Příčiny kostních změn u celiaků se dle etiologie dají rozdělit do dvou hlavních okruhů – změny spojené s malabsorbci vápníku a vitamínu D a změny spojené s chronickými střevními záněty (Hoffmanová, Sánchez, & Džupa, 2015).

Malabsorpce vápníku a vitamínu D vede k sekundárnímu hyperparatyroidismu, což má za následek zvýšení kostního obratu a ztrátě především kortikální kosti. Hyperparatyroidismus se dle současných poznatků nachází až u třetiny nově diagnostikovaných dospělých celiaků. Při zvýšené hladině parathormonu se tak dá předpokládat snížená BMD (Hoffmanová, 2019).

Deficit vitamínu D je u celiaků velmi frekventní, je popisován u 64 % mužů a až 71 % žen (Hoffmanová, Sánchez, & Džupa, 2015). Jeho snížená absorpce je spojená s malabsorbci tuků, navíc

může být jeho příjem ve stravě snížen v důsledku vyřazení mléka a mléčných výrobků, pokud pacient s celiakií navíc trpí například laktózovou intolerancí (Al-Toma et al., 2019).

Snížená sérová hladina 25-OH vitamínu D3 pozitivně koreluje se sníženou BMD. Nízká hladina vitamínu D navíc nemá vliv jen na sníženou BMD, ale vede i ke zhoršení neuromuskulárních funkcí, což zvyšuje riziko pádu a s ním spojené zvýšené riziko zlomenin u celiaků (Hoffmanová, Sánchez, & Džupa, 2015).

V důsledku chronického střevního zánětu dochází k uvolňování proinflammatorních cytokinů (TNF- α , IL-6, IL-1 β) do periferní krve. Tyto cytokiny mají krom jiného osteotropní efekt. Porušují rovnováhu v hlavním systému regulujícím aktivitu osteoklastů a umožňují osteoresorpci (Hoffmanová, 2019). Příkladem může být souvislost mezi vysokou sérovou hladinou IL-6 se sníženou BMD v lumbální páteři (Hoffmanová, Sánchez, & Džupa, 2015).

Jeden z důvodů metabolické osteopatie může být i osteomalacie, u dětí rachitis, z deficitu vitamínu D. Přestože v západních zemích se u celiakie osteomalacie vyskytuje ojediněle v případě jejího nálezu spolu se sníženou sérologickou hladinou vápníku, fosforu, vitamínu D a zároveň vysokou hladinou alkalické fosfatázy, je v rámci diferenciální diagnostiky nutné myslet na celiakii.

Střevní malabsorpce také souvisí s deficitem dalších mikronutrientů ovlivňujících mimo jiné metabolismus kostí. Jde například o zinek (Hoffmanová, Sánchez, & Džupa, 2015), který souvisí i s poruchami růstu u dětí s celiakií (Al-Toma et al., 2019).

1.9.7. Jaterní komplikace

Játra a střevo jsou anatomicky, metabolicky i imunologicky propojené orgány. Pro celiakii je specifická dysbalance na úrovni střevní imunity, bariéry a mikrobioty ovlivňující metabolické imunitní i mikrostrukturální procesy jaterní tkáně (Hoffmanová, 2019). U neléčené celiakie jsou jaterní komplikace a s nimi spojené zvýšené jaterní testy běžné (Rubio-Tapi, & Murray 2019).

Spektrum jaterních onemocnění asociovaných s celiakií lze rozdělit na kryptogenní hypertransaminázemii, neboli celiakální hepatitidu, a na asociované autoimunitní jaterní choroby.

Celiakální hepatitida je úzce spojena s konzumací lepku. Dochází k izolované elevaci sérových transamináz (alanin-aminotransferázy (ALT) a aspartát-aminotransferázy (AST) u aktivní neléčené celiakie ve chvíli, kdy není přítomno jiné onemocnění jater (Hoffmanová, 2019). Hypertransaminázie se vyskytují u 13–60 % neléčených celiaků. Zároveň asi 9 % neobjasněné hypertransaminázie je přisuzováno nediagnostikované celiakii (Rubio-Tapi, & Murray 2019).

Celiakální hepatitida je charakterizována bezpříznakovým zvýšením transamináz, typicky na 3–5násobek normy, který se neprojevuje histologickým nálezem na jaterní tkáni. Jaterní biopsie proto nemá v diagnostice celiakální hepatitidy význam.

Prognóza tohoto onemocnění je velmi dobrá, typicky už během prvního roku dodržování striktní BLD dochází k normalizaci hladiny transamináz.

S celiakií asociovaná jaterní onemocnění se vyskytují méně často než celiakální hepatitida, ale zároveň častěji než v běžné populaci. Jde například o autoimunitní hepatitidu a cholangitidu či primární biliární a sklerozující cholangitidu (Hoffmanová, 2019). Důvod spojení celiakie s autoimunitními jaterními onemocněními není objasněn. Vliv BLD na tyto onemocnění je jen malý (Rubio-Tapi, & Murray 2019), její dodržování je však nezbytné pro stabilizaci celiakie (Hoffmanová, 2019).

V důsledku malabsorpce u neléčené klasické celiakie se může vyskytovat i jaterní steatóza, které je reverzibilní a po zavedení BLD se stav normalizuje (Hoffmanová, 2019).

1.10. Klinické sledování pacientů s celiakií

Dlouhodobé pravidelné sledování celiaků si klade za cíl především prevenci a případně časný záchyt komplikací celiakie. Pro zamezení rozvoje komplikací je naprosto zásadní dodržování striktní BLD. Adherence k BLD kolísá, velmi dobré výsledky jsou pozorovány u předškolních dětí, kdy je dieta regulována rodiči. V pubertě a adolescenci je compliance k BLD problematická (Hoffmanová, 2019). Ukazuje se také, že u dětí, jež podstoupily bioptické vyšetření je compliance lepší než u dětí, které jej nepodstoupily. Stejně tak pacienti s asymptomatickou formou celiakie mají horší compliance, než ti s klinickými obtížemi (Frühauf, El-Lababidi, & Sztányi, 2018). U dospělých je vyšší compliance pozorován u pacientů, kterým byla celiakie diagnostikována již v dětství a dále u těch, kteří jsou motivováni a vhodně edukováni o BLD. Dále je rozhodující pravidelná kontrola lékařem. U pacientů, kteří jsou pravidelně sledováni je compliance až 97 %, naopak u těch, jež sledováni nejsou, dosahuje pouze 40 % (Hoffmanová, 2019).

První rok po stanovení diagnózy je klíčový. První návštěva u lékaře by měla proběhnout již po 3–4 měsících od zavedení BLD. V tomto období je nutné zjistit, zda pacient zcela pochopil princip BLD a zda dochází k remisi onemocnění. Důležitá je i psychická podpora, optimalizace bezpečného režimu a motivace pacienta. Potom, co se pacient dostane do stabilizovaného stavu je doporučováno pravidelné sledování v intervalech jednoho roku až dvou let (Al-Toma et al., 2019).

V klinické praxi jsou pro sledování pacientů využívána klinická a sérologická vyšetření a případně histologické zhodnocení. Dále jsou využívány dotazníky dietní adheze, případně dietní rozbor provedený nutričním terapeutem (Hoffmanová, 2019). Spolupráce s nutričním terapeutem by měla být považována za standard vedoucí k úspěšnému dosažení terapeutických cílů. V ideálním případě by pacient měl docházet na konzultace jednou za 3–6 měsíců, a to až do dosažení klinické stabilizace. Následovat by měli konzultace v intervalu 1–2 let, a to především u žen ve fertlím věku a v období těhotenství (Husby, & Bai, 2019).

Přestože jsou celiakální autoprotilátky důležitým diagnostickým markerem, pro určení kvality BLD u stabilizovaného celiaka nejsou zcela vhodné. Pro vyhledávání pacientů, kteří potřebují vylepšit svou BLD je v klinické praxi doporučováno využívat dotazník dietní adherence. Rizikové pacienty je následně vhodné redukovat ideálně za pomoci nutričního terapeuta znalého problematiky BLD (Hoffmanová, 2019).

2. Terapie celiakie

2.1. Bezpečková dieta a bezpečkový režim

Správně diagnostikovaná celiakie a včasné zavedení BLD jsou klíčové nejen pro normalizaci imunitních a absorpčních funkcí tenkého střeva, ale i imunitního stavu celého organismu. V současné je pouze správně vedená striktní celoživotní BLD dlouhodobě prověřená léčba celiakie. Jen díky bezpečkovému režimu lze dosáhnout klinické, sérologické i histologické remise. Dlouhodobé compliance k BLD vede ke snížení morbidity i mortality, redukuje dlouhodobé komplikace celiakie a zlepšuje kvalitu života celiaků (Hoffmanová, 2019).

Je třeba myslet na fakt, že diagnóza celiakie a vyslovení požadavků bezpečkového režimu je pro pacienta velkou psychickou zátěží. Pro úspěšné zavedení BLD je nutná týmový přístup zahrnující nejen pacienta a jeho blízké, ale i lékaře, nutričního terapeuta a také zájmové organizace celiaků, které by měl pacient vždy vyhledat (Frühauf, El-Lababidi, & Sztányi, 2018). Pacienti odkázaní na

BLD musí být náležitě edukováni nejen v oblasti vhodného výběru potravin a nakládání s nimi, ale měli by se také orientovat v aktuálních podmínkách pro eventuální čerpání finančních příspěvků od zdravotních pojišťoven. Je také známo, že nedostatečné porozumění zásadám BLD a s ní související legislativě vede nejenom k nezáměrné konzumaci lepku, ale i k nadbytečným dietním omezením (Hoffmanová, 2019).

2.1.1. Princip bezlepkové diety

BLD je založena na úplném vyloučení glutenu z potravy. Jde tedy o vyřazení všech surovin, potravin a nápojů z pšenice (včetně špaldy), žita, ječmene, jejich kříženců (Triticale, Tritordeum) a některých odrůd ovsa (Hoffmanová, 2019). Avaniiny, prolaminová frakce ovsa, jsou méně imunogenní než u ostatních zmíněných obilovin, oves je ale často kontaminován příměsí jiných obilovin (především ječmene) nebo k jeho kontaminaci může dojít při výrobě, například pokud nejsou dokonale vyčištěny strojní soustavy před zpracováním ovsa (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018).

Striktní BLD zahrnuje nejenom odstranění zjevných zdrojů lepku, jako jsou mouky či pečivo, ale i těch, které nejsou na první pohled evidentní. Lepek je využíván jako složka či aditivum (některá zahušťovadla, stabilizátory, emulgátory) k vylepšení textury, chuti, trvanlivosti a vlhkosti. Jedinci odkázaní na BLD se tedy musí naučit bezpečně rozpoznat zdroje lepku a podrobně studovat etikety potravinářských výrobků (Hoffmanová, 2019).

2.1.2. Úskalí bezlepkového režimu

Pro celiaky je nezbytné, aby byli seznámeni se všemi aspekty bezlepkového režimu. Striktní dodržování BLD je zásadní pro dosažení remise onemocnění, a právě náhodné či nevědomé přijímání lepku může vést k přetrvávání nežádoucích symptomů (Hoffmanová, 2019). Pacienti proto musí porozumět nejenom správnému výběru potravin, ale i rizikům kontaminace bezlepkových potravin lepkem a problematice stopového množství lepku v potravinách (Hoffmanová, & Sánchez, 2015).

V domácím prostředí je nutné vyhradit místo a nádoby určené k uchovávání bezlepkových surovin a potravin tak, aby nepřišli do kontaktu s lepkovými potravinami. Dále je nutné rozdělit prkénka a nože na krájení lepkových a nelepkových potravin a nepoužívat stejné servírovací náčiní pro lepkové a bezlepkové pokrmy. Nutné je i oddělení topinkovače, toustovače či fritézy na přípravu lepkových a bezlepkových pokrmů (Hoffmanová, 2019). Například štěrbiny topinkovače nelze vyčistit tak dokonale, aby nebylo bezlepkové pečivo kontaminováno (Skyvová, 2016). Nutnosti dvojím spotřebičům a popřípadě i pánví a hrnců lze předejít důkladným čištěním daného náčiní mezi použitými (Al-Toma et al., 2019). Mytí nádobí v domácnosti má vždy probíhat pod tekoucí vodou, důležité je častá výměna mycích pomůcek a vhodné je zvážit používání papírových utěrek. Nejideálnější je pak hygienické mytí v myčce, kdy je při používání správných prostředků a při správné údržbě zařízení jistota hygienicky bezpečné čistoty náčiní. Při přípravě příloh jako jsou těstoviny nebo knedlíky je nutné, aby byly vařeny samostatně v čisté vodě. Stejně tak není možné použít stejný tuk pro smažené lepkové a bezlepkové pokrmy (Skyvová, 2016).

Výše popsany režim by měl být dodržován i v zařízeních veřejného stravování, kde nabízejí bezlepkové pokrmy. V ideálním případě jsou od sebe provozy připravující lepkové a bezlepkové pokrmy odděleny. Celiak se však musí v rámci ochrany svého zdraví při stravování mimo domov vhodně ptát na dodržování dříve zmíněných opatření. Nelze spoléhat na deklaraci bezlepkovosti

v menu, dodržování opatření, jež brání kontaminaci lepkem je závislé na informovanosti a pečlivosti personálu daného zařízení, a ty často nebývají zcela bezchybné (Hoffmanová, 2019).

2.1.3. Možné nutriční dysbalance při bezlepkové dietě

Správně sestavená BLD by měla být plnohodnotná a dostatečně pestrá (Kohout, 2016 a). Oproti běžné stravě má BLD rozdílné složení. Velký podíl denního příjmu energie tvoří tuk. Také platí, že bezlepkové pečivo a těstoviny pro své složení (např. vyšší obsah škrobů v rýžové mouce a tuků v ovesné mouce) obsahuje větší množství energie než pšeničné pečivo. Zároveň bezlepkové pečivo obsahuje méně bílkovin než pšeničné pečivo. Obsah bílkovin se výrazně zvyšuje po přidání mouky z teffu, quinoj či pohanky, možné je i přidání luštěnin nebo mléčné či vaječné bílkoviny. Obsah sacharidů v bezlepkových výrobcích je nižší než v pšeničném pečivu, a to z důvodu přidávání tuku a bílkovin k mouce či škrobu (Hýsková, 2016). Výše zmíněný nepoměr hlavních živin může přispívat k rozvoji onemocnění jako je obezita, dyslipidemie, ateroskleróza či inzulinová rezistence (Makovický et al., 2020). Častý je i vyšší glykemický index zpracovaných bezlepkových potravin. V poslední době prevalence nadváhy a obezity u celiaků stoupá. Dle některých studií až 40 % celiaků trpí nadváhou a až 13 % obezitou (Al-Toma et al., 2019).

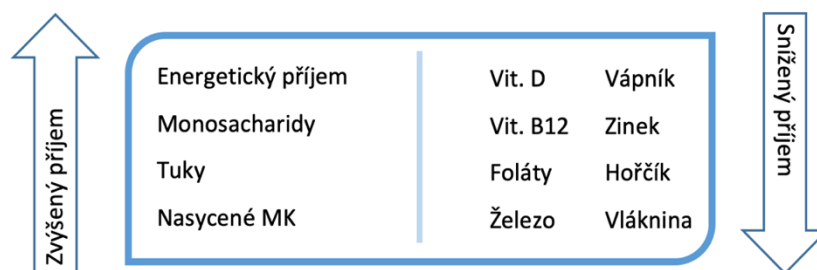
Vyřazením s lepkem spjatých surovin však pacient přichází o dobré zdroje vlákniny, vitamínů skupiny B nebo minerálních látek jako je železo, zinek či selen (Pekárková, 2020). Nesprávně složená BLD může být deficitní i v obsahu vitamínu A, D, vápníku a hořčíku (Kohout, 2016 a).

Z metaanalýzy publikované v časopise *Nutrients* zaměřené na rozdíl obsahu živin v lepkové a bezlepkové stravě vyplývá, že nejzásadnější rozdíl je v obsahu vlákniny (Taetzsch et al., 2018). Do bezlepkových výrobků se proto přidává vláknina ve formě neškrobových polysacharidů jako je inulin, β -glukan nebo hrachová vláknina (Hýsková, 2016). Dostatečný příjem vlákniny hraje důležitou roli v prevenci kolorektálního karcinomu i zánětlivých onemocnění střev (Pekárková, 2020). Zároveň má pozitivní vliv na hladinu cholesterolu v krvi, na glykemickou kontrolu či napomáhá pocitu sytosti (Hoffmanová, 2019).

S ohledem na zvýšené riziko sekundární osteoporózy, by měla BLD obsahovat dostatek bílkovin, vitamínu D a vápníku.

Příjem bílkovin u celiaků by měl být lehce vyšší, že u běžné populace, a to cca 1,2 g/kg tělesné hmotnosti za den. Pro doplnění vápníku a vitamínů D je vhodná především konzumace mléka a mléčných výrobků. V případě rozvoje sekundární laktóзовé intolerance je vhodná suplementace těchto mikronutrientů (Kohout, 2016 b). Mezi bezlepkové obiloviny bohaté na vápník patří teff, quinoa či amarant. (Hoffmanová, 2019). Mezi další zdroje vitamínu D patří například tučné ryby jako je losos či tuňák, dále vejce či fortifikované mouky nebo džusy (Hoffmanová, 2019).

Obrázek 10: Možné nutriční nedostatky bezlepkové diety



(Upraveno dle Vici et al., 2016, s. 1240)

2.2. Lepek v potravinách

2.2.1. Legislativa – označování bezpečných potravin

Výsledný zdravotní efekt BLD není závislý jen na edukovanosti a sebekázi celiaka, ale i na potravinářském průmyslu. Výrobci bezpečných potravin musí dodržovat správnou výrobní praxi a do systému výroby zabudovat opatření bránící nežádoucí kontaminaci lepkem (Hoffmanová, 2019). Lepek je dle Codex Alimentarius definován jako bílkovinná frakce pšenice, žita, ječmene a ovsa nebo jejich kříženců a derivátů, na kterou mají některé osoby nesnášenlivost, a která je rozpustná ve vodě a 0,5 mol/l roztoku chloridu sodného (Gabrovská et al., 2015).

Dle nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) č. 1169/2011 ze dne 25. října 2011 o poskytování informací o potravinách spotřebitelům musí být lepek, pokud je v potravině přítomen, uveden ve složení a výrazně označen na obalu výrobku. Článek 3 odstavec 1 Prováděcího nařízení Komise (EU) č. 828/2014 o požadavcích na poskytování informací o nepřítomnosti či sníženém obsahu lepku v potravinách spotřebitelům definuje označení „bez lepku“ a „velmi nízký obsah lepku“ (Hoffmanová, 2019).

Označení „bez lepku“ může nést potravina, která obsahuje maximálně 20 mg lepku na kilogram potraviny ve stavu, ve kterém se dostává ke konečnému spotřebiteli (Gabrovská et al., 2015). Označení „velmi nízký obsah lepku“ lze použít pouze tehdy, pokud potravina obsahuje jednu nebo více složek vyrobených ze speciálně upravené pšenice, žita, ječmene, ovsa nebo jejich kříženců (Solařová, 2016). V takovýchto potravinách může být obsaženo nejvýše 100 mg lepku na kilogram potraviny ve stavu, ve kterém se dostává ke konečnému spotřebiteli (Gabrovská et al., 2015).

Mimo výše uvedená legislativou upravená označení mohou výrobci pro snadnější orientaci opatřit obaly produktů i dalšími označeními. Jde například o alternativní označení jako je symbol přeškrtnutého klasu či tvrzení jako „vhodné pro celiaky“ nebo „vhodné pro bezpečnou dietu“ (Solařová, 2015). Tato označení nejsou povinná, nejsou nijak legislativně ukotvena a nemohou proto nahradit v legislativě uvedená tvrzení (Hoffmanová, 2019).

Pro všechna alternativní a doprovodná označení platí, že je možné je užít pouze tehdy, že neuvádějí spotřebitele v omyl a za podmínky, že jsou produkty označeny i dle oficiálních nařízení (Kršková, 2016).

Na obalech se také mohou objevit dobrovolná označení preventivního charakteru jako je „může obsahovat stopy lepku“. Toto označení poskytuje výrobce v rámci zodpovědného přístupu, kdy může například dojít k neúmyslné kontaminaci. Cílem preventivního značení je upozornit spotřebitele na riziko nezáměrné kontaminace potraviny alergenem a usnadnit tak osobám s alergií nebo nesnášenlivostí výběr potravin (Kršková, 2016). Preventivní značení se používá pouze v případě, kdy alergen nebyl vědomě použit při výrobě potraviny a potravina přesto může obsahovat malá množství alergenu, který zůstane ve výrobku po realizaci všech preventivních opatření k zabránění kontaminace. To se může stát především v případě, kdy se s rizikovým alergenem v dané výrobě běžně pracuje. Naopak tam, kde se s tímto alergenem běžně nepracuje (např. celer v cukrovarnictví nebo ryby v pekařství), toto označení nemá opodstatnění (Solařová, 2016).

Pojem „stopy lepku“ není nijak legislativně zakotven. SZPI proto dlouhodobě používá jako definici stop lepku takové množství lepku, které nepřesahuje desetinásobek limitu stanovitelnosti použité analytické metody, což je množství do 50 mg lepku na kilogram potraviny (Hoffmanová, 2019).

Dalším možným údajem, který si může objevit na obalu výrobku je „vyrobena v závodě, který zpracovává lepek“ (Kršková, 2016). Toto označení na etiketu nepatří. Žádné doporučené opatření nezabavuje výrobce odpovědnosti za bezpečnost potravin. Označení toho typu mohou mít navíc na pacienty s celiakií i jinými potravinovými alergiemi či intolerancemi negativní vliv (Solařová, 2016).

2.2.2. Výběr potravin

BLD se skládá z přirozeně bezlepkových potravin a certifikovaných, speciálně upravených bezlepkových potravinářských výrobků. Cílem je, aby byla racionální a správně nutričně vyvážená.

V současné době je na trhu dostupná široká nabídka speciálně upravených bezlepkových potravin (Hoffmanová, 2019). Jde například o moučné směsi, pečivo, chléb, sušenky a cukrovinky, těstoviny, polotovary jako pizza či knedlíky nebo i bezlepková piva (Hýsková, 2016). Problémem zůstává vyšší cena těchto výrobků, která může v závislosti na typu, lokalitě nákupu či výrobci 2–5krát vyšší, než jsou ceny lepkových variant daného potravinářského výrobku (Hoffmanová, 2019).

Mezi přirozeně bezlepkové potraviny patří maso, ryby, vejce, mléko a mléčné výrobky, brambory, ovoce a zelenina, ořechy a semena (např. slunečnicové, dýňové, lněné, konopné semínko, sezam, mák) či luštěniny (např. hrách, fazole, čočka, cizrna), sója, pseudoobiloviny a vybrané bezlepkové obiloviny (viz Tabulka 4) (Hoffmanová, 2019).

Je vhodné brát v potaz, že i v případě, kdy pacient konzumuje pouze nelepkové obiloviny a pseudoobiloviny existuje riziko jejich kontaminace lepkem. Tento problém se může vyskytnout například u pohankové či kukuřičné mouky, kdy může dojít k infiltraci pšenice na pole s bezlepkovou obilninou například v důsledku náletů způsobených větrem. Jen několik klasů může kontaminovat celou šarži dané bezlepkové mouky. Stejný problém může nastat i v mlýnském provozu, kdy například nedojde k dokonalému vyčištění strojů. Celiak se tak může dostat do kontaktu s lepkem i při velmi přísném režimu (Pekárková, 2020).

Tabulka 4: Potraviny bezpečné pro BLD

Typy potravin	Příklady
Obiloviny	Rýže, kukuřice, proso (jáhly)
Pseudoobiloviny	Čirok, teff, pohanka, amarant, quinoa, bér
Ovoce, zelenina, hlízy a kořeny, luštěniny, ořechy, semena	Brambory, maniok, tapioka Zejména čerstvé, mražené a sušené, neochucené
Mléko a mléčné výrobky	Veškeré neochucené mléčné výrobky, čerstvé mléko, smetana
Maso, ryby, vejce	Nezpracované, neochucené
Nápoje	Nealkoholické nápoje (např. minerální vody, limonády, 100 % džusy, nektary) zrnková káva, čaj, víno, některé čisté destiláty
Cukrovinky a sladidla	Cukr, med, náhradní sladidla, glukózový sirup, čistá čokoláda, džem, marmeláda
Tuky, škroby, koření, přísady	Rostlinné oleje, máslo, sádlo, margaríny bez příměsí Bramborový a kukuřičný škrob, jednodruhová koření, sůl,

(Upraveno dle Hoffmanová, 2019, s. 168)

Gluten se může nacházet i v potravinářských výrobcích, kde by laik jeho přítomnost nepředpokládal (Frühauf, El-Lababidi, & Szitányi, 2018). Jde například o uzeniny, dresinky, kypřicí prášek, zmrzlinu, cukrovinky, jogurty, pomazánky, kořenící směsi, pivo a některé destiláty, instantní

pokrmu a řadu dalších potravinářských výrobků (Viz Tabulka 5) (Hoffmanová, 2019). Je také využíván jako pomocná látka v lécích a doplňcích stravy (Frühauf, El-Lababidi, & Sztitányi, 2018).

Tabulka 5: Možné skryté zdroje lepku

Typy potravin	Příklady
Obiloviny	Oves a ovesné výrobky, zelený ječmen
Ovoce, zelenina a suché plody	Kandované, konzervované či nakladené ovoce, ovocné a zeleninové přesní dávky, nakládaná zelenina a hotové zeleninové pokrmy, rosoly a pyré, pražené a ochucené oříšky a semena
Dochucovadla	Marinády, dresinky, kečup, hořčice, majonézy, sójové omáčky, bujónové kostky, kořenící směsi
Cukrovinky, polevy a pochutiny	Glazury, želatiny, čokolády s příchutí, krémy, zmrzliny, nanuky, pudinky sójové suky, chipsy, křupky, popcorn, burizony, corn flakes, müsli
Masné a rybí výrobky	Uzeniny, jitrnice, jelita, paštiky, krabí tyčinky, zavináče, rybí a masové konzervy, nakládané a merinové maso a ryby, masové rolády a záviny
Alternativy masa	Seiten, robi, klaso
Nápoje	Hotové směsi na kávu, čokoládu, kakao, frappé, izotonické nápoje, ovocné šťávy s přidanou vlákninou, barvené destiláty, likéry, pivo
Hotové výrobky a sdílená příprava pokrmů	Bramborová kaše, směsi na knedlíky Sdílené fritézy, toasty
Ostatní	Plnidla léků a doplňků stravy, hostie a jiné náboženské pokrmy

(Upraveno dle Hoffmanová, 2019, s. 164 a Skyvová, 2016, s. 36)

Lepek se může nacházet i v některých zahušťovadlech, emulgátorech a stabilizátorech (Pekárková, 2020). Z počátku může být náročné orientovat se v těchto aditivech a rozpoznat mezi nimi možné zdroje lepku. Jde například o modifikované škroby (E1400–1450), které představují potencionální zdroj lepku a slouží jako zahušťovadla.

Mezi riziková, lepek obsahující aditiva, které se mohou objevit ve složení výrobku, patří například rostlinné bílkoviny z lepkových obilovin, modifikované škroby z lepkových obilovin, slad (ječný), maltóza (sladový cukr) a vločky, klíčky či otruby (vláknina) z lepkových obilovin.

Naopak některá aditiva z lepkových obilovin mohou být pro BLD bezpečná, protože z nich byl během procesu zpracování odstraněn všechn lepek. Dle stanoviska EFSA (Evropský úřad pro bezpečnost potravin) jde o glukózový sirup a dextrózu z pšenice, maltodextrin na bázi pšenice, glukózový sirup z ječmenného škrobu a destiláty z obilovin obsahujících lepek (Hýsková, 2016).

Pro výběr potravin vhodných pro BLD platí zásada, že pokud není možné zjistit přesné složení pokrmu či potravinářského výrobku, je lepší ho nekonzumovat (Skyvová, 2016)

Přestože ideální by byl naprosto nulový příjem lepku, jeho absolutní eliminace ze stravy je složitá. Konzumace glutenu v množství menším než 10mg/den je u celiaků spojená s minimální pravděpodobností rozvoje histologických změn. U velké části celiaků je ale za bezpečnou považována hranice 50 mg/den (Hoffmanová, 2019).

2.2.3. Oves v bezlepkové dietě

Zařazení ovsa do BLD je stále kontroverzním tématem. A to i přesto, že oves patří do jiného rodu než pšenice, žito a ječmen a avaliny, prolaminy ovsa, jsou méně imunogenní než prolaminy pšenice, žita a ječmene. Tato kontroverze pramení především z minulosti, kdy byl oves pro celiaky

zakázán. Historické studie však nejsou zcela relevantní, protože není jasné, zda oves nebyl kontaminován jinými obilovinami, jež obsahovaly lepek, jak je u běžného ovsa možné. Až v 90. letech 20. století začaly vznikat práce demonstrující, že konzumace čistého, „bezlepkového“, ovsa nevede u celiaků k rozvoji intestinálního zánětu (Hoffmanová, 2019).

Zařazení ovsa do bezlepkové diety je doporučováno pouze pacientům v klinické, sérologické i histologické remisi. U nově diagnostikovaných celiaků je nutná striktní bezlepková i „bezovesná“ dieta. Za bezpečnou denní dávku ovsa pro pacienty v remisi je považováno 70 g u dospělých a 20 g u dětí (Hoffmanová, et al., 2019).

Oves vede ke zlepšení celkové nutriční hodnoty BLD, a to především kvůli přísunu vlákniny a s ní spojených β -glukanů. Dále jde o vhodný poměr nasycených a polynenasycených mastných kyselin, o obsah minerálů, vitamínů, antioxidantů a esenciálních aminokyselin (Smulders et al., 2018). Kromě dobrých nutričních hodnot je zařazení ovsa do BLD celiaky vnímáno jako příjemné a chutné zpestření jídelníčku (Hoffmanová, 2019).

Pro celiaky je naprosto nevhodný běžně prodávaný komerční oves, který je téměř vždy kontaminovaný pšenicí, žitem či ječmenem. Přípustný je pouze oves označený jako bezlepkový, který obdrží certifikát deklarující dodržování přísných výrobních postupů. V Evropě je tento certifikát vydáván AOESC (Association of European Coeliac Societies) (Hoffmanová, 2019). Bezlepkový oves musí také splňovat legislativní normy pro bezlepkové potraviny. To znamená, že maximální obsah lepku ve finálním výrobku nesmí přesahovat 20 mg/kg (Smulders et al., 2018).

Přesto, že se čistý oves považuje za bezpečný, z některých studií vyplývá, že konzumace ovsa může u malé části celiaků vyvolávat komplikace. Tento fakt nelze přehlížet, a proto by měl být celiak konzumující oves pod dohledem lékaře pro případ individuální citlivosti (Hoffmanová, 2019). Výzkumy také naznačují, že existují určité rozdíly mezi jednotlivými kultivary ovsa v souvislosti s jejich imunoreaktivitou (Hýsková, 2016). Pro testování možné citlivosti na oves je nutné vyvinout vhodné metody, jež by napomohly odhalit riziko citlivosti na jednotlivé odrůdy ovsa. Tyto metody by se měly zaměřit jak na imunologickou reakci organismu pacienta proti prolaminům ovsa, tak na fyzikálně-chemické vlastnosti ovesných proteinů a na jejich biologickou aktivitu (Hoffmanová, et al., 2019).

2.3. Suplementace mikronutrientů u celiaků

Deficit mikronutrientů je typicky spojen s neléčenou celiakií a s ní spojenou vilózní atrofií střeva, která vede k malabsorpci. U některých celiaků však deficit některých vitamínů a minerálů přetrvává i přes dodržování BLD (Vici et al., 2016). V tomto případě je vždy v první řadě nutné zapracovat na dostatečném příjmu těchto živin ze stravy, v případě, že deficit přetrvává je nutné daný mikronutrient suplementovat (Kohout, 2016).

Ukazuje se, že nejčastější je mezi celiaky deficit vitamínu D, vitamínu B12, folátů, vápník, zinku, železa a hořčíku (Vici et al., 2016).

V případě snížené hladiny vitamínu D je doporučováno suplementovat jej společně s vápníkem, Adekvátní denní příjem by měl činit 800–1000 IU vitamínu D3 a 100–1500 mg vápníku. I v případě, kdy se dostane sérologická hladina vitamínu D do normy, je v zimních měsících doporučována preventivní suplementace, a to například v množství 10–15 kapek Vigantolu® jednou týdně (Hoffmanová, Sánchez, & Džupa, 2015).

Ze studií zabývajících se deficitem mikronutrientů u pacientů, kteří dlouhodobě dodržují BLD vyplývá, že až 30 % pacientů trpí deficitem vitamínu B12 a až 20 % nedostatkem kyseliny listové. Po

dobu do dosažení normální hladiny vitamínu B12 je doporučován denní příjem ve výši 1000 µg/den, následně by se mělo pokračovat s dávkou 500 µg/den. Suplementace kyseliny listové při její snížené hladině v séru činní 1mg/den po dobu tří měsíců, následně 400–800 µg/den.

Až 40 % celiaků dlouhodobě dodržujících BLD trpí nedostatkem železa (Rondanelli, 2019). Tento deficit se častěji objevuje u žen. Navíc obnova zásob železa v organismu může po dosažení remise trvat 6–12 měsíců (Vici et al., 2016). Terapie by měla začít na nízkých dávkách a příjem by měl být konstantní až do dosažení ideálních zásob železa. Po dosažení ideální hladiny železa v organismu by měla léčba pokračovat alespoň další 3 měsíce.

Nejběžnější a účinná je léčba 200 mg síranu železnatého dvakrát denně. V případě, že pacient tento způsob léčby netoleruje dobře, je možná léčba nižšími dávkami, případně jinými sloučeninami železa či suspenzemi železa (Rondanelli, 2019).

Nedostatek zinku se vyskytuje až u 50 % nově diagnostikovaných celiaků (Rondanelli, 2019). V návaznosti na zavedení BLD se jeho hladina obvykle stabilizuje během 1 roku (Vici et al., 2016). V případě přetrvávajícího deficitu je nutná suplementace ve výši 25–40 mg/den, a to až do doby dosažení normální hladiny zinku v séru (Theethira, Dennis, & Leffler, 2014).

Deficit hořčíku postihuje asi 20 % celiaků (Rondanelli, 2019). Tento nedostatek může souviset nižším obsahem hořčíku v bezlepkových obilovinách a výrobcích z nich (Vici et al., 2016). Denní doporučená dávka hořčíku pro jeho suplementaci je 200–300 mg (Rondanelli, 2019).

2.4. Další potenciální způsoby léčby celiakie

Důkladnost BLD je závislá na motivovanosti a znalostech pacientů. Nicméně ani u velmi motivovaných pacientů striktně dodržujících BLD nelze vyloučit možnost nezáměrné konzumace lepku a z ní vyplývající komplikace. Právě tato problematika je podnětem k výzkumům alternativních způsobů terapie celiakie. Hlavním cílem je eliminace komplikací spojených s nezáměrnou náhodnou konzumací lepku a urychlení dosažení histologické remise. Experimentální léčbu celiakie lze rozdělit do čtyř oblastí. Jde o intraluminální terapii, imunoterapii, inaktivaci imunitních procesů probíhajících v lamina propria mucosae a o imunosupresi (Hoffmanová, 2019).

Intraluminální terapie je zaměřena na snížení imunogenicity lepku v lumen tenkého střeva či zabránění jeho prostupu do lamina propria mucosae.

V budoucnu připadá v úvahu modifikování glutenu z neimunogenních odrůd pšenice a uplatnění potravinářských technologií, jež povedou k potlačení imunogenicity lepku. Intraluminální terapie zahrnuje i léčbu experimentálními molekulami, jež degenerují gliadinové peptidy (Hoffmanová, 2019). Suplementace těchto enzymů se zdá jako vhodný doplněk bezlepkové diety, v současné době je však kvůli malé účinnosti enzymatických preparátů neproveditelná (Kohout, 2016).

Další experimentální terapie si klade za cíl ovlivnění propustnosti tenkého střeva cestou tzv. tight junctions, pro imunogenní glutenové peptidy (Hoffmanová, 2019). Tight junctions neboli těsné spoje jsou ovlivněny peptidem zonulinem, který může být v důsledku neléčené celiakie poškozen (Kohout, 2016). Larazotit acetát funguje jako regulátor tight junctions tím, že se navazuje na zonulinový receptor a zabráňuje tak navázání zonulinu, který by vedl k otevření těsných spojů mezi enterocyty (Hoffmanová, 2019). Tento jev zabrání zvýšení střevní propustnosti (Kohout, 2016) a zamezí tak vstupu glutenových peptidů do sliznice tenkého střeva.

Imunoterapie si dává za cíl obnovení imunitní tolerance glutenu, a to například pomocí vakcinace, pomocí perorálního podání specifických parazitů či pomocí nanočástic.

Terapie zaměřená na inaktivaci imunitních procesů probíhajících v lamina propria mucosae probíhá v několika směrech. Patří mezi ně suprese aktivity tTG2, blokáda HLA-DQ2/8 antigenů, inhibice prozánětlivých proteáz a blokáda migrace antikvovaných T-lymfocytů do sliznice tenkého střeva (Hoffmanová, 2019).

Zmíněné postupy se momentálně nenacházejí dál, než ve 2. fázi klinického zkoumání (Kohout, 2016). Mezi přístupy, jež vykazují slibné výsledky v ohledu na zlepšení symptomů histologického nálezu, patří například enzymatická terapie larožotit acetátem, inhibice tTG2 či inhibice některých protizánětlivých proteáz (Caio et al., 2020).

Praktická část

3. Úvod

Teoretická část této diplomové práce si kladla za cíl charakterizovat problematiku celiakie, uvést její etiologii, diagnostiku, možné komplikace i způsob léčby.

Jedním z diagnostických parametrů, pro celiakii typickým, jsou i izolované deficity některých mikronutrientů, stejně tak s nimi souvisí i řada komplikací jako je anemie, snížená imunita nebo porucha metabolismu kostí. Tyto informace vedou k předpokladu, že sledování hladiny vybraných mikronutrientů je u celiaků nejenom významným diagnostickým ukazatelem, ale má význam i pro posouzení adheze k bezlepkové dietě.

Praktická část této diplomové práce je zaměřena na charakteristiku dospělých celiaků a trendy v provádění vyšetření sérové hladiny vybraných mikronutrientů a dalších laboratorních ukazatelů u dospělých celiaků, a to v období před i po nasazení bezlepkové diety.

4. Cíl praktické části

Praktickou část této diplomové práce lze rozdělit do dvou hlavních cílů.

Prvním cílem je charakterizovat skupinu dospělých celiaků. Získat informace o somatických parametrech (BMI), průměrném věku v době stanovení diagnózy celiakie a o četnosti výskytu celiakie v rámci jednotlivých pohlaví. A dále pak data získaná ze zkoumaného souboru porovnat s parametry uváděnými v současné literatuře.

Druhým cílem praktické části této diplomové práce je zmapovat trendy v provádění vyšetření sérové hladiny vybraných laboratorních ukazatelů u dospělých celiaků se zaměřením na mikronutrienty. Dozvědět se, která vyšetření jsou prováděna po vyslovení diagnózy celiakie, zda se tato vyšetření shodují s doporučeními vydanými ESsCD a jaká další vyšetření jsou prováděna nad rámec těchto doporučení. Dále pak, zda jsou daná vyšetření pravidelně opakována a lze tak posoudit vliv nasazení BLD na změnu těchto laboratorních ukazatelů. A v neposlední řadě pak pomocí srovnání laboratorních hodnot získaných před zavedením BLD s referenčními hodnotami zjistit, které zkoumané mikronutrienty jsou u neléčených celiaků deficitní.

5. Metoda sběru a zpracování dat

Pro získání dat byla zvolena metoda anonymního retrospektivního sběru dat z elektronické lékařské dokumentace, jež je vedena v programu STAPRO Medea v rámci alergologické ambulance. Výzkumný soubor tvořilo 20 pacientů výše zmíněné ambulance. Veškerá data byla anonymizována a jejich sběr probíhal se souhlasem Etické komise VFN (Příloha 1), který je dostupný v přílohách v závěru této práce.

Pro první část praktické části a podrobnou analýzu výzkumného souboru byly získány informace zahrnující rok narození, váhu a výšku pacienta v době nástupu do ambulance a rok, kdy byla potvrzena diagnóza celiakie. Ze získaných dat bylo následně zjištěno BMI, věk pacienta k roku 2021 a věk, ve kterém byla u pacientům diagnostikována celiakie.

Pro druhou část praktické části byly sledovány následující laboratorní ukazatele:

- Hemoglobin
- Železo

- Vápník
- Fosfor
- Vitamín B12
- Vitamín D(25-OH)
- Kyselina listová
- Hořčík
- Zinek
- Ferritin
- Beta-karoten

Ze získaných hodnot byla zjištěna četnost provádění daných vyšetření. Následovalo srovnání prováděných vyšetření s doporučeními pro zjišťování mikronutrientů u celiaků, jež v roce 2019 vydalo ESsCD. Dále byly zjištěny laboratorní ukazatele, jež se při vyšetření celiaků vyskytují nad rámec doporučení. Získané hodnoty byly také srovnány s referenčními hodnotami pro hladinu daných laboratorních ukazatelů (Tabulka 6.). U vybraných laboratorních ukazatelů byly dále srovnány hodnoty před a po zavedení BLD.

Tabulka 6: Referenční hodnoty vybraných laboratorních ukazatelů

Laboratorní ukazatel	Min. fyziologická hranice	Max. fyziologická hranice
Hemoglobin (g/l)	120	160
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	6,6	28
Ca (mmol/l)	2	2,75
P (mmol/l)	0,65	1,61
Vitamín D (25-OH) (ng/ml)	75	250
Vitamín B12 (pmol/l)	145	569
Kys. Listová ($\mu\text{g/l}$)	3,9	26,8

Sběr dat pro výzkum probíhal od prosince 2020 do dubna 2021. Získaná data byla zaznamenávána do tabulek a dále statisticky zpracovávána pomocí programu Microsoft Excel a R. Pro lepší názornost a přehlednost byly také pomocí Microsoft Excel vytvořeny tabulky a grafy. Data zaznamenávající srovnání laboratorních výsledků před a po zavedení BLD byla v softwaru R otestována pomocí párového T-testu, znaménkového testu a Wilcoxonova dvouvýběrového testu. Testování probíhala na hladině významnosti 5 % ($\alpha = 0,05$), hodnota $p < 0,05$ byla tedy považována za statisticky významnou. Toto statistické testování probíhalo ve spolupráci s RNDr. Janem Klaschkou, Ph.D. během dubna 2021.

6. Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumný soubor čítal 20 pacientů alergologické ambulance. Výzkum byl zaměřen na dospělé pacienty s celiakií, kterým bylo toto onemocnění diagnostikováno později než v mladším školním věku, a kteří pravidelně navštěvují lékaře v souvislosti se svým onemocněním. Diagnóza celiakie byla u 10 pacientů (50 %) vyslovena před rokem 2010 a u 10 pacientů (50 %) od roku 2010 do roku 2020.

Ve výzkumném souboru bylo 17 žen (85 %) a 3 muži (15 %) (Graf 2, Tabulka 7).

Tabulka 7: Rozložení souboru dle pohlaví

Pohlaví	n	(%)
Žena	17	85 %
Muž	3	15 %

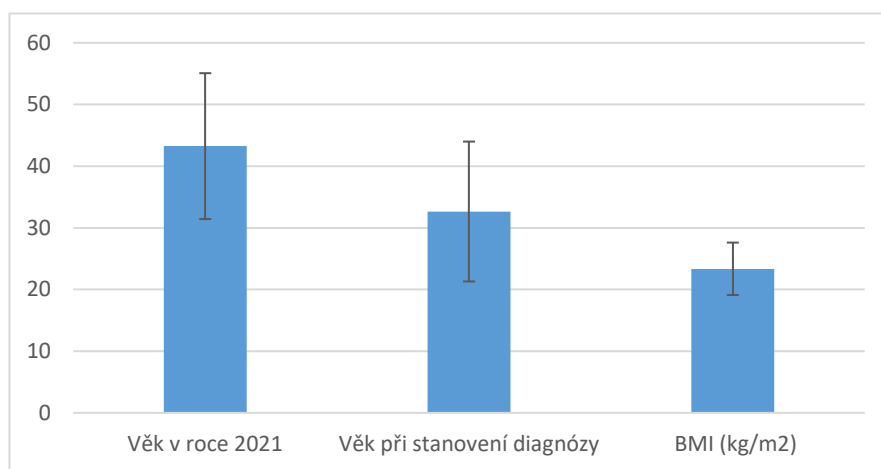
Průměrný věk respondentů v roce 2021 byl 43,25 let. Nejstaršímu účastníkovi výzkumu bylo 69 let a nejmladšímu 26 let. Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 32,65 let. Nejvyšší věk v době stanovení diagnózy byl 54 let a nejmladšímu pacientovi bylo 14 let (Graf 1, Tabulka 8).

Průměrné BMI pacientů činilo 25,35 kg/m². Nejvyšší vyskytující se BMI pak činilo 31,6 kg/m² a nejnižší 16,9 kg/m² (Graf 1, Tabulka 8).

Tabulka 8: Charakteristika výzkumného souboru

	Věk pacientů v roce 2021	Věk při stanovení diagnózy	BMI (kg/m ²)
N	20	20	20
Průměr	43,25	32,65	23,36
Směrodatná odchylka	11,83	11,34	4,25
Minimum	26	14	16,90
Maximum	69	54	31,60

Graf 1: Sloupcový graf průměrů ± směrodatná odchylka



7. Výsledky výzkumu

Výsledky výzkumu lze rozdělit do dvou hlavních částí.

První část si klade za cíl charakterizovat dospělého celiaka a tuto charakteristiku srovnat s charakteristikami, jež jsou zaznamenány v dostupné literatuře. Pro tuto část byla použita data zahrnující pohlaví, věk v období potvrzení diagnózy celiakie a BMI v období potvrzení diagnózy celiakie.

Druhá část se zaměřuje na zmapování trendů v provádění vyšetření sérové hladiny vybraných laboratorních ukazatelů u dospělých celiaků se zaměřením na mikronutrienty.

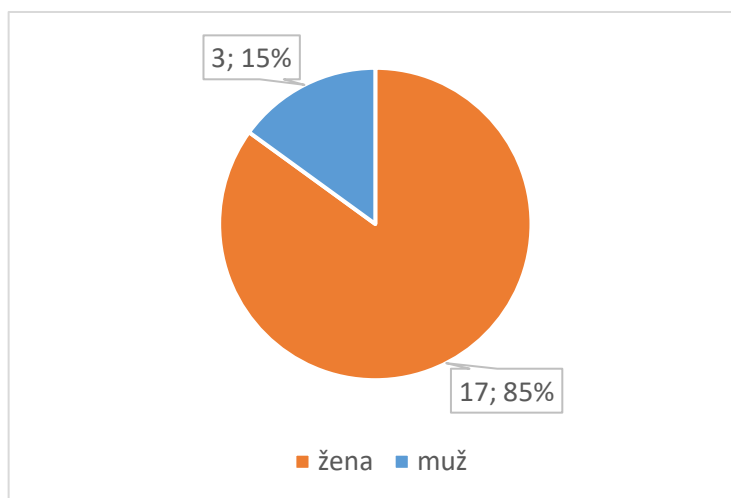
Cílem bylo zjistit, která vyšetření se provádí u nově diagnostikovaných celiaků a zda se shodují s vyšetřeními doporučenými v literatuře. Dále došlo k porovnání získaných dat s referenčními

hodnotami těchto laboratorních ukazatelů. U vybraných laboratorních ukazatelů bylo také provedeno srovnání laboratorních výsledků získaných před a po zavedení BLD.

7.1. Charakteristika dospělého celiaka

Z dostupné literatury vyplývá, že celiakie se 2–3x častěji vyskytuje u žen, než u mužů (Vacková, 2020). Získaná data tento fakt potvrzují. Výzkumný vzorek činil 17 žen (85 %) a 3 muže (15 %), což v rámci tohoto výzkumného souboru představuje více jak pětinašobně vyšší výskyt celiakie u žen než u mužů (Graf 2, Tabulka 7).

Graf 2: Rozložení souboru dle pohlaví

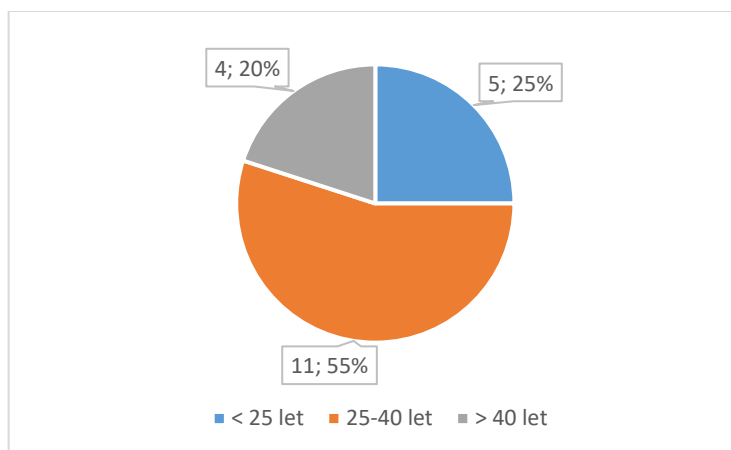


Ukazuje se, že v dospělosti se celiakie nejčastěji projevuje mezi 25. a 40. rokem života (Frič, 2016). Získaná data vypovídají ve prospěch tohoto tvrzení. Ve výzkumném souboru byla celiakie ve věku od 25 do 40 let diagnostikována u 55 % (n = 11) pacientů, u 25 % (n = 5) pacientů před 25. rokem života a u 20 % (n = 4) po 40. roce života (Graf 3, Tabulka 9). Průměrný věk v době vyslovení diagnózy pak činil 32,65 let (Graf 1, Tabulka 8).

Tabulka 9: Věk v době stanovení diagnózy

Věk	n	(%)
<25 let	5	25 %
25–40 let	11	55 %
> 40 let	4	20 %

Graf 3: Věk v době stanovení diagnózy

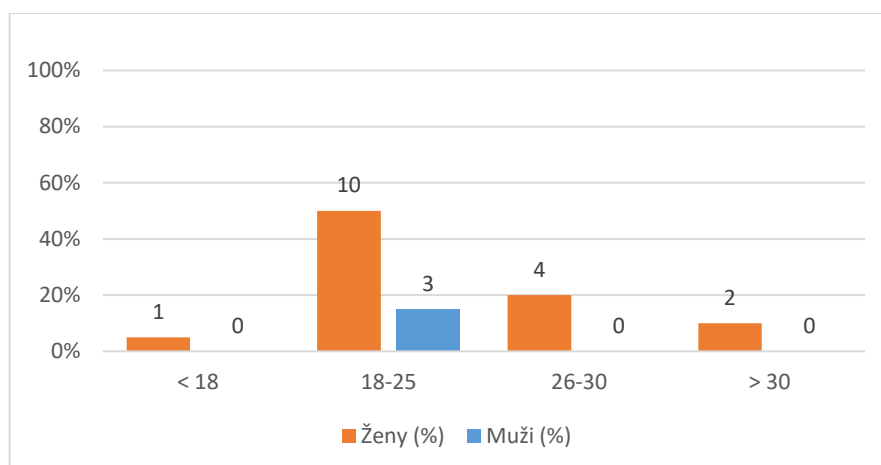


Ze současných zjištění vyplývá, že BMI neléčených celiaků bývá nižší než u běžné populace, zároveň se však ukazuje, že až 28 % neléčených celiaků trpí nadváhou a až 11 % obezitou (Al-Toma et al., 2019). Ze získaných dat vyplývá, že 100 % (n = 3) v souboru zkoumaných mužů mělo v čas potvrzení diagnózy celiakie BMI v rozmezí 18–25, což odpovídá normální hmotnosti. U žen se v tomto rozmezí pohybovalo 58,8 % (n = 10) z nich. Podvážou, tedy BMI >18, měla pouze jedna žena (5,9 %). Naopak nadváha, tedy BMI v hodnotě 26–30, byla pozorovaná u 23,5 % (n = 4) žen. Zároveň 11,8 % žen (n = 2) trpělo dle hodnoty BMI >30 obezitou (Graf 4, Tabulka 10). Průměrné BMI u celého výzkumného souboru (n = 20) pak činilo 23,35 kg/m² (Graf 1, Tabulka 9). Toto průměrné BMI je o 1,84kg/m² menší, než průměrné BMI obyvatel ČR v roce 2017, které dle prohlášení Českého statistického úřadu (2018) činilo 25,2 kg/m². Z tohoto prohlášení zde potvrdit, že průměrné BMI zkoumaného souboru je nižší než průměrné BMI v ČR.

Tabulka 10: BMI v době stanovení diagnózy

BMI (kg/m ²)	Ženy (n)	Ženy (%)	Muži (n)	Muži (%)
<18	1	5,9 %	0	0 %
18–24,9	10	58,8 %	3	100 %
25–29,9	4	23,5 %	0	0 %
≥30	2	11,8 %	0	0 %

Graf 4: BMI (kg/m²) v době stanovení diagnózy



7.2. Vyšetření vybraných laboratorních ukazatelů

7.2.1. Prováděná vyšetření

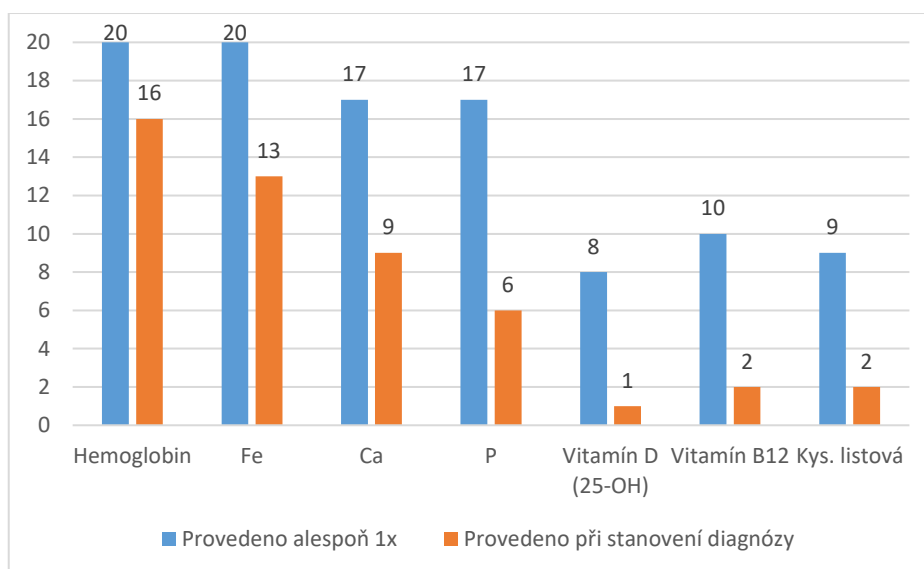
Na základě doporučení ESSCD bylo zkoumáno, zda byla u pacientů zjišťována sérová hladina železa, vápníku, fosforu, vitamínu D, vitamínu B12 a kyseliny listové. Z doporučeného celkového krevního obrazu pak byla vybrána hladina hemoglobinu.

Z dat vyplývá, že vyšetření hladiny hemoglobinu a železa bylo alespoň jedenkrát za dobu diagnózy celiakie zjišťováno u celého výzkumného souboru (100 %, n = 20). Při zjišťování, zda tato vyšetření byla provedena ve chvíli potvrzení diagnózy celiakie, tedy před nasazením BLD, se ukázalo, že hladina hemoglobinu byla zjišťována u 80 % (n = 16) pacientů a sérová hladina železa pouze u 65 % (n = 13). Hladina vápníku a fosforu pak byla alespoň jednou zjišťována u 85 % (n = 17) výzkumného souboru, při stanovení diagnózy bylo toto vyšetření provedeno u 45 % (n = 9) pacientů. Vitamín B12 byl alespoň jednou zjišťován u 50 % (n = 10) pacientů, při stanovení diagnózy však bylo toto vyšetření provedeno jen u 2 (10 %) z nich. Hladina kyseliny listové byla alespoň jednou zjišťována u 45 % (n = 9) pacientů, z toho u 2 (10 %) pacientů v období potvrzení diagnózy celiakie. Sérová hladina vitamínu D byla alespoň jednou zjišťována u 40 % (n = 8) výzkumného souboru, při stanovení diagnózy bylo toto vyšetření provedeno pouze u 1 pacienta (Graf 5, Tabulka 11).

Tabulka 11: Provedení doporučených laboratorních vyšetření

Laboratorní ukazatel	Provedeno alespoň 1x		Provedeno při stanovení diagnózy	
	n	(%)	n	(%)
Hemoglobin	20	100 %	16	80 %
Fe	20	100 %	13	65 %
Ca	17	85 %	9	45 %
P	17	85 %	6	30 %
Vit. D (25-OH)	8	40 %	1	5 %
Vit. B12	10	50 %	2	10 %
Kys. listová	9	45 %	2	10 %

Graf 5: Provedení doporučených laboratorních vyšetření



Z dat bylo zjištěno, že kromě doporučených laboratorních vyšetření jsou u pacientů získávány i hladiny hořčíku, zinku, ferritinu a beta-karotenu. Sérová hladina hořčíku byla alespoň jednou zjišťována u 60 % (n = 12) pacientů, u 15 % (n = 3) z nich pak bylo vyšetření provedeno v období stanovení diagnózy celiakie. Sérová hladina zinku byla alespoň jednou zjišťována u 25 % (n = 5) pacientů. Sérová hladina beta-karotenu u 30 % (n = 6) a hladina ferritinu u 50 % (n = 10) pacientů zahrnutých ve výzkumném souboru. Při stanovení diagnózy celiakie byla hladina zinku a beta-karotenu zjišťována pouze u 1 (5 %) z pacientů, naopak nejčastěji byla zjišťována hladina ferritinu, a to u 25 % (n = 5) pacientů (Tabulka 12).

Tabulka 12: Další prováděná vyšetření

Laboratorní ukazatel	Provedeno alespoň 1x		Provedeno při stanovení diagnózy	
	n	(%)	n	(%)
Mg	12	60 %	3	15 %
Zn	5	25 %	1	5 %
Ferritin	10	50 %	5	25 %
Beta-karoten	6	30 %	1	5 %

7.2.1. Porovnání laboratorních hodnot s referenčními hodnotami

Pro tuto část byla použita data získaná v období stanovení diagnózy celiakie, tedy před zavedením BLD. Tam, kde byla data dostupná, byla sledována sérová hladina hemoglobinu, železa, vápníku, fosforu, vitamínu D, vitamínu B12 a kyseliny listové. Následně byla stanovena četnost dostatečné a nedostatečné hladiny těchto laboratorních ukazatelů, jejich průměrná, minimální a maximální hodnota.

Ze získaných dat vyplývá, že nedostatečnou hladinu hemoglobinu mělo v době stanovení diagnózy celiakie 25 % (n = 4) z 16 pacientů u nichž byla tato hodnota získána. Průměrná sérová hladina hemoglobinu činila 131,9 g/l, maximální naměřená hladina 173 g/l a minimální 99 g/l.

V případě železa byla data získána od 13 pacientů. Nedostatečná sérová hladina se vyskytla u 31 % (n = 4) z nich. Průměrná sérová hladina železa činila 11,8 μmol/l, maximální naměřená sérová hladina činila 24,7 μmol/l a minimální 2,2 μmol/l.

Sérová hladina vápníku byla dostatečná u všech 9 pacientů, u kterých bylo možné data získat. Jeho průměrná sérová hladina činila 2,28 mmol/l, maximální naměřená sérová hladina vápníku činila 2,38 mmol/l a minimální 2,11 mmol/l.

Hladina fosforu byla zjištěna u 6 pacientů a u žádného z nich nebyl detekován jeho nedostatek. Průměrná sérová hladina fosforu činila 1,06 mmol/l, maximální sérová hladina 1,31 mmol/l a minimální 0,71 mmol/l.

Sérovou hladinu vitamínu D bylo možné získat pouze u 1 pacienta. Jeho sérová hladina vitamínu D činila 24,7 ng/l, což je nedostatečné.

Sérová hladina vitamínu B12 byla získána u 2 pacientů. Jeden z nich dosahoval sérové hladiny 342 pmol/l, což je dostačující a druhý 113 pmol/l, což je nedostačující. Průměrná hodnota sérové hladiny vitamínu B12 činila 227,5 pmol/l.

Data o sérové hladině kyseliny listové byla dostupná u 2 pacientů. V obou případech byla její hladina nedostatečná a její průměrná sérová hladina činila 3,2 μg/l (Tabulka 13, Tabulka 14).

Tabulka 13: Hodnocení sérové hladiny vybraných laboratorních ukazatelů

Laboratorní ukazatel	Celkem měření	Nedostatečná hladina		Dostatečná hladina	
	n	n	(%)	n	(%)
Hemoglobin (g/l)	16	4	25 %	12	75 %
Fe (μmol/l)	13	4	31 %	9	69 %
Ca (mmol/l)	9	0	0 %	9	100 %
P (mmol/l)	6	0	0 %	6	100 %
Vit. D (25-OH) (ng/ml)	1	1	100 %	0	0 %
Vit. B12 (pmol/l)	2	1	50 %	1	50 %
Kys. listová (μg/l)	2	2	100 %	0	0 %

Tabulka 14: Hodnoty vybraných laboratorních ukazatelů

Laboratorní ukazatel	Hemoglobin (g/l)	Fe (μmol/l)	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	Vit. D (25-OH) (ng/l)	Vit. B12 (pmol/l)	Kys. listová (μg/l)
N	16	13	9	6	1	2	2
Průměr	131,94	11,80	2,28	1,06	24,70	227,50	3,20
Směrodatná odchylka	20,77	7,56	0,09	0,25	x	161,93	0,14
Minimum	99,00	2,20	2,11	0,71	x	113	3,10
Maximum	173,00	24,70	2,38	1,31	x	342	3,30

7.2.2. Porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD

Ze získaných dat bylo možné porovnat hodnoty měření před a po zavedení BLD u hladin hemoglobinu, železa a vápníku. Hodnocena byla četnost nárůstu a poklesu daných laboratorních ukazatelů, průměrná změna mezi 1. a 2. měřeními a statistická významnost rozdílu mezi měřeními.

Pro testování statistické významnosti rozdílů mezi měřeními byl využit párový T-test, znaménkový test a Wilcoxonův dvouvýběrový test. Testování probíhalo na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

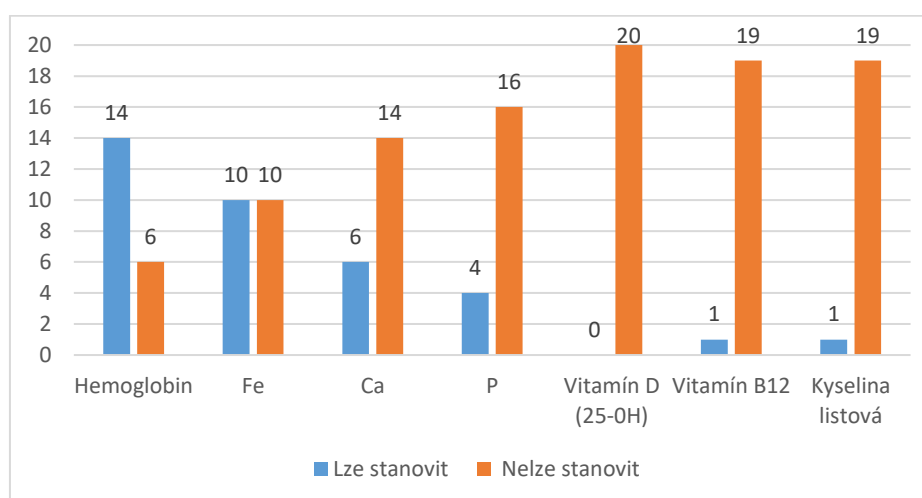
Hladinu hemoglobinu před zavedením BLD a 1–2 roky po jejím dodržování bylo možné zjistit u 70 % (n = 14) pacientů zahrnutých ve výzkumném souboru. Porovnání sérových hladin železa bylo možné u 50 % (n = 10) pacientů a sérové hladiny vápníku před a po zavedení BLD byla zjištěna u 30 % (n = 6) pacientů. Tyto laboratorní ukazatele byly dále analyzovány.

Sérové hladiny pře a po zavedení BLD u ostatních zkoumaných laboratorních ukazatelů bylo možné zjistit jen u velmi malé části výzkumného souboru. Srovnání sérových hladiny fosforu bylo možné u 20 % (n = 4) pacientů, u hladin vitamínu B12 a kyseliny listové pouze u 5 % (n = 1) pacientů a porovnání hodnot vitamínu D před a po zavedení BLD nebylo možné u žádného z pacientů (Graf 6, Tabulka 15).

Tabulka 15: Možnost porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD

Laboratorní ukazatele	Lze stanovit		Nelze stanovit	
	n	(%)	n	(%)
Hemoglobin	14	70 %	6	30 %
Fe	10	50 %	10	50 %
Ca	6	30 %	14	70 %
P	4	20 %	16	80 %
Vit. D (25-OH)	0	0 %	20	100 %
Vit. B12	1	5 %	19	95 %
Kys. listová	1	5 %	19	95 %

Graf 6: Možnost porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD



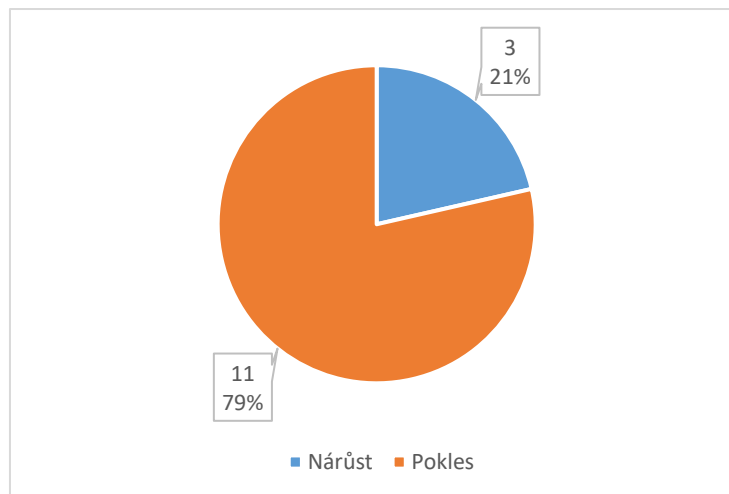
Hemoglobin

Po zavedení BLD došlo k nárůstu hladiny hemoglobinu u 21 % (n = 3) pacientů, k poklesu u 79 % (n = 11) z nich. Průměrná změna hladiny hemoglobinu mezi 1. a 2. měřením pak představovala 8,5 g/l (Graf 7, Tabulka 16).

Tabulka 16: Hemoglobin – změny po zavedení BLD

	n	(%)	Průměrná změna (g/l)
Nárůst	3	21 %	8,5
Pokles	11	79 %	

Graf 7: Hemoglobin – změny po zavedení BLD



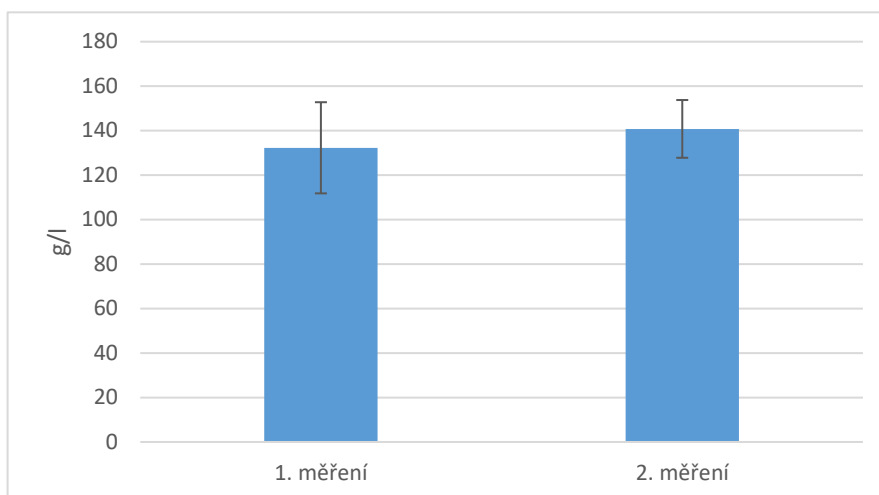
Průměrná hladina hemoglobinu při 1. měření činila 132,3 g/l, minimální naměřená hladina činila 99 g/l a maximální 173 g/l. Při 2. měření činila průměrná hladina hemoglobinu 140,8 g/l, minimální naměřená hladina činila 120 g/l a maximální 174 g/l (Graf 8, Tabulka 17).

Výsledkem párového T-testu je p-hodnota 0,0880, což převyšuje 0,05. Rozdíl je tedy statisticky nevýznamný, ale vzhledem k tomu, že p-hodnota není vyšší než 0,1, lze říci, že je zde naznačena statistická významnost. Stejný výsledek získáváme u znaménkového testu, jehož p-hodnota činí 0,0574. Je zde tedy také naznačena statistická významnost. Wilcoxonův dvouvýběrový test, který je v tomto případě ze všech tří testů nejcitlivější, nabyl p-hodnoty 0,0278. Dle něj je tedy rozdíl mezi 1. a 2. měřením hladiny hemoglobinu statisticky významný (Tabulka 18).

Tabulka 17: Hemoglobin – srovnání 1. a 2. měření

	1. měření (g/l)	2. měření (g/l)
N	14	14
Průměr	132,3	140,8
Směrodatná odchylka	20,5	13,0
Minimum	99	120
Maximum	173	174

Graf 8: Hemoglobin – sloupcový graf průměrů měření ± směrodatná odchylka



Tabulka 18: Hemoglobin – Statistické testování

	p-hodnota
Párový T-test	0,0880
Znaménkový test	0,0574
Wilcoxonův dvouvýběrový test	0,0278

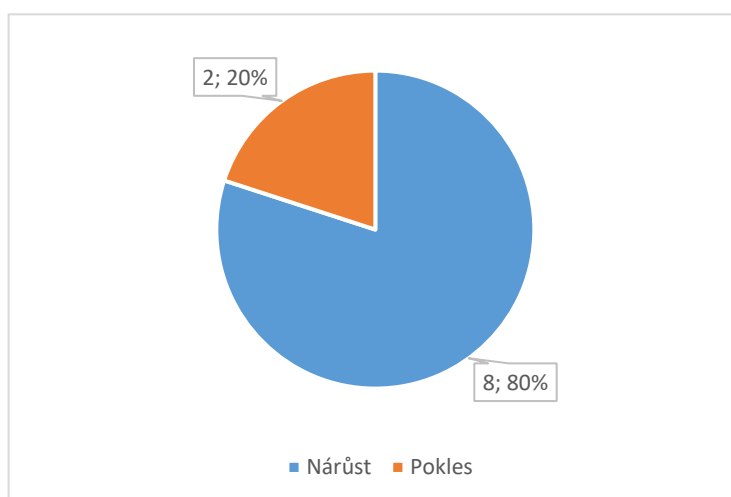
Železo

Po zavedení BLD došlo k nárůstu sérové hladiny železa u 80 % (n = 8) pacientů, k poklesu u 20 % (n = 2) z nich. Průměrná změna sérové hladiny železa mezi 1. a 2. měřením pak představovala 8,6 $\mu\text{mol/l}$ (Graf 9, Tabulka 19).

Tabulka 19: Železo – změny po zavedení BLD

	n	(%)	Průměrná změna (μmol)
Nárůst	8	80 %	8,6
Pokles	2	20 %	

Graf 9: Železo – změny po zavedení BLD



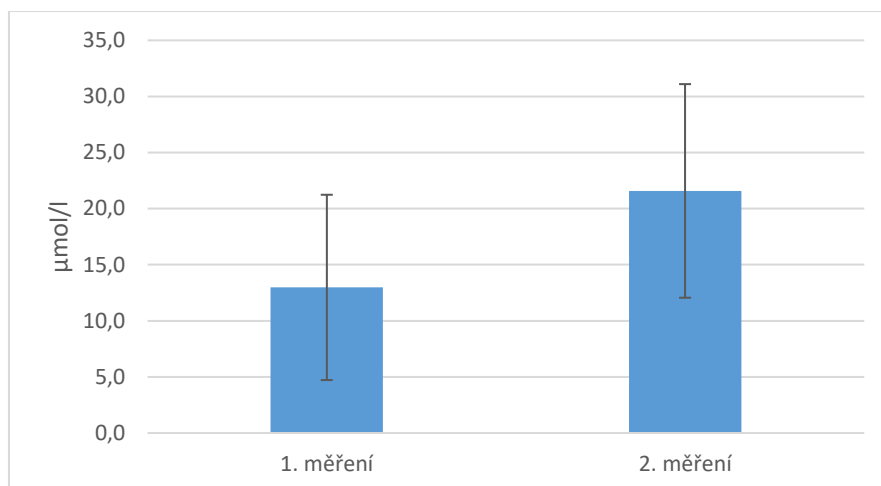
Průměrná sérová hladina železa při 1. měření činila 12,98 $\mu\text{mol/l}$, minimální naměřená hladina činila 2,20 $\mu\text{mol/l}$ a maximální 24,70 $\mu\text{mol/l}$. Při 2. měření činila průměrná sérová hladina železa 21,58 $\mu\text{mol/l}$, minimální naměřená hladina činila 5,30 $\mu\text{mol/l}$ a maximální 34,10 $\mu\text{mol/l}$ (Graf 10, Tabulka 20).

Výsledkem párového T-testu je p-hodnota 0,0351, což je méně než 0,05. Došlo tedy ke statisticky významnému zvýšení sérové hladiny železa mezi 1. a 2. měřením. Statisticky významný rozdíl potvrzuje i Wilcoxonův párový test u něhož p-hodnota činí 0,0284. Naopak, jako statisticky nevýznamný se rozdíl mezi 1. a 2. měřením jeví dle výsledků znaménkového testu, jehož p-hodnota činí 0,1094 (Tabulka 21).

Tabulka 20: Železo – srovnání 1. a 2. měření

	1. měření ($\mu\text{mol/l}$)	2. měření ($\mu\text{mol/l}$)
N	10	10
Průměr	12,98	21,58
Směrodatná odchylka	8,26	9,52
Minimum	2,20	5,30
Maximum	24,70	34,10

Graf 10: Železo – sloupcový graf průměrů měření ± směrodatná odchylka



Tabulka 21: Železo – Statistické testování

	p-hodnota
Párový T-test	0,0351
Znaménkový test	0,1094
Wilcoxonův dvouvýběrový test	0,0284

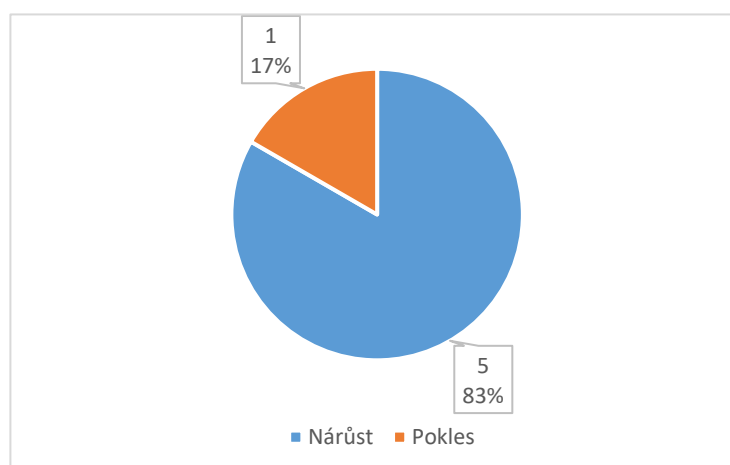
Vápník

Po zavedení BLD došlo k nárůstu sérové hladiny vápníku u 83 % (n = 5) pacientů, k poklesu u 17 % (n = 1) z nich. Průměrná změna sérové hladiny železa mezi 1. a 2. měřením pak představovala 0,05 mmol/l (Graf 11, Tabulka 22).

Tabulka 22: Vápník – změny po zavedení BLD

	n	(%)	Průměrná změna (mmol/l)
Nárůst	5	83 %	0,05
Pokles	1	17 %	

Graf 11: Vápník – změny po zavedení BLD



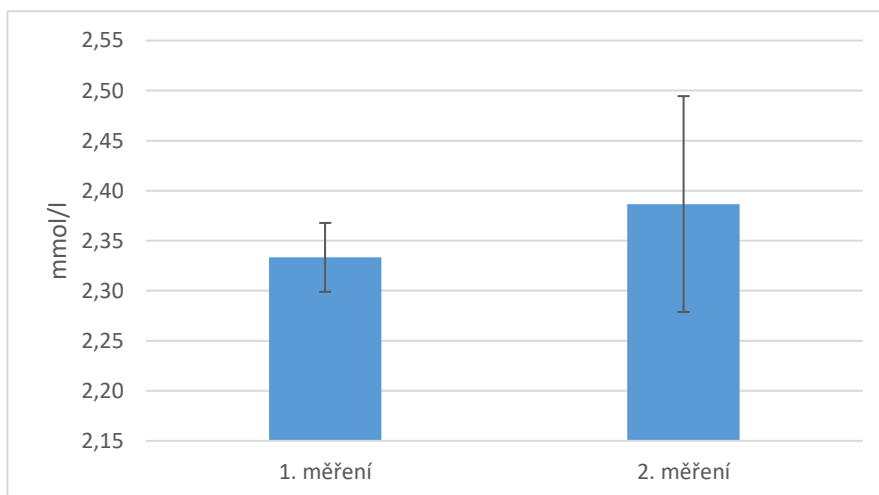
Průměrná sérová hladina vápníku při 1. měření činila 2,33 mmol/l, minimální naměřená hladina činila 2,29 mmol/l a maximální 2,38 mmol/l. Při 2. měření činila průměrná sérová hladina vápníku 2,39 mmol/l, minimální naměřená hladina činila 2,26 mmol/l a maximální 2,57 mmol/l (Graf 12, Tabulka 23).

Žádný ze tří použitých statistických testů nevyšel statisticky významný, p-hladina vždy převýšila hladinu významnosti $\alpha = 0,05$ (Tabulka 24).

Tabulka 23: Vápník – srovnání 1. a 2. měření

	1. měření (mmol/l)	2. měření (mmol/l)
N	6	6
Průměr	2,33	2,39
Směrodatná odchylka	0,03	0,11
Minimum	2,29	2,26
Maximum	2,38	2,57

Graf 12: Vápník – sloupcový graf průměrů měření \pm směrodatná odchylka



Tabulka 24: Vápník – Statistické testování

	p-hodnota
Párový T-test	0,2084
Znaménkový test	0,2188
Wilcoxonův dvouvýběrový test	0,3125

8. Diskuze

Cílem této diplomové práce bylo charakterizovat dospělého celiaka a zmapovat trendy v provádění laboratorních vyšetření u těchto pacientů se specifickým zaměřením na vybrané mikronutrienty.

8.1. Charakteristika dospělého celiaka

Z informací uvedených v současné literatuře vyplývá, že celiakie u dospělých se nejčastěji vyskytuje mezi 25. a 40. rokem života (Frič, 2016). Data získaná z výzkumu prováděném v rámci této diplomové práce tento fakt potvrzují, 55 % zkoumaných pacientů byla celiakie diagnostikována právě mezi 25. a 40. rokem věku. Potvrzeno je i tvrzení, že celiakie se 2–3x častěji vyskytuje u žen než u mužů (Vacková, 2020). Ve zkoumaném souboru dospělých celiaků bylo 85 % žen a 15 % mužů, výskyt celiakie u žen v tomto souboru je tak více než pětinásobně vyšší než u mužů. V literatuře je také uváděno, že neléčení celiaci mají typicky nižší průměrné BMI než běžná populace, současně však až 28 % z nich trpí nadváhou, v 11 % případů až obezitou (Al-Toma et al., 2019). Tento výrok byl podpořen výsledky zkoumání. Ukázalo se, že průměrné BMI u výzkumného souboru činilo 23,35 kg/m², což je nižší než průměrné BMI obyvatel ČR, které činí 25,2 kg/m² (Český statistický úřad, 2018). Zároveň 23,5 % zkoumaných žen trpělo dle hodnoty BMI nadváhou a 11,8 % zkoumaných žen obezitou. Všichni zkoumaní muži měli BMI v rozmezí normální hmotnosti. Lze tedy říci, že výzkum potvrdil charakteristiku dospělých celiaků, jež je uváděna v dostupné literatuře a lze tedy předpokládat, že se jedná o vhodný reprezentativní vzorek této specifické skupiny pacientů.

8.2. Vyšetření vybraných laboratorních ukazatelů

Mapování trendů v provádění laboratorních vyšetření u celiaků vycházelo z doporučení ESsCD, jež byly vydány v roce 2019. Dle těchto doporučení by u nově diagnostikovaných celiaků měl být krom jiného zjištěn celkový krevní obraz, sérová hladina železa, vápníku, fosforu, vitamínu D, vitamínu B12 a kyseliny listové (Al-Toma et al., 2019). Tato vyšetření by měla být prováděna jak ve chvíli vyslovení diagnózy celiakie, tak následně každých 3–6 měsíců až do dosažení stabilizovaného stavu pacienta. Proběhnout by měla i kontrola těchto laboratorních ukazatelů po roce od zavedení BLD a v případě stabilizovaných pacientů jednou ročně při pravidelných kontrolních prohlídkách. V ideálních případech by ve stejných intervalech jako laboratorní vyšetření měli probíhat i konzultace s nutričním terapeutem specializovaným na problematiku celiakie (Husby, & Bai, 2019).

8.2.1. Prováděná vyšetření

Ve výzkum byly sledovány hladiny hemoglobinu a sérové hladiny železa, vápníku, fosforu, vitamínu D, vitamínu B12 a kyseliny listové. Při zkoumání, zda byla vyšetření provedena alespoň jednou, se výsledky jeví vcelku uspokojivě. Hladiny hemoglobinu i železa byly zjišťovány u celého výzkumného souboru. Sérové hladiny vápníku a fosforu u 85 % výzkumného souboru a stanovování sérové hladiny vitamínu D, vitamínu B12 a kyseliny listové se pohybovaly mezi 40–50 %. Při zjišťování, zda byla vyšetření prováděna v době stanovení diagnózy celiakie však byly výsledky neuspokojivé. Pouze hladiny hemoglobinu a železa byly stanoveny u více jak 50 % zkoumaných pacientů. Hranici 15 % pak překonaly jen testy sérové hladiny vápníku a fosforu. Sérové hladiny

vitamínu B12 a kyseliny listové byly zjišťovány pouze u 10 % výzkumného souboru a hladina vitamínu D pouze u 5 %. Tyto výsledky lze zlehčit faktem, že polovině zkoumaných pacientů byla celiakie diagnostikována před rokem 2010, což může představovat určitý vývoj v doporučení ohledně sledování celiaků. Problematika deficitu mikronutrientů u celiaků je však všeobecně známá již řadu let a deficit alespoň jednoho z mikronutrientů ohrožuje až 87 % nově diagnostikovaných celiaků (Wierdsma et al., 2013). Navíc, doporučení pro sledování celiaků poukazují na význam sledování hladin mikronutrientů již v doporučení vydaných mezi lety 2001–2007 (Silvester, Rashid, 2007). Absence dat u velké části výzkumného souboru tak může reflektovat nedostatečné sledování nově diagnostikovaných celiaků, u kterého ale lze do budoucna doufat ve zlepšení vzhledem k vydávání stále propracovanějších guidelines pro toto onemocnění.

Výzkum také našel další laboratorní ukazatele, které se objevují ve sledování pacientů s celiakií nad rámec doporučení ESsCD. Jde o hladiny hořčíku, zinku, ferritinu a beta-karotenu. Tato vyšetření lze považovat za velmi vhodně zvolená, protože právě hořčík a zinek bývají u celiaků často v deficitu (Vici, et al., 2016). Sledování hladiny beta-karotenu je významné vzhledem k více jak 7% pravděpodobnosti deficitu vitamínu A u nově diagnostikovaných celiaků. Ferritin je vhodným parametrem pro zjištění deficitu železa, jehož nízká hladina se vyskytuje až u 46 % nově diagnostikovaných celiaků (Wierdsma et al., 2013).

8.2.2. Porovnání laboratorních hodnot s referenčními hodnotami

Ze získaných dat bylo zjištěno, že nedostatečnou hladinou hemoglobinu trpělo v období vyslovení diagnózy celiakie 25 % pacientů, u kterých byla tato hodnota dostupná. Deficit železa se pak objevil u 31 % pacientů, což potvrzuje v literatuře uváděnou prevalenci deficitu železa u nově diagnostikovaných celiaků, která se pohybuje mezi 28–50 % (Vici et al., 2016). Deficit vápníku ani fosforu nebyl detekován u žádného z pacientů, u nichž byla dostupná data. Pro hodnocení sérové hladiny vitamínu D, vitamínu B12 a kyseliny listové bylo dostupné jen velmi malé množství dat. Pouze u 5 % výzkumného souboru byla zjištěna hladina vitamínu D. Jeho hladina byla v deficitu. Jen u 10 % pacientů byly dostupné informace o hladině vitamínu B12 a kyseliny listové. Kyselina listová byla v deficitu u celých 10 %, deficit vitamínu B12 byl nalezen u 5 % výzkumného souboru. Těmto vitamínům by do budoucna měla být věnována větší pozornost vzhledem k tomu, že patří mezi mikronutrienty, jejichž deficit často přetrvává i po zavedení BLD (Caruso et al., 2013).

8.2.3. Porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD

Pro část zabývající se srovnáním hodnot při stanovení diagnózy a po 1–2 letech od zavedení BLD bylo vzhledem k absenci dat možné zhodnotit pouze hladiny hemoglobinu, železa a vápníku. Toto zjištění je vzhledem k výše uvedeným doporučením tristní, v tomto zkoumání je ale nutné brát v potaz skupinu, na kterou byl výzkum zaměřen. Je známo, že dospělí pacienti mají často tendenci zpochybňovat odborné názory a doporučení, lze tedy předpokládat, že absence druhého měření souvisí s nedostatečnou compliance pacientů k léčbě a nutnému sledování v souvislosti s jejich onemocněním (Husby, & Bai, 2019).

Rozdíl mezi hodnotami hemoglobinu před a po zavedení BLD bylo možné sledovat u 70 % výzkumného souboru. Přesto, že z dat vyplývá, že u 79 % zkoumaných pacientů došlo k poklesu hemoglobinu, jeho průměrná sérová hladina v měření po zavedení BLD je vyšší než průměrná hladina před jejím zavedením. Průměrná změna v hladině hemoglobinu činila 8,5 g/l. Rozdíl mezi jednotlivými měřeními je dle Wilcoxonova dvouvýběrového testu statisticky významný ($\alpha = 0,05$).

Rozdíl v sérové hladině železa před a po zavedení BLD bylo možné zjistit u 50 % výzkumného souboru. K jejímu nárůstu došlo u 80 % pacientů a průměrná změna mezi měřeními činila 8,6 $\mu\text{mol/l}$. Nárůst byl statisticky významný jak dle párového T-testu, tak dle Wilcoxonova dvouvýběrového testu ($\alpha = 0,05$).

Rozdíl mezi hladinami vápníku před a po zavedení BLD bylo možné zjistit u 30 % pacientů. U 83 % z nich došlo k nárůstu sérové hladiny vápníku, a to v průměru o 0,05 mmol/l. Dle statistických testování šlo však o statisticky nevýznamný rozdíl, což lze ale přisuzovat i nevelkému množství dat. Je nutné brát v potaz, že statistická nevýznamnost nemusí nutně znamenat klinicky zanedbatelnou změnu. Ze získaných měření vyplývá, že u všech laboratorních ukazatelů došlo v řadě případů k nárůstu jejich hladiny. Lze tedy souhlasit s tvrzením, že řada z laboratorních ukazatelů se s nasazením BLD upraví (Collin et al., 2018).

Z provedeného výzkumu vyplývá, že sledování hladin mikronutrientů u celiaků je v zásadě podceňovaným diagnostickým ukazatelem jak u nově diagnostikovaných dospělých celiaků, tak pro jejich dlouhodobé sledování, a to i přes nepopiratelný význam mikronutrientů pro toto onemocnění.

Vzhled k rostoucímu výskytu celiakie a snaze rozšířit povědomí o tomto onemocnění mezi lékaři a zdravotnickými pracovníky napříč obory, se dá ale předpokládat, že dojde i k rozvoji sledování diagnostikovaných celiaků a k jejich rozsáhlejší edukaci v rámci multidisciplinárních týmu. Tato mezioborová spolupráce by mohla vést k efektivnější edukaci pacientů jak v ohledu bezpečnostního režimu, tak v oblasti významu pravidelných sledování u lékaře.

9. Závěr

Deficit vybraných mikronutrienů je příčinou řady vážných komplikací celiakie. Ne vždy jsou tyto deficity včas odhaleny, což zásadním způsobem přispívá ke zhoršení celkového zdravotního stavu celiaků. Cílem této diplomové práce bylo charakterizovat dospělého celiaka a zmapovat trendy klinického sledování celiaků z hlediska provádění laboratorních vyšetření se zaměřením na vybrané mikronutrienty.

Teoretická část této diplomové práce byla rozdělena do dvou hlavních kapitol. První kapitola se zabývala celiakií jako takovou. Probrána byla její historie, etiologie, patogeneze, klinické formy, její příznaky, diagnostika i komplikace a v neposlední řadě i doporučené postupy pro klinické sledování pacientů s celiakií. Zmíněny byly i bílkoviny obilnin se zaměřením na lepek a jeho roli v patogenezi celiakie.

Druhá kapitola teoretické části byla zaměřena na terapii celiakie, především pak na bezlepkovou dietu jakožto v současné době jedinou možnou léčbu celiakie. Byl vysvětlen princip bezlepkového režimu, jeho úskalí a možné nutriční dysbalence, jež se mohou v souvislosti s bezlepkovou dietou vyskytnout. Dále byl probrán lepek v potravinách z hlediska legislativy i problematiky výběru vhodných potravin. V neposlední řadě byly uvedeny možnosti suplementace mikronutrientů u celiaků a zmíněny byly i další zkoumané možnosti léčby celiakie mimo bezlepkovou dietu.

Praktická část této diplomové práce byla založena na anonymním retrospektivním sběru dat z elektronické lékařské dokumentace. Výzkum byl zaměřen na dospělé pacienty s celiakií, kterým bylo toto onemocnění diagnostikováno později než v mladším školním věku, a kteří pravidelně navštěvují lékaře v souvislosti se svým onemocněním. Pro tuto část byly určeny dva hlavní cíle.

Prvním cílem bylo charakterizovat skupinu dospělých celiaků. Byly získány informace o průměrném BMI zkoumaných celiaků, o průměrném věku v době stanovení diagnózy celiakie a o četnosti výskytu celiakie v rámci jednotlivých pohlaví. Získaná charakteristika byla následně porovnána s charakteristikami dospělých celiaků, jež byly dostupné v současné literatuře.

Druhým cílem praktické části bylo zmapovat trendy v provádění vyšetření hladin vybraných laboratorních ukazatelů u dospělých celiaků se zaměřením na mikronutrienty. Bylo zjišťováno, která vyšetření jsou prováděna po vyslovení diagnózy celiakie, zda se shodují s doporučeními vydanými ESSCD, a která další vyšetření jsou prováděna nad rámec těchto doporučení. Dále bylo provedeno porovnání získaných laboratorních hodnot před zavedením bezlepkové diety s referenčními hodnotami pro dané laboratorní ukazatele. Na základě těchto dat byly identifikovány mikronutrienty s rizikem deficitu. Na závěr bylo zjištěno, zda jsou vybraná vyšetření pravidelně opakována a lze tak posoudit vliv nasazení bezlepkové diety na změny hladin těchto laboratorních ukazatelů.

Z první části výzkumu vyplynulo, že charakteristika celiaků zahrnutých ve výzkumném souboru se shoduje s charakteristikou dospělých celiaků dle informací dostupných v současné literatuře. Výskyt celiakie převažuje u žen, většině pacientů byla celiakie diagnostikována mezi 25. a 40. rokem života a jejich průměrné BMI je nižší než průměrné BMI běžné populace.

Druhá část výzkumu zaměřená na vyšetření vybraných laboratorních ukazatelů poukázala na fakt, že vyšetření hladin mikronutrientů nejsou v dostatečné míře prováděna, a to jak u nově diagnostikovaných celiaků, tak u dlouhodobě sledovaných celiaků. Tato absence daných vyšetření se objevila i přes fakt, že již v období krátce po roce 2000 byla vydávána doporučení popisující významnost sledování hladin vybraných mikronutrientů u celiaků.

Při porovnávání hladin vybraných laboratorních ukazatelů v období stanovení diagnózy celiakie s referenčními hodnotami byl u 25 % pacientů objeven deficit hemoglobinu a u 31 % deficit železa. Hladiny vápníku a fosforu byly v normě u všech zkoumaných pacientů. Pro hodnocení hladiny vitamínu D, B12 a kyseliny listové bylo dostupné jen velmi omezené množství dat. Vzhledem k významnosti a často přetrvávajícímu deficitu těchto mikronutrientů je do budoucna nutné klást důraz na jejich sledování.

Data pro poslední část výzkumu, která byla zaměřená na rozdíly mezi hladinami vybraných laboratorních ukazatelů před a po zavedení BLD, byla dostupná pouze u hladin hemoglobinu, železa a vápníku. Předpokládalo se, že absence dat v této části souboru je zapříčiněna i nedostatečnou compliance pacientů k léčbě a pravidelnému sledování. K nárůstu hladin železa a vápníku došlo u velké většiny výzkumného souboru. U hladiny hemoglobinu došlo z velké části k jeho poklesu, i tak ale výsledná průměrná hodnota hemoglobinu po zavedení BLD převyšovala průměrnou hodnotu hemoglobinu před jejím zavedením.

Po celkovém zhodnocení výsledků výzkumné části této diplomové práce lze usuzovat, že sledování hladin vybraných mikronutrientů u nově diagnostikovaných i dlouhodobě sledovaných celiaků je nedostačující. Přičemž vliv na tento závěr může mít i nedostatečná compliance pacientů k léčbě a pravidelným kontrolám.

Do budoucna však lze doufat ve zlepšení celé situace, a to především v návaznosti na nárůst výskytu celiakie a vzhledem ke snaze o rozšíření povědomí o tomto onemocnění mezi lékaři a zdravotnické pracovníky napříč obory. Tato mezioborová spolupráce by mohla vést k efektivnější edukaci pacientů jak v ohledu bezpečnostního režimu, tak v oblasti významu pravidelných sledování u lékaře.

Seznam zkratek

AGA = protilátky proti nativnímu gliadinu

ALT = alanin-aminotransferáza

AOESC = Association of European Coeliac Societies

Anti-DGP = protilátky proti deaminovaným gliadinovým peptidům.

Anti-tTG2 = protilátky proti tkáňové transglutamináze 2. typu

Anti-tTG2-IgA = protilátky proti tkáňové transglutamináze 2. typu ve třídě IgA

APC = antigen prezentující buňky

AST = aspartát-aminotransferáza

ATI = inhibitory amyláz a trypsinu

BLD = bezlepková dieta

BMD = kostní minerální denzita

BMI = body mass index

CVID = běžná variabilní imunodeficience

ČR = Česká republika

DGP = deaminované gliadinové peptidy

EATL = enteritis associated T-lymphoma = T-lymfom sdružený s enteritidou

EFSA = Evropský úřad pro bezpečnost potravin

EMA = protilátky proti endomyzium

ESPGHAN – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu

ESsCD = Evropská společnost pro výzkum celiakie

GIT = gastrointestinální trakt

HLA = lidský leukocytární antigen

IEL = intraepiteliální lymfocyty

IgA = imunoglobulin A

IgE = imunoglobulin E

IgG = imunoglobulin G

Např.: = například

NCGS = neceliakální glutenová senzitivita

RC2 = refrakterní celiakie 2. typů

SIBO = syndrom bakteriálního přerůstání

SZPI = Státní zemědělská a potravinářská inspekce

tTG2= tkáňová transglutamináza 2. typu

TCR = T–buněčných receptor

Tzv. = takzvaný

WDEIA = wheat–dependent exercise–induced anaphylaxis

Seznam použité literatury

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.

Frühauf, P. (2016). Choroby spojené s konzumací lepku. In Sdružení celiaků ČR (Ed.). (2016). *Rukověť celiaka*. (III. přepracované vydání). Praha: Sdružení celiaků ČR, z. s.

Frühauf, P., Szitányi, P., & El-Lababidi, N. (2017). *Co je příčinou na podezření na celiakii a důvodem odeslání k dětskému gastroenterologovi?*. In Fuchs, M. (2017). *Kazuistiky z potravinové alergie a intolerance*. Praha: Mladá fronta.

Gabrovská, D., Hálová, I., Chrpová, D., Ouhrabková, J., Sluková, M., Vavreinová, S., Faměra, O., Kohout, P., Pánek, J., & Skřivan, P. (2015). *Obiloviny v lidské výživě: stručné shrnutí poznatků se zvýšeným zaměřením na problematiku lepku*. Praha: Potravinářská komora České republiky, Česká technologická platforma pro potraviny.

Hoffmanová, I. (2019). *Celiakie*. Praha: Mladá fronta.

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), 159-164. Praha: Mladá fronta.

Kohout, P. (2016 a). 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. (2016 b). 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), 205-089. Praha: Mladá fronta.

Kršková, S. (2016). Kontrolní mechanismy státu. In Sdružení celiaků ČR (Ed.). (2016). *Rukověť celiaka*. (III. přepracované vydání). Praha: Sdružení celiaků ČR, z. s.

Křížová, J. (2019). *Dieta a nutriční opatření u nemocí gastrointestinálního traktu, jater a pankreatu*. In Zlatohlávek, L. (2019). *Klinická dietologie a výživa* (Druhé rozšířené vydání). Praha: Current Media.

Nevoral, J. (2013). Chronická průjmová onemocnění a malabsorbční syndrom. In Nevoral, J. (2013). *Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa*. Praha: Mladá fronta.

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.

Solařová, V. (2016). Informace o složení potravin – legislativní ochrana spotřebitele. In Fuchs, M. (2016). *Potravinové alergie a intolerance*. Praha: Mladá fronta.

Skyvová, D. (2016). Hygiena práce v domácnosti. In Sdružení celiaků ČR (Ed.). (2016). *Rukověť celiaka*. (III. přepracované vydání). Praha: Sdružení celiaků ČR, z. s.

Šetinová, I. (2016). Obilné mouky. In Fuchs, M. (2016). *Potravinové alergie a intolerance*. Praha: Mladá fronta.

Tučková, L., & Kverta, 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.

Elektronické zdroje

Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>

Balakireva A.V., Zamyatnin A.A. (2016). Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 8(10). Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/nu8100644>

Bureš, J. (2018). Historie celiakie. *Vnitřní Lékařství*, 64(6), 600-601. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2018/06/04.pdf>

Caio, G., Volta, U., Sapone A, Sapone, A., Leffler, D.A., De Giorgio, R., Catassi, C. & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 17, 142. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>

Caio, G., Ciccocioppo, R., Zoli, G., De Giorgio, R., & Volta, U. (2020). Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet?. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 52(2), 130–137. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.010>

Caruso, R., Pallone, F., Stasi, E., Romeo, S., & Monteleone, G. (2013). Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Annals of medicine*, 45(8), 522–531. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/07853890.2013.849383>

Collin P., Vilppula A., Luostarinen L., Holmes G.K.T., Kaukinen K. (2018) Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther*, 47(5):563-572. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/apt.14490>

Český statistický úřad. (11. dubna, 2018). *Průměrný Čech trpí mírnou nadváhou* [Tisková zpráva]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/prumerny-cech-trpi-mirnou-nadvahou#>

- 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-etiotopogenezi-diagnostiku-a-terapii-49241>
- Erdem, T., Ferat, Ç., Nurdan, Y. A., Halime, E., Muhammed Selçuk, S., Hamza, K., & Mukadder Ayşe, S. (2015). Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turkish journal of medical sciences*, 45(4), 833–836. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422854/>
- Freeman, H. J. (2013). The neolithic revolution and subsequent emergence of the celiac affection. *International Journal Of Celiac Disease*, 1(1), 19-22. Dostupné z: <https://doi.org/10.12691/ijcd-1-1-8>
- Frič, P., & Keil, R. (2011). Celiakie pro praxi. *Medicína Pro Praxi*, 8(9), 354-359. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2011/09/03.pdf>
- Frühauf, P., Bronský, J., Dědek, P., Nevoral, J., Kotalová, R., Sýkora, J., Szitányi, N., Šebková, A., & Zahradníček, L. (2016). Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. *Česko-Slovenská Pediatrie*, 71(3), 175-183. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.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>
- Green, P.H., Lebwohl B., & Greywoode R. (2015) Celiac disease. *Jurnal of Allergy Clinical Immunology*. 135(5), 1099-1106. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>
- Hoffmanová, I., Sánchez, D., & Džupa, V. (2015). Postižení kostí a kloubů při celiakii. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechoslovaca*, 82(4), 308-312. Dostupné z: http://www.achot.cz/dwnld/achot_2015_4_308_312.pdf
- Hoffmanová, I., Sánchez, D., Tlaskalová-Hogenová, H. (2019). Diagnostická úskalí celiakie. *Vnitřní Lékařství*, 65(1), 24-29. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2019-1-4/diagnosticka-uskali-celiakie-107900/download?hl=cs>
- Hoffmanová, I., Sánchez, D., Szczepanková, A., & Tlaskalová-Hogenová, H. (2019). The Pros and Cons of Using Oat in a Gluten-Free Diet for Celiac Patients. *Nutrients*, 11(10), 2345. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/nu11102345>
- Hoffmanová, I. (2020). Extraintestinální projevy celiakie. *Vnitřní Lékařství*, 66(2). Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/02/14.pdf>
- Husby, S., & Bai, J. C. (2019). Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(1), 127–136. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.009>

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., Shamir, R., Troncone, R., Auricchio, R., Castillejo, G., Christensen, R., Dolinsek, J., Gillett, P., Hróbjartsson, A., Koltai, T., Maki, M., Nielsen, S. M., Popp, A., Størdal, K., Werkstetter, K., Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(1), 141–156. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>

Kucek, L.K., Veenstra, L.D., Amnuaycheewa, P., & Sorrells, M.E. (2015). A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 14, 285-302. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12129>

Litzman, J. (2019). Primární imunodeficiencie u dospělých. *Vnitřní lékařství*, 65(2), 109-116. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2019-2-1/primarni-imunodeficiencie-u-dospelych-108790/download?hl=cs>

Makovicky, P., Makovicky, P., Caja, F., Rimarova, K., Samasca, G., & Vannucci, L. (2020). Celiac disease and gluten-free diet: past, present, and future. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 13(1), 1–7. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069540/>

Malamut, G., & Cellier, C. (2015). Complications of coeliac disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 29(3), 451–458. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.005>

Mulder, C. J., Wierdsma, N. J., Berkenpas, M., Jacobs, M. A., & Bouma, G. (2015). Preventing complications in celiac disease: our experience with managing adult celiac disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 29(3), 459–468. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.006>

Nevoral, J. (2020). Diagnostika celiakie u dětí, kdy je a kdy není potřeba biopsie. *Pediatric Pro Praxi*, 21(3), 164-167. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/ped/2020/03/05.pdf>

Odetola, O., & Ananthanarayanan, V. (2019). Gastrointestinal Presentations of Common Variable Immunodeficiency: Hiding in Plain Sight. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 143(4), 525–530. Dostupné z: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0372-RS>

Pekárková, B. (2020). Bezlepková diéta. *Via practica*, 17(5), 209-211. Dostupné z: https://www.solen.sk/storage/file/article/VIA_5_2020_final%20-%20Pekarkova.pdf

du Pré M.F., Sollid L.M., (2015). T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 29(3), 413-23. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.001>

Rondanelli, M., Faliva, M. A., Gasparri, C., Peroni, G., Naso, M., Picciotto, G., Riva, A., Nichetti, M., Infantino, V., Alalwan, T. A., & Perna, S. (2019). Micronutrients Dietary Supplementation Advices for Celiac Patients on Long-Term Gluten-Free Diet with Good Compliance: A Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(7), 337. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/medicina55070337>

Rubio-Tapia, A., Kyle, R. A., Kaplan, E. L., Johnson, D. R., Page, W., Erdtmann, F., Brantner, T. L., Kim, W. R., Phelps, T. K., Lahr, B. D., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., 3rd, & Murray, J. A. (2009). Increased

prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, 137(1), 88–93. Dostupné z: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.059>

Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2019). The Liver and Celiac Disease. *Clinics in liver disease*, 23(2), 167–176. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588186/>

Scherf K.A., Wieser H., Koehler P. (2018). Novel approaches for enzymatic gluten degradation to create high-quality gluten-free products. *Food Res Int.* 110, 62-72. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.11.021>

Silvester, J. A., & Rashid, M. (2007). Long-term follow-up of individuals with celiac disease: an evaluation of current practice guidelines. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 21(9), 557–564. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2007/342685>

Smulders, M., van de Wiel, C., van den Broeck, H. C., van der Meer, I. M., Israel-Hoewelaken, T., Timmer, R. D., van Dinter, B. J., Braun, S., & Gilissen, L. (2018). Oats in healthy gluten-free and regular diets: A perspective. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 110, 3–10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.11.031>

Singh, P., Arora, A., Strand, T.A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P.H., Kelly, C. P., Ahuja, V., and Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review & Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatolog*, 16, 823–836. Dostupné z: <https://www.cghjournal.org/action/showPdf?pii=S1542-3565%2817%2930783-8>

Taetzsch, A., Das, S. K., Brown, C., Krauss, A., Silver, R. E., & Roberts, S. B. (2018). Are Gluten-Free Diets More Nutritious? An Evaluation of Self-Selected and Recommended Gluten-Free and Gluten-Containing Dietary Patterns. *Nutrients*, 10(12), 1881. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/nu10121881>

Theethira, T. G., Dennis, M., & Leffler, D. A. (2014). Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 8(2), 123–129. Dostupné z: <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.876360>

Vacková, Z. (2020). Celiakie dospělých. *Vnitřní Lékařství*, 66(2), 116-120. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/02/08.pdf>

Vici, G., Belli, L., Biondi, M., & Polzonetti, V. (2016). Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(6), 1236–1241. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.002>

Wierdsma, N., van Bokhorst-de van der Schueren, M., Berkenpas, M., Mulder, C., & van Bodegraven, A. (2013). Vitamin and Mineral Deficiencies Are Highly Prevalent in Newly Diagnosed Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 5(10), 3975–3992. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/10/3975/htm>

Obrázky

Hoffmanová, I. (2019). *Celiakie*. Praha: Mladá fronta.

Tučková, L., & Kverta, 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.

Vici, G., Belli, L., Biondi, M., & Polzonetti, V. (2016). Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(6), 1236–1241. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.002>

Tabulky

Hoffmanová, I. (2019). *Celiakie*. Praha: Mladá fronta.

Frühauf, P., Bronský, J., Dědek, P., Nevorál, J., Kotalová, R., Sýkora, J., Szitányi, N., Šebková, A., & Zahradníček, L. (2016). Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. *Česko-Slovenská Pediatrie*, 71(3), 175-183. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2016/03/16.pdf>

Nevorál, J. (2020). Diagnostika celiakie u dětí, kdy je a kdy není potřeba biopsie. *Pediatrie Pro Praxi*, 21(3), 164-167. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/ped/2020/03/05.pdf>

Seznam grafů

Graf 1: Sloupcový graf průměrů ± směrodatná odchylka	45
Graf 2: Rozložení souboru dle pohlaví	46
Graf 3: Věk v době stanovení diagnózy	47
Graf 4: BMI (kg/m ²) v době stanovení diagnózy	48
Graf 5: Provedení doporučených laboratorních vyšetření	49
Graf 6: Možnost porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD	51
Graf 7: Hemoglobin – změny po zavedení BLD	52
Graf 8: Hemoglobin – sloupcový graf průměrů měření ± směrodatná odchylka	53
Graf 9: Železo – změny po zavedení BLD	54
Graf 10: Železo – sloupcový graf průměrů měření ± směrodatná odchylka	55
Graf 11: Vápník – změny po zavedení BLD	55
Graf 12: Vápník – sloupcový graf průměrů měření ± směrodatná odchylka	56

Seznam tabulek

Tabulka 1: Klinické formy celiakie	17
Tabulka 2: Senzitivita a specificita protilátek	23
Tabulka 3: Onemocnění asociovaná s celiakií	26
Tabulka 4: Potraviny bezpečné pro BLD	38
Tabulka 5: Možné skryté zdroje lepku	39
Tabulka 6: Referenční hodnoty vybraných laboratorních ukazatelů	44
Tabulka 7: Rozložení souboru dle pohlaví	45
Tabulka 8: Charakteristika výzkumného souboru	45
Tabulka 9: Věk v době stanovení diagnózy	46
Tabulka 10: BMI v době stanovení diagnózy	47
Tabulka 11: Provedení doporučených laboratorních vyšetření	48
Tabulka 12: Další prováděná vyšetření	49
Tabulka 13: Hodnocení sérové hladiny vybraných laboratorních ukazatelů	50
Tabulka 14: Hodnoty vybraných laboratorních ukazatelů	50
Tabulka 15: Možnost porovnání laboratorních hodnot před a po zavedení BLD	51
Tabulka 16: Hemoglobin – změny po zavedení BLD	52
Tabulka 17: Hemoglobin – srovnání 1. a 2. měření	52
Tabulka 18: Hemoglobin – Statistické testování	53
Tabulka 19: Železo – změny po zavedení BLD	53
Tabulka 20: Železo – srovnání 1. a 2. měření	54
Tabulka 21: Železo – Statistické testování	55
Tabulka 22: Vápník – změny po zavedení BLD	55
Tabulka 23: Vápník – srovnání 1. a 2. měření	56
Tabulka 24: Vápník – Statistické testování	56

Seznam obrázků

Obrázek 1: Prevalence celiakie v některých zemích	12
Obrázek 2: Složení lepku	13
Obrázek 3: Příčiny a následky celiakie	14
Obrázek 4: Chromozom 6 a lokalizace HLA komplexu	15
Obrázek 5: Vazba deaminovaného gliadinového peptidu na HLA-DQ a jejich rozpoznání T-b.	16
Obrázek 6: Klinická manifestace celiakie – Fenomén ledovce	19
Obrázek 7: Základní schéma diagnostického algoritmu celiakie	22
Obrázek 8: Schéma Marshovy-Oberhuberovy klasifikace	25
Obrázek 9: Onemocnění vyvolaná pšeničným proteinem	28
Obrázek 10: Možné nutriční nedostatky bezlepkové diety	36

Seznam příloh

Příloha 1: Stanovisko etické komise VFN k provedení individuálního výzkumu	72
--	----

Přílohy

Příloha 1: Stanovisko etické komise 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
Bc. Pavla Dolanská
Ptácká 228
293 01 Mladá Boleslav

19.11.2020
č.j. 1793/20 S-IV

Vážená paní bakalářko,
Etická komise VFN projednávala na svých zasedáních dne 15.10.2020 a 19.11.2020 Vámi předložený individuální výzkum č.j. 1793/20 S-IV – **diplomová práce**.

Název studie/Title of CT: Význam mikronutrientů u pacientů s celiakií.

Žadatel/Applicant: Bc. Pavla Dolanská, Ústav imunologie a mikrobiologie VFN a 1.LF UK, Karlovo náměstí 32, 121 11 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: 1.10.2020

Datum jednání EK+čas/Date and time of Ethics Committee's session:

1) **15.10.2020** (15:30 – 17:45 hod) – pozastaveno, připomínky odeslány emailem; upravený dokument dodán 29.10.2020 pod č.j. 1981/20 D;

2) **19.11.2020** (15:30 – 18:30 hod) – souhlasné stanovisko

Místo hodnocení/ Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
Bc. Pavla Dolanská, Ústav imunologie a mikrobiologie VFN a 1.LF UK, Karlovo náměstí 32, 121 11 Praha 2	<input checked="" type="checkbox"/>	EK při VFN, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Seznam hodnocených dokumentů/List of all submitted documents:

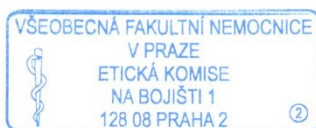
Název dokumentu, verze, datum Document title, version, date	Schváleno /Approved		Vzato na vědomí / Taken into account	
	ANO Yes	NE No	ANO Yes	NE No
Průvodní dopis z 23.9.2020	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dotazník k předkládaným dokumentům - Víceúčelový formulář EK VFN, 23.9.2020	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Žádost o dotazníkovou akci, 30.9.2020	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Čestné prohlášení o provádění výzkumu, vč. Souhlasu přednosta ústavu, 23.9.2020	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Životopis hlavního zkoušejícího: Bc. Pavla Dolanská, 23.9.2020	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1981/20 D				
Průvodní dopis s popisem projektu z 29.10.2020	<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 v Ústavu imunologie a mikrobiologie VFN a 1. LF UK v Praze.



Podpis předsedy / zástupce EK VFN
Signature of Chairperson / Vice-Chairperson
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

1 | 3

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
PharmDr.Zbyněk Sklenář, Ph.D, MBA	M/M	Pharmacist 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr.Hana Honová	Ž/F	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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.Ladislav Korábek, CSc. , MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JUDr.Šárka 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 Nefrologist	<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 – AdolescentMed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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: 15.10.2020

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1, 128 00 Praha

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

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

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
PharmDr.Zbyněk Sklenář, Ph.D, MBA	M/M	Pharmacist 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"/>	Místopřed- seda/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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr.Hana Honová	Ž/F	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Humhal	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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.Ladislav Korábek, CSc. , MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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.Šárka 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 Nefrologist	<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 – AdolescentMed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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: 19.11.2020

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1, 128 00 Praha

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

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Protokol o úplnosti náležitostí diplomové práce

Bc. Pavla Dolanská

Význam mikronutrientů u pacientů s celiakií

MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.

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)

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.

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

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí - http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf

V Praze, 26. 4. 2021

Podpis studenta:

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem:

