

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta



Autoreferát dizertační práce

Diabetes mellitus a porucha bariérové funkce střeva

MUDr. Iva Hoffmanová

2015

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: 2. interní klinika 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Autor: MUDr. Iva Hoffmanová

Školitel: Prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán:

Obhajoba se koná:

S dizertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze,
Ruská 87, 100 00 Praha 10

OBSAH:

SOUHRN	4
SUMMARY	5

Kapitoly autoreferátu:

1. ÚVOD	6
2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	6
3. MATERIÁL A METODIKA	7
4. VÝSLEDKY	9
5. DISKUZE	13
6. SOUVISLOSTI S KLINICKOU PRAXÍ	20
7. ZÁVĚR	23
8. LITERATURA POUŽITÁ PRO DIZERTAČNÍ PRÁCI	24
9. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	40

SOUHRN

Úvod: Porucha bariérové funkce tenkého střeva je zapojena v patogenezi imunitně mediovaných chorob (jakými jsou diabetes mellitus 1. typu či celiakie) a metabolických onemocnění (jakým je diabetes mellitus 2. typu).

Cíle práce: Prvním cílem práce bylo ověřit přítomnost poruchy epitelové bariéry tenkého střeva u obou typů diabetes mellitus a popsat eventuální rozdíly oproti celiakii, která je typickým onemocněním provázeným poruchou integrity intestinální bariéry. Druhým cílem bylo posoudit korelaci mezi poruchou intestinální bariéry a dobou trvání či kompenzací diabetes mellitus u pacientů s oběma typy diabetes a body mass indexem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Třetím cílem bylo u pacientů s celiakií posoudit vliv bezlepkové diety na zlepšení integrity slizniční vrstvy tenkého střeva.

Metodika: Do studie bylo zahrnuto 166 jedinců včetně zdravé kontrolní skupiny a pěti patientských skupin s následujícími onemocněními: diabetes mellitus 1. typu s vyhaslou inzulinídií (T1D), diabetes mellitus 1. typu s probíhající inzulinídií (T1D/INS), diabetes mellitus 2. typu (T2D), recentně diagnostikovaná, tj. neléčená celiakie (CLD) a celiakie léčená bezlepkovou dietou (CLD-GFD). V séru uvedených jedinců jsme testovali marker apoptózy epitelových buněk – cytokeratin 18 caspase-cleaved fragment (cCK-18), marker poškození enterocytů – intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) a marker aktivace systému vrozené imunity – solubilní CD14 (sCD14). Ke statistické analýze byl užit Mann-Whitneyův U test a Pearsonovy korelační koeficienty.

Výsledky: Statisticky signifikantně zvýšené sérové hladiny cCK-18 a I-FABP jsme prokázali u pacientů s T1D a T2D ($p < 0,001$) a rovněž u pacientů s T1D/INS ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Nebyla prokázána přesvědčivá korelace mezi testovanými markery a dobou trvání či kompenzací diabetes mellitus, resp. body mass indexem v případě T2D. U pacientů s CLD byly nalezeny statisticky signifikantně zvýšené sérové hladiny cCK-18 ($p < 0,001$), I-FABP ($p < 0,01$) a sCD14 ($p < 0,05$) ve srovnání s kontrolní skupinou. Navíc jsme ukázali, že sérové hladiny cCK-18 ($p < 0,01$) a I-FABP ($p < 0,01$) byly statisticky signifikantně zvýšené i u pacientů s CLD-GFD ve srovnání s kontrolní skupinou.

Závěry: Potvrdili jsme přítomnost poruchy epitelové bariéry tenkého střeva u pacientů s diabetes mellitus 1. a 2. typu a současně jsme ukázali, že tato porucha je mírnějšího stupně, než je tomu u celiakie. V případě pacientů s celiakií jsme prokázali reziduální poruchu intestinální bariéry i přes striktní dodržování bezlepkové diety. Jako první jsme dokumentovali séropozitivitu sCD14 u pacientů s neléčenou celiakií. Na základě našich výsledků považujeme zejména I-FABP za neinvazivní marker poškození intestinální bariéry u pacientů s diabetes mellitus obou typů i u celiakie

Klíčová slova: intestinální bariérová funkce, diabetes mellitus, celiakie, cytokeratin 18 caspase-cleaved fragment, intestinální fatty acid-binding protein, solubilní CD14.

SUMMARY

Introduction: Impairment of intestinal barrier function is involved in pathogenesis of immune mediated diseases (such as type 1 diabetes mellitus or celiac disease) and metabolic diseases (such as type 2 diabetes mellitus).

Aims of study: The first aim was to analyze impairment of mucosal part of intestinal barrier in both type of diabetes and to describe differences when compared to celiac disease, which is a typical condition associated with impairment of intestinal barrier function. The second aim was to find a correlation between duration or compensation of diabetes and intestinal barrier desintegration in patients with both type of diabetes, and to find a correlation between body mass index and intestinal barrier desintegration in patients with type 2 diabetes. The third aim was to assess influence of gluten-free diet on improvement of small intestinal mucosal integrity in patient with celiac disease.

Methods: The study was performed on 166 individuals including healthy controls and five group of patients with: type 1 diabetes mellitus with fading insulinitis (T1D), type 1 diabetes mellitus with ongoing insulinitis (T1D/INS), type 2 diabetes mellitus (T2D), untreated celiac disease (CLD), and celiac disease on gluten-free diet (CLD-GFD). We tested the marker of epithelial apoptosis – cytokeratin 18 caspase-cleaved fragment (cCK-18), marker of enterocyte damage – intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) and marker of activation of innate immunity – soluble CD14 (sCD14) in sera of studied individuals. Mann-Whitney U test and Pearson correlation coefficients were used for statistical analyses.

Results: We found elevated levels of cCK-18 and I-FABP in T1D and T2D ($p < 0.001$), and T1D/INS ($P < 0.01$, $P < 0.001$). No convincing relationships were observed between tested markers and duration or compensation of diabetes, or BMI in T2D patients. In CLD, we found elevated levels of cCK-18 ($p < 0.001$), I-FABP ($p < 0.01$) and sCD14 ($p < 0.05$) when compared to healthy controls. Moreover, the levels of cCK-18 ($p < 0.01$) and I-FABP ($p < 0.01$) in CLD-GFD were higher when compared with controls.

Conclusion: We confirmed the impairment of intestinal mucosal barrier integrity in type 1 and type 2 diabetes mellitus, which is of milder degree when compared to untreated celiac disease. Moreover, we found residual impairment of intestinal mucosal barrier integrity in celiac disease treated with gluten-free diet. We documented for the first time seropositivity for sCD14 in untreated celiac disease, and potential usefulness of serum I-FABP as marker of small intestinal damage in diabetes of both types and in celiac disease.

Key words: intestinal barrier function, diabetes mellitus, celiac disease, cytokeratin 18 caspase-cleaved fragment, intestinal fatty acid-binding protein, soluble CD14.

1. ÚVOD

Bariéra tenkého střeva je komplexním homeostatickým systémem zahrnujícím intestinální mikrobiotu, intestinální permeabilitu a intestinální imunitu. Integrita střevní bariéry je udržována zejména epitelovou vrstvou obsahující enterocyty spojené těsnými spoji (*tight junctions*), které utěsňují paracelulární prostory a jsou klíčovými místy střevní propustnosti. Poškození intestinální bariéry je spojeno se zvýšením střevní propustnosti a je považováno za hlavní faktor ve vzniku a/nebo progresi intestinálního zánětu. Kromě toho je zvýšená střevní propustnost příčinou prostupu exoantigenů (dietních a mikrobiálních - zejména bakteriálního lipopolysacharidu) z lumen střeva ke slizničním imunitním buňkám a do vnitřního prostředí organismu, čímž dochází k aktivaci imunitního systému.

Narůstají poznatky, že zvýšená střevní propustnost je patogeneticky zapojena do rozvoje autoimunitního poškození beta buněk pankreatu u diabetes mellitus 1. typu, ale i do zvýšené systémové produkce zánětlivých cytokinů s následným vznikem inzulínové rezistence a diabetes mellitus 2. typu. Dlouhodobá hyperglykémie může *vice versa* narušit strukturu a funkci tenkého střeva, a vyvolat tak poruchu integrity intestinální bariéry.

Teoretická část dizertační práce popisuje současné znalosti o funkci intestinální bariéry a jejím patofyziologickém vztahu k obou typům diabetes mellitus. Vlastní experimentální práce byla zaměřena na posouzení poruchy epitelové vrstvy intestinální bariéry u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a 2. typu a charakter této poruchy srovnávala s modelovým onemocněním tenkého střeva, provázeným poruchou bariérové funkce střeva, jakým je celiakie. V závěru dizertační práce je naznačeno mimo jiné i potenciální využití námi studovaných neinvazivních markerů poruchy intestinální bariéry v klinické praxi a možnosti modulace intestinální bariéry, jež by mohly přispívat k léčbě obou typů diabetes mellitus i ostatních chorob provázených poruchou bariérové funkce tenkého střeva.

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Hypotéza 1: A) Je u diabetes mellitus 1. typu a 2. typu prokazatelné poškození epitelové bariéry tenkého střeva? **B)** Je toto poškození odlišné od charakteru poškození u celiakie?

Hypotéza 2: Koreluje poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus 1. typu s:

A) délkou trvání diabetes mellitus?

B) parametrem kompenzace diabetes mellitus, tj. hladinou glykosylovaného hemoglobinu?

Hypotéza 3: Koreluje poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus 2. typu s:

A) délkou trvání diabetes mellitus?

B) parametrem kompenzace diabetes mellitus, tj. hladinou glykosylovaného hemoglobinu?

C) body mass indexem?

Hypotéza 4: Je poškození epitelové bariéry tenkého střeva u pacientů s celiakií příznivě ovlivnitelné bezlepkovou dietou?

Cílem práce bylo analyzovat poškození bariéry tenkého střeva na úrovni epitelové vrstvy u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a 2. typu a porovnat je s charakterem tohoto poškození celiakie.

Za tímto účelem jsme testovali sérové hladiny tří markerů, z nichž každý hodnotí odlišný aspekt poškození intestinální epitelové bariéry:

- 1) marker apoptózy epitelových buněk: cytokeratin 18 caspase-cleaved fragment (cCK-18)
- 2) marker poškození enterocytů a dezintegrace enterocytární vrstvy tenkého střeva: intestinální fatty acid binding protein (I-FABP)
- 3) marker aktivace systému vrozené imunity: solubilní CD14 (sCD14)

Studie hodnotící tyto parametry u pacientů s diabetes mellitus nebyla dosud publikována.

3. MATERIÁL A METODIKA

Studie zahrnovala skupiny dospělých pacientů s následujícími charakteristikami:

- 1) pacienti s diabetes mellitus 1. typu s aktuálně probíhající inzulinííou (T1D/INS) dokumentovanou průkazem séropozitivity ostrůvkových autoprotilátek anti-GAD (anti-glutamic acid decarboxylase) a anti-IA2 (anti-islet antigen2) (Nokoff et al., 2012).
- 2) pacienti s diabetes mellitus 1. typu s vyhaslou inzulinííou (T1D) dokumentovanou aktuální séronegativitou anti-GAD a anti-IA2 autoprotilátek, avšak dokumentovanou pozitivitou těchto autoprotilátek v minulosti.
- 3) pacienti s diabetes mellitus 2. typu (T2D) bez ohledu na typ léčby
- 4) pacienti s recentně diagnostikovanou (tj. neléčenou) celiakií (CLD). Diagnóza celiakie byla stanovena dle modifikovaných kritérií ESPGHAN (Husby et al., 2012), tj. na základě současné přítomnosti séropozitivity celiakálních autoprotilátek (protilátky proti tkáňové transglutamináze (anti-tTG) ve třídě IgA; protilátek proti endomysiu (EMA) ve třídě IgA) a přítomnosti charakteristických histologických změn duodenální sliznice (odebrané při esofago-gastro-duodenoskopickém vyšetření) klasifikovaných stadiem 3a-c dle Marshovy klasifikace (Marsh, 1992). Pacienti s recentní celiakií v době odběru krve ještě nezahájili bezlepkovou dietu.
- 5) pacienti s celiakií (CLD-GFD) léčení bezlepkovou dietou (gluten-free diet, GFD). Byli vybráni celiakální pacienti dodržující bezlepkovou dietu přísně a minimálně 12 měsíců, což bylo doloženo normalizací výše uvedených celiakálních autoprotilátek (anti-tTG a EMA) a vymizením vstupní symptomatologie.

Kontrolní skupinu (C) tvořili zdraví jedinci z řad krevních dárců, zaměstnanců 2. interní kliniky, jejich příbuzných a studentů 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Nikdo z testovaných pacientů i z kontrolní skupiny neměl jiné autoimunitní onemocnění, nádorové onemocnění (ani v osobní anamnéze) či v době testovacího odběru aktuálně probíhající infekční či zánětlivé onemocnění. Rovněž jedinci s abnormálními hladinami běžných laboratorních vyšetření (kreatinin, urea, jaterní testy, C-reaktivní protein, albumin) či deficitem imunoglobulinů nebyli do studie zařazeni. Pacienti s T1D/INS, T1D a T2D, kteří měli závažnou komplikaci diabetes mellitus, nebyli také do studie zahrnuti. Tabulka 1 shrnuje počet, věk a pohlaví testovaných pacientů s CLD, CLD-GFD, T1D/INS, T1D, T2D a kontrolní skupiny (C).

Tabulka 1. Charakteristika počtu, věku a pohlaví testovaných pacientů a kontrolní skupiny.

Testovaná skupina	Počet	Průměr věku, (rozmezí věku)	Pohlaví M/Ž
Celiakie recentně diagnostikovaná (CLD)	43	30,8 (18-46)	17/26
Celiakie na bezlepkové dietě (CLD-GFD)	12	41,2 (22-77)	3/9
Diabetes mellitus 1. typu s přítomnou inzulinídií (T1D/INS)	20	53,5 (20-87)	12/8
Diabetes mellitus 1. typu (T1D)	20	47,1 (20-78)	13/7
Diabetes mellitus 2. typu (T2D)	30	66,3 (41-84)	18/12
Kontrolní skupina (C)	41	39,4 (18-81)	22/19

Tabulka 2 ukazuje základní biochemickou, imunologickou a histologickou charakteristiku testovaných skupin.

Tabulka 2. Základní biochemická, imunologická a histologická charakteristika testovaných skupin.

M - muži; Ž - ženy; Marsh - histologická klasifikace dle Marshe hodnotící stupeň poškození sliznice tenkého střeva; tTG - tkáňová transglutamináza; EMA - endomysální protilátky; GAD - glutamic acid decarboxylase; IA2 - islet antigen2; CRP - C-reaktivní protein. Fyziologická rozmezí: anti-tTG IgA Ab <12,00 IU/ml, anti-GAD <5,00 IU/ml, anti-IA2 <10,00 IU/ml, albumin (34,0-50,0 g/l), CRP <5,0 mg/l, celkové sérové hladiny IgG (6,80-14,45 g/l), IgA (0,71-3,74 g/l), IgM (0,40-2,48 g/l), IgE <100,0 IU/ml. Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka.

Testované skupiny	C	CLD	CLD-GFD	T1D/INS	T1D	T2D
Počet	41	43	12	20	20	30
Průměr věku (rozmezí věku)	39,4 (18 - 81)	30,8 (18 - 46)	41,2 (22 - 77)	53,5 (20 - 87)	47,1 (20 - 78)	66,3 (41 - 84)
Poměr pohlaví M/Ž	22/19	17/26	3/9	12/8	13/7	18/12
Histologie: Marsh	-	3a-c	-	-	-	-
Protilátky:						
anti-tTG IgA	0,6 ± 0,3	105,9 ± 2,75	2,7 ± 0,69	1,0 ± 0,24	3,0 ± 1,3	1,4 ± 0,3
EMA	negativní	pozitivní	negativní	negativní	negativní	negativní
anti-GAD	2,7 ± 2,1	1,4 ± 0,58	1,4 ± 1,1	120,8 ± 23,4	1,8 ± 0,5	1,2 ± 0,5
anti-IA2	2,0 ± 0,4	3,6 ± 1,5	0,9 ± 0,6	40,3 ± 20,1	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,5
Sérové hladiny:						
albumin	43,2 ± 0,3	42,4 ± 0,79	43 ± 1,1	36,9 ± 0,9	37,0 ± 1,0	39,2 ± 0,8
CRP	3,1 ± 0,6	5,0 ± 1,7	4,1 ± 1,1	15,7 ± 4,9	5,7 ± 2,0	5,1 ± 0,9
IgA	2,1 ± 0,1	2,4 ± 0,2	1,8 ± 0,2	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,2	3,1 ± 0,3
IgG	10,9 ± 0,3	11,6 ± 0,74	10,3 ± 0,9	11,4 ± 1,0	9,8 ± 0,9	9,4 ± 0,5
IgM	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1
IgE	63,8 ± 8,7	76,5 ± 35,9	131,0 ± 8,5	57,2 ± 15,9	106,6 ± 6,0	127,4 ± 49,9

V rámci klinického vyšetření byla u všech pacientů i u kontrolní skupiny provedena abdominální ultrasonografie (ultrasonografický přístroj Philips HD 11 XE) k posouzení přítomnosti jaterní steatózy. Jaterní steatóza byla hodnocena pomocí abdominální ultrasonografie ve dvou stupních: jako mírná a jako výrazná steatóza ve shodě s metodickým přístupem Sanyala (Sanyal, 2002).

V sérech pacientů a jedinců z kontrolní skupiny bylo provedeno stanovení hladin následujících markerů:

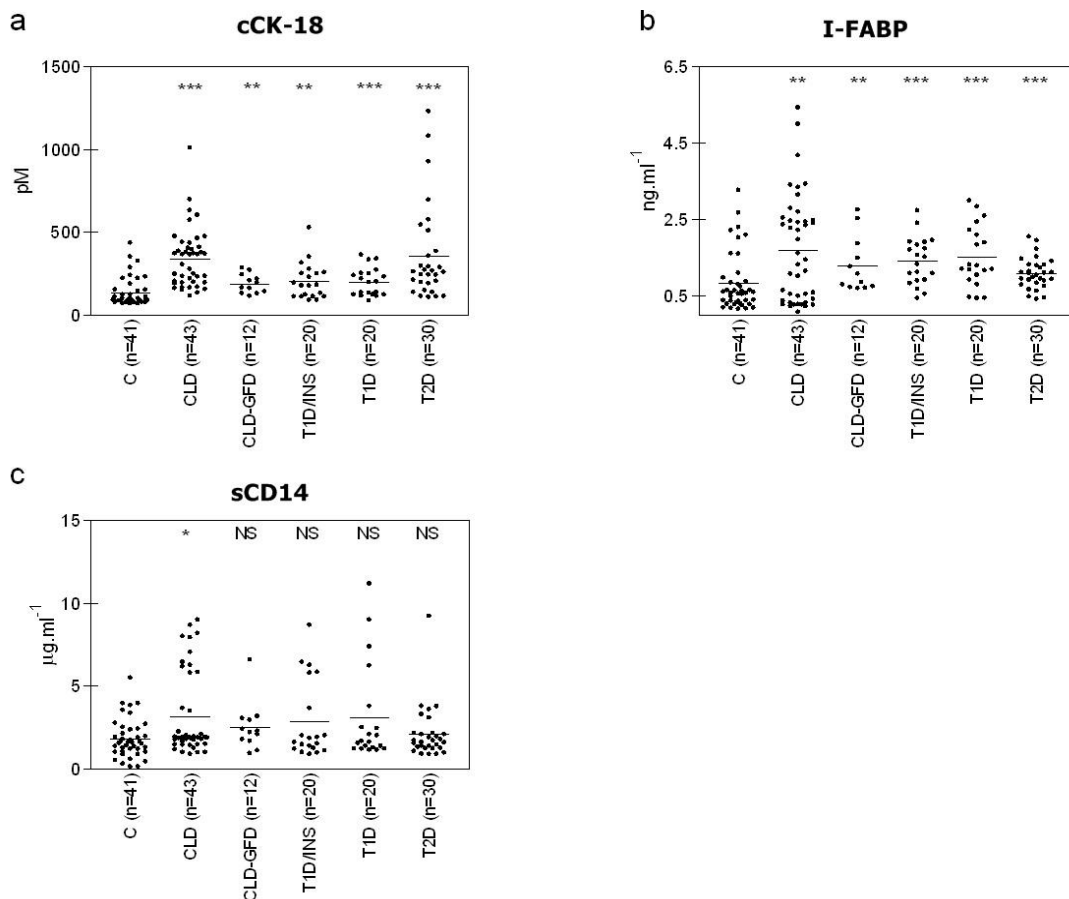
- 1) cytokeratin 18 caspase-cleaved fragmentu (cCK-18) soupravou M30-Apoptosense ELISA Kit (Peviva, Sweden)
- 2) intestinálního fatty acid binding proteinu (I-FABP) soupravou Human I-FABP ELISA Kit (Hycult Biotech Inc., US)
- 3) solubilního CD14 (sCD14) testem Human sCD14 ELISA Kit (Hycult Biotech Inc., US).

Ke statistické analýze byl užit Mann-Whitneyův U test and Pearsonovy korelační koeficienty. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

4. VÝSLEDKY

Obrázek a, b, c dokumentuje individuální distribuci sérových hladin testovaných makerů, tj. cCK-18, I-FABP a s CD 14, u jednotlivých skupin.

Obrázek a, b, c. Distribuce sérových hladin cCK-18 (a), I-FABP (b) a sCD14 (c) u kontrolní skupiny (C), u pacientů s CLD, CLD-GFD, T1D/INS, T1D a T2D. Vodorovné linie představují průměrnou hodnotu; „n“, počet pacientů a zdravých jedinců z kontrolní skupiny. Ke statistickému porovnání hladin sledovaných markerů u testovaných patientských skupin se zdravými kontrolami (C) byl použit Mann-Whitney U test: *** (hladina významnosti $p < 0,001$), ** ($p < 0,01$), * ($p < 0,05$), NS (statisticky nevýznamný rozdíl).



Tabulka 3 ukazuje průměrné sérové hladiny testovaných markerů u kontrolní skupiny a patientských skupin a statistické hodnocení.

Tabulka 3. Srovnání sérových hladin cCK-18, I-FABP a sCD14 u zdravých kontrol (C) a u pacientů s CLD, CLD-GFD, T1D/INS, T1D a T2D. Uvedené jednotky: cCK-18 (pM, tj. pmol.l⁻¹); I-FABP (ng.ml⁻¹); sCD14 (μg.ml⁻¹). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Ke statistickému hodnocení sérových hladin sledovaných markerů byl využit Mann-Whitney U test; p - hladina statistické významnosti.

Marker	C	CLD	CLD-GFD	T1D/INS	T1D	T2D
cCK-18	137,2 ± 86,3	339,3 ± 178,4	189,3 ± 57,1	204,1 ± 109,5	200,5 ± 84,3	355,4 ± 287,5
	-	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001
I-FABP	0,8 ± 0,7	1,7 ± 1,4	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,4
	-	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001
sCD14	1,8 ± 1,2	3,2 ± 2,5	2,5 ± 1,5	2,6 ± 2,4	3,1 ± 3,0	2,1 ± 1,6
	-	p<0,05	NS	NS	NS	NS

Tabulka 4 vyjadřuje četnost osob séropozitivních pro cCK-18, I-FABP a sCD14 u kontrolní skupiny a u patientských skupin. Za séropozitivní byly považovány hodnoty překračující prahovou hodnotu (cut-off) pro stanovované markery, což odpovídá sérové koncentraci 310 pM pro cCK-18, 2.2 ng.ml⁻¹ pro I-FABP a 4.2 μg.ml⁻¹ pro sCD14. Cut-off hodnoty byly kalkulovány jako průměrná hodnota plus 2 směrodatné odchylky ze sérové hladiny individuálních markerů testovaných u 41 zdravých jedinců z kontrolní skupiny.

Tabulka 4. Četnost séropozitivity cCK-18, I-FABP and sCD14 u kontrolní skupiny (C) a u pacientů s CLD, CLD-GFD, T1D/INS, T1D a T2D.

Marker	C	CLD	CLD-GFD	T1D/INS	T1D	T2D
cCK-18	3/41 (7,3 %)	22/43 (51,1 %)	0/12 (0 %)	3/20 (15 %)	3/20 (15 %)	9/30 (30 %)
I-FABP	3/41 (7,3 %)	19/43 (44,2 %)	2/12 (16,7 %)	2/20 (10 %)	5/20 (25 %)	0/30 (0 %)
sCD14	1/41 (2,4 %)	11/43 (25,6 %)	1/12 (8,3 %)	5/20 (25 %)	4/20 (20 %)	1/30 (3,3 %)

Při abdominálním ultrasonografickém vyšetření jsme prokázali ve skupině 30 -ti pacientů s T2D přítomnost jaterní steatózy ve 26 případech. V ostatních patientských skupinách a v kontrolní skupině byl sonografický nález na játrech v normě.

4.1. Výsledky - hypotéza 1: A) Je u diabetes mellitus 1. typu a 2. typu prokazatelné poškození epitelové bariéry tenkého střeva? **B)** Je toto poškození odlišné od charakteru poškození u celiakie?

Ve srovnání s kontrolní skupinou (**obrázek**) jsme našli statisticky signifikantně zvýšené hladiny cCK-18 a I-FABP u pacientů s diabetes mellitus 1. typu s probíhající inzulinídiou (T1D/INS) (p<0,01, resp. p<0,001), s diabetes mellitus 1. typu s vyhaslou inzulinídiou (T1D) (p<0,001, resp. p<0,001) a s diabetes mellitus 2. typu (T2D) (p<0,001, resp. p<0,001).

V případě pacientů s diabetes mellitus 1. typu nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly v průměrech hladin cCK-18, I-FABP a sCD14 mezi pacienty s probíhající (T1D/INS) a s vyhaslou (T1D) inzulinítidou (**obrázek, tabulka 3**).

Byly však nalezeny určité odlišnosti v testovaných markerech mezi skupinou diabetes mellitus 1. typu (bez ohledu na stav inzulinítidy) a diabetes mellitus 2. typu. Zejména je pozoruhodné, že u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2D) byly sérové hladiny cCK-18 vysoké ($355,4 \pm 287,5$ pM) (**tabulka 3**) a dosahovaly přibližně hodnot jako u skupiny pacientů s neléčenou celiakií (CLD); dokonce u 9 ze 30-ti pacientů s T2D překročily sérové hladiny hodnotu cut-off (tj. séropozitivitu) pro tento marker (**tabulka 4**). Všichni séropozitivní pacienti pro marker cCK-18 měli při ultrasonografickém vyšetření jater detekovaný vysoký stupeň jaterní steatózy.

Ve srovnání s pacienty s diabetes mellitus 2. typu (T2D) byla průměrná hladina cCK-18 u pacientů s diabetes mellitus 1. typu s probíhající inzulinítidou (T1D/INS) a s vyhaslou inzulinítidou (T1D) nižší: $204,1 \pm 109,5$ pM a $200,5 \pm 84,3$ pM (**tabulka 3**). Četnost séropozitivity cCK-18 u pacientů s diabetes mellitus 1. typu byla nízká (3/20 u T1D/INS a 3/20 u T1D) ve srovnání se séropozitivitou tohoto markeru u diabetes 2. typu (9/30) (**tabulka 4**).

Rovněž frekvence séropozitivity markerů I-FABP a sCD14 byla ve všech skupinách diabetes mellitus relativně nízká (**tabulka 4**).

U pacientů s neléčenou celiakií (CLD) byly ve srovnání s kontrolní skupinou (C) statisticky signifikantně zvýšeny všechny serologické markery: cCK-18 ($p < 0,001$), I-FABP ($p < 0,01$) a sCD14 ($p < 0,05$) (**obrázek**). Ve srovnání s ostatními patientskými skupinami dosahovaly sérové hladiny testovaných markerů u CLD pacientů nejvyšších hodnot: cCK-18 ($339,3 \pm 178,4$ pM; průměr \pm SD), I-FABP ($1,7 \pm 1,4$ ng.ml⁻¹), sCD14 ($3,2 \pm 2,5$ μ g.ml⁻¹) (**tabulka 3**) a zároveň největší četnosti séropozitivity: cCK-18 (22/43; 51,5 %), I-FABP (19/43; 44,2 %) a sCD14 (11/43; 25,6 %) (**tabulka 4**).

Průměrné sérové hladiny všech tří markerů u kontrolní skupiny (C) byly ze všech testovaných skupin nejnižší: cCK-18 ($137,2 \pm 86,3$ pM), I-FABP ($0,8 \pm 0,7$ ng.ml⁻¹) a sCD14 ($1,8 \pm 1,2$ μ g.ml⁻¹) (**tabulka 3**) a v rámci všech testovaných patientských skupin dosahovaly nejnižší četnosti séropozitivity: cCK-18 (3/41; 7,3 %), I-FABP (3/41; 7,3 %) a sCD14 (1/41; 2,4 %) (**tabulka 4**).

4.2. Výsledky - hypotéza 2: Koreluje poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus 1. typu s:

A) délkou trvání diabetes mellitus?

B) parametrem kompenzace diabetes mellitus, tj. hladinou glykosylovaného hemoglobinu?

Délka trvání diabetes mellitus (doba T1D) je uváděna v rocích, hladina glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) v mmol/mol.

V případě diabetes mellitus 1. typu s probíhající inzulinítidou (T1D/INS) z níže uvedené korelační matice (v dizertační práci jsou zobrazeny i příslušné bodové grafy) vyplývá, že statisticky významná závislost nebyla zjištěna mezi žádným z testovaných markerů (cCK-18, I-FABP, sCD14) a žádnou z dvojice parametrů doba T1D a HbA1c.

Proměnná	Korelace (Data T1D/INS)				
	Označ. korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$				
	Doba T1D (roky)	HbA1c (mmol/mol)	cCK-18 (pM)	I-FABP (ng.ml-1)	sCD14 (μg.ml-1)
Doba T1D (roky)	1,0000	-,3449	,0661	-,2758	-,3024
	$p=---$	$p=,107$	$p=,765$	$p=,214$	$p=,273$
HbA1c (mmol/mol)	-,3449	1,0000	,1431	,0258	-,3483
	$p=,107$	$p=---$	$p=,515$	$p=,909$	$p=,203$
cCK-18 (pM)	,0661	,1431	1,0000	,3332	,2124
	$p=,765$	$p=,515$	$p=---$	$p=,130$	$p=,447$
I-FABP (ng.ml-1)	-,2758	,0258	,3332	1,0000	,1315
	$p=,214$	$p=,909$	$p=,130$	$p=---$	$p=,654$
sCD14 (μg.ml-1)	-,3024	-,3483	,2124	,1315	1,0000
	$p=,273$	$p=,203$	$p=,447$	$p=,654$	$p=---$

V případě pacientů s diabetes mellitus 1. typu s vyhaslou inzulinítidou (T1D) z níže uvedené korelační matice (v dizertační práci jsou zobrazeny i příslušné bodové grafy) vyplývá, že statisticky významná pozitivní závislost byla zjištěna pouze mezi parametry cCK-18 a HbA1c ($r = 0,5047$, $p = 0,028$).

Proměnná	Korelace (Data T1D vyhaslá)				
	Označ. korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$				
	Doba T1D (roky)	HbA1c (mmol/mol)	cCK-18 (pM)	I-FABP (ng.ml-1)	sCD14 (μg.ml-1)
Doba T1D (roky)	1,0000	-,4373	-,3547	-,2961	,2099
	$p=---$	$p=,061$	$p=,136$	$p=,218$	$p=,388$
HbA1c (mmol/mol)	-,4373	1,0000	,5047	,2399	-,0410
	$p=,061$	$p=---$	$p=,028$	$p=,323$	$p=,868$
cCK-18 (pM)	-,3547	,5047	1,0000	,1778	,0194
	$p=,136$	$p=,028$	$p=---$	$p=,467$	$p=,937$
I-FABP (ng.ml-1)	-,2961	,2399	,1778	1,0000	-,4842
	$p=,218$	$p=,323$	$p=,467$	$p=---$	$p=,036$
sCD14 (μg.ml-1)	,2099	-,0410	,0194	-,4842	1,0000
	$p=,388$	$p=,868$	$p=,937$	$p=,036$	$p=---$

- 4.3. Výsledky - hypotéza 3:** Koreluje poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus 2. typu s:
- délkou trvání diabetes mellitus?
 - parametrem kompenzace diabetes mellitus, tj. hladinou glykosylovaného hemoglobinu?
 - body mass indexem?

Délka trvání diabetes mellitus (doba T2D) je uváděna v rocích, hladina glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) v mmol/mol, body mass index (BMI) v $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

V případě diabetes mellitus 2. typu (T2D) z níže uvedené korelační matice (v dizertační práci jsou zobrazeny i příslušné bodové grafy) vyplývá, že pouze mezi parametry cCK-18 a dobou T2D ($r = -0,4267$, $p = 0,021$) byla zjištěna statisticky významná negativní závislost.

Proměnná	Korelace (Data T2D)					
	Označ. korelace jsou významné na hlad. $p < ,05000$					
	Doba T2D (roky)	HbA1c (mmol/mol)	BMI (kg.m-2)	cCK-18 (pM)	I-FABP (ng.ml-1)	sCD14 (µg.ml-1)
Doba T2D (roky)	1,0000	-,5552	-,2159	-,4267	,2686	-,1571
	$p=---$	$p=,002$	$p=,270$	$p=,021$	$p=,167$	$p=,425$
HbA1c (mmol/mol)	-,5552	1,0000	,2079	,1980	-,0259	,0798
	$p=,002$	$p=---$	$p=,288$	$p=,313$	$p=,898$	$p=,687$
BMI (kg.m-2)	-,2159	,2079	1,0000	,3537	,0427	-,0231
	$p=,270$	$p=,288$	$p=---$	$p=,065$	$p=,833$	$p=,907$
cCK-18 (pM)	-,4267	,1980	,3537	1,0000	-,1425	-,0358
	$p=,021$	$p=,313$	$p=,065$	$p=---$	$p=,470$	$p=,857$
I-FABP (ng.ml-1)	,2686	-,0259	,0427	-,1425	1,0000	-,1426
	$p=,167$	$p=,898$	$p=,833$	$p=,470$	$p=---$	$p=,478$
sCD14 (µg.ml-1)	-,1571	,0798	-,0231	-,0358	-,1426	1,0000
	$p=,425$	$p=,687$	$p=,907$	$p=,857$	$p=,478$	$p=---$

4.4. Výsledky - hypotéza 4: Je poškození epitelové bariéry tenkého střeva u pacientů s celiakií příznivě ovlivnitelné bezlepkovou dietou?

Průměrné sérové hladiny všech tří testovaných markerů (cCK-18, I-FABP a sCD14) i četnosti jejich séropozitivity byly podstatně sniženy u pacientů s celiakií léčenou bezlepkovou dietou (CLD-GFD) ve srovnání s pacienty s recentně diagnostikovanou (neléčenou) celiakií (CLD) (obrázek 5, tabulka 3, tabulka 4). Avšak i přesto byly statisticky signifikantně zvýšené markery cCK-18 ($p < 0,01$) a I-FABP ($p < 0,01$) u pacientů CLD-GFD ve srovnání s kontrolní skupinou (C) (obrázek), ačkoliv tito pacienti přísně dodržovali bezlepkovou dietu.

5. DISKUZE

5.1. Diskuze - hypotéza 1: A) Je u diabetes mellitus 1. typu a 2. typu prokazatelné poškození epitelové bariéry tenkého střeva? **B)** Je toto poškození odlišné od charakteru poškození u celiakie?

5.1. A) Je u diabetes mellitus 1. typu a 2. typu prokazatelné poškození epitelové bariéry tenkého střeva?

V naší práci jsme našli, že u diabetes mellitus 1. typu i 2. typu je přítomno poškození epitelové bariéry tenkého střeva ve smyslu zvýšené apoptózy epitelových buněk (reprezentované zvýšením hladin cCK-18) a ve smyslu poškození enterocytů, resp. poškození integrity enterocytární vrstvy (reprezentované zvýšením hladin I-FABP). Zvýšení hladin obou těchto markerů dosahovalo statistické významnosti ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato pozorování korespondují jak se znalostmi o morfologických i funkčních změnách sliznice tenkého střeva provázející oba typy diabetes mellitus, které byly popsány v teoretickém úvodu dizertační práce (Virally-Monod et al., 1998; Damci et al., 2003; Adachi et al., 2003; Rayner a Horowitz, 2006; Zhao et al., 2006; Shakil et al., 2008), včetně zvýšení paracelulární propustnosti tenkého střeva, jež je provázáno aktivací slizničního imunitního systému (Catalioto et al., 2011; Kort et al., 2011), tak korespondují se všeobecně přijímanou teorií o možném etiopatogenetickém spojení diabetes mellitus 1. typu a 2. typu s poruchou bariérové funkce tenkého střeva (Baggio a Drucker, 2002; Westerholm-Ormio et al., 2003; Vaarala, 2008).

Mezi oběma typy diabetes mellitus jsme však našli některé odlišnosti v sérologickém profilu testovaných markerů:

1/ V obou skupinách pacientů s diabetes mellitus 1. typu (T1D a T1D/INS) byl zaznamenán určitý trend (byť statisticky nevýznamný ve srovnání s kontrolní skupinou) ke zvýšení markeru sCD14.

Zvýšené sérové hladiny sCD14 souvisejí s aktivací systému vrozené imunity a pravděpodobně i s translokací bakterií, resp. bakteriálního lipopolysacharidu, přes alterované mukózní povrchy (Litzman et al., 2012). Zvýšení markeru aktivace vrozeného imunitního systému je v souladu s etiopatogenetickým konceptem diabetes mellitus 1. typu jako autoimunitního onemocnění způsobeného destrukcí beta buněk pankreatu. Podle současných znalostí jsou v imunitně mediovaných procesech, které poškozují beta buňky pankreatu, zapojeny složky vrozeného i adaptivního imunitního systému (Honkanen et al., 2010; Arif et al., 2011; Nokoff et al., 2012; Li et al., 2014), včetně toll-like receptorů (TLR) systému vrozené imunity (Beyan et al., 2006; Zipris, 2008; Devaraj et al., 2008; Lien and Zipris, 2009; Meyers et al., 2010; Alkanani et al., 2012). Součástí komplexu toll-like receptoru 4 (TLR4), tj. komplexu CD14/TLR4/MD2, je i molekula CD14, která rozpoznává zejména bakteriální lipopolysacharid. Aktivace TLR4 vede přes řadu nitrobuněčných kaskád k aktivaci nukleárního faktoru κ B (NF- κ B) a k uvolnění zánětlivých cytokinů. Takto navozené prozánětlivé prostředí může za určitých okolností vést k aktivaci systému adaptivní imunity a k destrukci beta buněk pankreatu s následným rozvojem diabetes mellitus 1. typu (Lien a Zipris, 2009). Existují náznaky, že zvýšení sérové hladiny sCD14 koreluje i s rozsahem aktivace T-lymfocytů (Litzman et al., 2012).

Závěry z experimentů na zvířecích modelech diabetes mellitus 1. typu (NOD myši, BBDP potkani) podporují hypotézu, že systém vrozené imunity, aktivovaný prostřednictvím TLR, je zapojen v aktivaci autoreaktivních T-lymfocytů a v rozvoji ostrůvkové autoimunity (Zipris, 2008; Lien a Zipris, 2009). NOD myši s chybějící adaptorovou molekulou TLR označovanou MyD88 (MyD88 knock-out) mají nízkou incidenci autoimunitního diabetes mellitus i prokazatelné změny ve složení střevní mikrobioty. Při přenesení jejich mikrobioty bezmikrobním NOD myším (bez uvedeného knock-out) dochází i u nich (příjemců) ke snížení incidence autoimunitního diabetes mellitus (Wen et al., 2008). Interakce střevní mikrobioty se systémem přirozené imunity je patrně důležitým (epigenetickým?) faktorem v rozvoji diabetes mellitus 1. typu. Komponenty přirozené imunity mohou působit zjevně duálně, jako obránci první linie proti patogenním bakteriím a jako slizniční homeostatické prvky, ale také jako induktory rozvoje imunitně mediovaného poškození ostrůvků pankreatu (Lien a Zipris, 2009).

2/ U pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2D) naše výsledky neprokázaly tendenci ke zvýšení markeru sCD14.

Rozložení sérových hladin sCD14, včetně jejich průměru a četnosti séropozitivity se u skupiny T2D nelišily od kontrolní skupiny (C). Tento výsledek byl spíše překvapivý, neboť u diabetes mellitus 2. typu existují některé nepřímé důkazy o aktivaci systému vrozené imunity a zvýšené expresi TLR, včetně TLR4. V posledních desetiletích narůstá evidence, že inzulínovou rezistenci a diabetes mellitus 2. typu provází chronický subklinický („low-grade“) zánět v metabolicky aktivních tkáních zahrnujících tukovou tkáň, játra, kosterní svaly, pankreas, mozek a aktivace složek vrozené imunity v odpovědi na metabolický stres, nadměrný příjem nutrientů a energie (Gregor a Hotamisligil, 2011). Bylo ukázáno, že aktivace TLR, zvláště TLR2 a TLR4, indukuje inzulínovou rezistenci, která má klíčovou roli v rozvoji diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndromu, obezity i aterosklerózy (Dasu et al., 2010; Jialal

et al., 2014a). TLR4 na makrofázích a adipocytech tukové tkáně jsou aktivovány nejen bakteriálním lipopolysacharidem, ale i volnými mastnými kyselinami (jejichž sérové hladiny jsou často zvýšené u obézních osob), což následně vede k aktivaci NF- κ B a k uvolnění zánětlivých mediátorů (jakými jsou např. IL-1 β , TNF- α) (Jialal et al., 2014a).

Studie na zvířecích modelech podpořily význam sCD14 jako markeru aktivace vrozené imunity provázející syndrom inzulinové rezistence a obezity. (Johnson et al., 2004; Roncon-Albuquerque et al., 2008; Fernández-Real et al., 2011).

Data týkající se zvýšení sérové hladiny sCD14 u pacientů s inzulinovou rezistencí a diabetes mellitus 2. typu však nejsou konzistentní. Fogelstrand et al. (2004) a Štulc et al. (2012) prokázali zvýšenou expresi CD14 u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Jialal et al. (2014b) našli u pacientů s počínajícím metabolickým syndromem (tedy u ještě neléčených pacientů) signifikantně zvýšenou sérovou hladinu sCD14, která korelovala se zvýšením exprese TLR4 i s indexem inzulinové rezistence (HOMA-IR). Naopak jiné studie (Leber et al., 2012; Gonzalez-Quintela et al., 2013) neprokázaly u pacientů s metabolickým syndromem signifikantní zvýšení sérové hladiny sCD14 ve srovnání se zdravými kontrolami. Jedním z možných vysvětlení tohoto jevu je fakt, že v uvedených studiích bylo významné procento pacientů léčeno hypolipidemiky, zejména statiny. Bylo popsáno, že statiny u pacientů s metabolickým syndromem vykazují výrazný protizánětlivý účinek (Devaraj et al., 2006; Štulc et al., 2012). Podobný protizánětlivý efekt a snížení exprese receptoru CD14 byl zaznamenán u pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených kromě statinů i fibráty (Štulc et al., 2012) a rosiglitazonem (Štulc et al., 2014).

V naší studii bylo 13 pacientů z 30 -ti členné skupiny T2D léčeno statinem, fibrátem, ev. kombinací obou léků. Proto se jsme domnívali, že příčina nízkých sérových hladin sCD14 (statisticky srovnatelných s kontrolní skupinou) mohla spočívat v jejich poklesu navozeném hypolipidemickou léčbou. Při dodatečné statistické analýze (příloha 1 dizertační práce) jsme srovnali sérové hladiny sCD14 u T2D pacientů neléčených a léčených hypolipidemiky. Podle očekávání se ukázalo, že sérové hladiny sCD14 jsou u T2D pacientů bez léčby vyšší než u T2D pacientů s hypolipidemickou léčbou, rozdíl však nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,438$).

3/ Ve skupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2D) jsme prokázali nápadně vysoké hladiny markeru apoptózy epitelových buněk (cCK-18).

Interpretace tohoto nálezu spočívá nejpravděpodobněji v široké specificitě markeru cCK-18, který není pouze markerem apoptózy enterocytů, ale všech epitelových buněk, včetně jaterních buněk, buněk exokrinního pankreatu a dalších epitelových tkání (Kramer et al., 2004; Luft et al., 2007). Poškození jakéhokoliv souboru epitelových buněk při déletrvající hyperglykémii navozené diabetes mellitus by tedy mohlo hladinu cCK-18 zvyšovat.

Sérová hladina cCK-18 je v současnosti mimo jiné zmiňována jako neinvazivní marker nealkoholické steatohepatitidy (NASH), která je charakterizována poškozením a časnou apoptózou hepatocytů (Bantel et al., 2001; Musso et al., 2011; Chen et al., 2014). NASH je jedním z podtypů nealkoholické jaterní steatózy, která velmi frekventně (v 40-75 %) provází diabetes mellitus 2. typu (Masarone et al., 2014).

Při analýze nálezů z abdominální ultrasonografie ve skupině T2D v naší studii, byl v 87 % (26/30) případů zjištěn různý stupeň jaterní steatózy. Dokonce všech devět pacientů séropozitivních pro cCK-18 mělo sonograficky detekovatelný vysoký stupeň steatózy. Současně přítomná NASH byla tedy v našem souboru pravděpodobnou příčinou zvýšení markeru cCK-18 u pacientů s diabetes

mellitus 2. typu. Naše nálezy jsou v souladu s jinými studiemi (Machado a Cortez-Pinto, 2013; Dvořák et al., 2014; Morling et al., 2014).

Nicméně zvýšení cCK-18 u pacientů s T2D a přítomnou jaterní steatózou není pouze odrazem přítomnosti zvýšené apoptózy hepatocytů, ale s nejvyšší pravděpodobností i současně zvýšené apoptózy enterocytů, neboť právě i u NASH byla pozorována porucha bariérové funkce tenkého střeva (Arrieta et al., 2006).

V souvislosti s významem markeru cCK-18 v naší studii je nutno zdůraznit, že u kontrolní skupiny a u jiných patientských skupin než byla skupina T2D jsme ultrasonograficky detekovatelnou jaterní steatózu neprokázali. Současně jsme dokumentovali statisticky významný pokles sérové hladiny cCK-18 navozený bezlepkovou dietou u pacientů s celiakií, tj. v souvislosti se zlepšením bariérové funkce tenkého střeva. Proto se domníváme, že marker cCK-18 je u těchto testovaných skupin odrazem převážně poškození epitelové vrstvy tenkého střeva.

5.1. B) Je poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus odlišné od charakteru poškození u celiakie?

V naší studii jsme potvrdili, že mezi poškozením epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus a u celiakie existují určité rozdíly.

Především se ukázalo, že poškození epitelové bariéry tenkého střeva (hodnocené sérovými hladinami všech tří markerů) u pacientů s diabetes mellitus obou typů je mírnější než u pacientů s recentní, tj. neléčenou celiakií.

Zásadním rozdílem však je, že jsme prokázali statisticky signifikantní zvýšení sCD14 pouze u pacientů s neléčenou celiakií, nikoliv u pacientů s oběma typy diabetes mellitus ani u pacientů s celiakií léčenou bezlepkovou dietou. Toto pozorování velice dobře koresponduje s konceptem celiakie jako autoimunitní choroby tenkého střeva s dokumentovaným patogenetickým zapojením systému vrozené i adaptivní imunity a s prokázanou poruchou bariérové funkce (Lundin a Sollid, 2014; Schuppan a Zimmer, 2013). Nález statisticky významně zvýšené hladiny sCD14 u pacientů s neléčenou celiakií nebyl dosud publikován a je dalším příspěvkem k narůstajícím důkazům o roli vrozeného imunitního systému v patofyziologii celiakie. Zvýšení hladiny sCD14 zde může být důsledkem aktivace vrozeného imunitního systému tenkého střeva jak samotným glutenem (Palová-Jelínková et al., 2005; Palová-Jelínková et al., 2013), tak i neglutenovými složkami obilného zrna (Junker et al., 2012), důsledkem aktivace vrozeného imunitního systému po translokaci lipopolysacharidu komensálních bakterií z lumen tenkého střeva do systémové cirkulace, dále může být sCD14 uvolňováno enterocyty (Funda et al., 2001) či monocyto-makrofágovými buňkami lamina propria mucosae tenkého střeva (ter Steege et al., 1997). Ve sliznici tenkého střeva dětí s léčenou i neléčenou celiakií byly (na rozdíl od zdravých jedinců) detekovány gram-negativní bakterie (Forsberg et al., 2004) a na monocytárních buňkách lamina propria mucosa byla prokázána zvýšená exprese receptorů TLR2 a TLR4 rozpoznávající lipopolysacharid gram-negativních bakterií (Szebeni et al., 2007). Zvýšení sCD14 může také souviset se zvýšenou apoptózou enterocytů provázející neléčenou celiakii, neboť receptor CD14 je schopen rozpoznávat rovněž součásti apoptotické buňky (Devitt et al., 1998; Kelley et al., 2013).

5.2. Diskuze - hypotéza 2: Koreluje poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus 1. typu s:

A) délkou trvání diabetes mellitus?

B) parametrem kompenzace diabetes mellitus, tj. hladinou glykosylovaného hemoglobin (HbA1c)?

V případě diabetes mellitus 1. typu s probíhající inzulinídiou (T1D/INS) jsme neprokázali statisticky významnou korelaci mezi žádným z testovaných markerů (cCK-18, I-FABP, sCD14) a dobou trvání diabetes mellitus či s hladinou HbA1c. V případě diabetes mellitus 1. typu s vyhaslou inzulinídiou (T1D) jsme prokázali statisticky významnou pozitivní korelaci, avšak na nízké hladině významnosti, pouze mezi markerem cCK-18 a HbA1c ($r = 0,5047$, $p = 0,028$).

Ve skupině diabetes mellitus 1. typu jsme nenalezli významné rozdíly v průměrech hladin všech tří hodnocených markerů (cCK-18, I-FABP a sCD14) mezi podskupinou s probíhající inzulinídiou (T1D/INS) a podskupinou s vyhaslou inzulinídiou (T1D).

Studie zabývající se vztahem diabetes mellitus 1. typu ať s probíhající či s již vyhaslou inzulinídiou ve vztahu k různým aspektům poškození intestinální bariéry jsou doposud spíše ojedinelé a jejich výsledky jsou kontroverzní.

U jedinců s rizikem rozvoje diabetes mellitus 1. typu (tj. u prvostupňových příbuzných pacientů s diabetes mellitus 1. typu) byla nalezena TLR indukovaná cytokinová dysregulace (zvýšení hladin IL-1 β a snížení IL-6) pouze u osob s přítomností autoprotilátek namířených proti ostrůvkovým strukturám, tj. pouze u prediabetických jedinců, a nikoliv u jedinců séronegativních. Nebyla však nalezena korelace hladin těchto cytokinů s hladinou HbA1c. Tato skutečnost může poukazovat na zapojení TLR a systému vrozené imunity do časných (prediabetických) stadií inzulinídy spíše než na zapojení TLR do progresu diabetes mellitus (Alkanani et al., 2012). Pokud přijmeme tuto hypotézu, pak by i naše pozorování mohla naznačovat, že probíhající inzulinída neovlivňuje poruchu epitelové bariéry tenkého střeva u již manifestovaného diabetes mellitus 1. typu. Toto vysvětlení by pak bylo v souladu s nálezy ve zvířecích modelech tohoto onemocnění, kdy zvýšená střevní propustnost provází prediabetická stadia inzulinídy (Visser et al., 2010; Lee et al., 2010) a je v prediabetických stadiích dokonce vyšší než při manifestovaném diabetes mellitus (Meddings et al., 1999; Neu et al., 2005). Rovněž u diabetických pacientů byla popsána zvýšená střevní permeabilita, která však nekorelovala s délkou trvání diabetes mellitus a ani s hladinou HbA1c (Kuitunen et al., 2002; Secondulfo et al., 2004; Sapone et al., 2006).

Existují však i pozorování podporující hypotézu, že dlouhotrvající hyperglykémie může vést ke zvýšené permeabilitě intestinální bariéry. Damci et al. (2003) ukázali, že u pacientů s diabetes mellitus 1. typu je zvýšená intestinální permeabilita (měřená metodou $^{51}\text{Cr-EDTA}$) ve vztahu ke zvýšené hladině glykémie. Podobně v myším modelu diabetes mellitus bylo recentně ukázáno, že hyperglykémie navozuje zvýšení intestinální permeability a poškození struktur *tight junctions* (Qing et al., 2015).

Dalo by se tedy očekávat, že vlivem hyperglykémie při déletrvajícím diabetes mellitus bude docházet k poruše intestinální bariéry, ke zvýšení střevní permeability a zvýšení translokace bakteriálního lipopolysacharidu z lumen střeva do systémového oběhu; s těmito ději spojená aktivace vrozeného imunitního systému bude provázena zvýšením sérové hladiny sCD14. Co se však týče hodnocení aktivace systému vrozené imunity u diabetes mellitus 1. typu, byla publikována rovněž kontroverzní pozorování. Meyers et al. (2010) nenalezli u pacientů s nově diagnostikovaným diabetes mellitus 1. typu korelaci mezi aktivací TLR4 na povrchu monocytů periferní krve a hladinou HbA1c. Bylo však také ukázáno, že imunitní procesy spojené s iniciálními stadii diabetes mellitus 1. typu se liší

od těch, jež jsou pozorovány po několika měsíční či několikaleté progresi onemocnění (Wang et al., 2008). Studie zkoumající pacienty s již rozvinutými stadii diabetes mellitus 1. typu prokazují korelaci mezi expresí TLR2 a TLR4 receptorů na monocytech periferní krve a hladinou HbA1c (Devaraj et al., 2008). Navíc Dasu et al. (2008) prokázali, že hyperglykémie (nad 15 mmol/l) indukuje expresi TLR4 a TLR2 receptorů na monocytech periferní krve.

Je tedy možné, že aktivace TLR je zapojena jak do velmi časných stadií inzulinidity, tak i do progresu komplikací diabetes mellitus vlivem déletrvajících hyperglykémíe.

5.3. Diskuze - hypotéza 3: Koreluje poškození epitelové bariéry tenkého střeva u diabetes mellitus 2. typu s:

A) délkou trvání diabetes mellitus?

B) parametrem kompenzace diabetes mellitus, tj. hladinou glykosylovaného hemoglobinu?

C) body mass indexem (BMI)?

V případě diabetes mellitus 2. typu (T2D) jsme prokázali statisticky významnou negativní korelaci pouze mezi markerem apoptózy epitelových buněk cCK-18 a dobou trvání diabetes mellitus. Ovšem korelace byla na nízké hladině významnosti ($r = -0,4267$, $p = 0,021$).

Toto pozorování bylo překvapivé, neboť považujeme-li u našich pacientů s T2D sérovou hladinu cCK-18 za marker přítomnosti NASH (Chen et al., 2014), jak bylo popsáno výše, pak bychom spíše očekávali, že s dobou trvání diabetes mellitus 2. typu se bude prevalence této metabolické jaterní komplikace zvyšovat. Příčinou tohoto jevu by mohl být vliv hypolipidemické léčby, která pravděpodobně také ovlivnila sérovou hladinu sCD14 mechanismem snížení systémového „low-grade“ zánětu. Nadto je známo, že i léčba perorálními antidiabetiky snižujícími inzulinovou rezistenci vede k určité regresi jaterní steatózy (Olaywi et al., 2013; Fukuhara et al., 2014). Vzhledem k tomu, že 26 pacientů skupiny T2D (z celkového počtu 30) bylo léčeno perorálními antidiabetiky, pak snížení markeru cCK-18 při postupující době trvání diabetes mellitus by mohlo být vysvětlitelné určitou mírou regrese NASH vlivem této antidiabetické léčby.

Obtížně interpretovatelné jsou výsledky týkající se vztahu sérové hladiny sCD14 k době trvání diabetes mellitus 2. typu či k hladině HbA1c či k BMI. Většina metabolických parametrů (množství tukové hmoty, hladina cholesterolu a triacylglycerolů, HbA1c, glykémie a index inzulinové rezistence HOMA-IR) je významně ovlivněna hodnotou BMI a *vice versa* hodnota BMI do velké míry koreluje s přítomností metabolických poruch (Ohwaki a Yano, 2009). Nicméně naše výsledky u markeru sCD14 ve skupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu byly zřejmě do velké míry ovlivněny hypolipidemickou léčbou, jak bylo popsáno výše.

Fogelstrand et al. (2004) popsali zvýšenou expresi CD14 na monocytech periferní krve (spolu se zvýšenou sérovou hladinou C-reaktivního proteinu a IL-6) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Hladina CD14 pozitivně korelovala s BMI a v menší míře i s glykemickou kontrolou. Rovněž Dasu et al. (2010) prokázali, že u pacientů s diabetes mellitus 2. typu exprese TLR4 na monocytech periferní krve pozitivně koreluje s BMI, s indexem inzulinové rezistence (HOMA-IR), s hladinou HbA1c a s hladinou volných mastných kyselin.

Ukazuje se, že TLR hrají roli nejen v inzulinové rezistenci, ale i ve vývoji aterosklerózy a obezity (Fogelstrand et al., 2004; Dasu et al., 2010; Vila et al., 2014). TLR4 na povrchu makrofágů periferní krve a adipocytů rozpoznávají kromě lipopolysacharidu i volné mastné kyseliny, což vede produkci prozánětlivých cytokinů a akceleraci aterosklerózy (Shi et al., 2006).

Verdam et al. (2011) popisují nejen zvýšení sérové hladiny I-FABP u obézních osob s chronickou hyperglykemií (na rozdíl od obézních bez chronické hyperglykémie), ale i nález pozitivní korelace mezi hladinou I-FABP a hladinou HbA1c; a dále i zvýšení sérové hladiny citrulinu (marker funkční masy enterocytů) a zvýšeného poměru sérových hladin I-FABP/citrulin. Zvýšený poměr I-FABP/citrulin naznačuje, že poškození a zánik enterocytů převládá nad proliferací a funkční masou enterocytů u jedinců s chronickou hyperglykemií. Chronická hyperglykémie tak může přispívat k poruše bariérové funkce tenkého střeva u diabetes mellitus 2. typu.

Vztah markerů cCK-18, I-FABP a sCD14 k poruše bariérové funkce tenkého střeva u diabetes mellitus 2. typu je obtížně interpretovatelný a do velké míry ovlivnitelný konkomitantní medikací u těchto pacientů. Zejména hypolipidemická léčba a léčba zaměřená na potlačení inzulínové rezistence interferuje s výsledky a pravděpodobně vysvětluje rozdílné nálezy v řadě studií.

5.4. Diskuze - hypotéza 4: Je poškození epitelové bariéry tenkého střeva u pacientů s celiakií příznivě ovlivnitelné bezlepkovou dietou?

Naše výsledky ukázaly, že průměrné sérové hladiny všech tří testovaných markerů (cCK-18, I-FABP a CD14) i četnosti jejich séropozitivity byly významně sniženy u pacientů léčených bezlepkovou dietou (CLD-GFD) ve srovnání s pacienty s recentně diagnostikovanou (neléčenou) celiakií (CLD). Toto pozorování potvrdilo všeobecně známý a očekávaný příznivý efekt bezlepkové diety na reparaci sliznice tenkého střeva u pacientů s celiakií. Nicméně při srovnání s kontrolní skupinou (C) byly průměrné sérové hladiny těchto markerů mírně zvýšené ve skupině CLD-GFD i přesto, že tito pacienti přísně dodržovali bezlepkovou dietu.

Domníváme se ve shodě s jinými autory, že tento nález dokumentuje persistující mírnou poruchu intestinální bariéry u dospělých pacientů s celiakií navzdory přísnému dodržování bezlepkové diety (Adriaanse et al., 2013). Dietní adherence u našich pacientů skupiny CLD-GFD byla dokumentována normálními hladinami celiakálních autoprotilátok (EMA, anti-t-TG IgA). Uvedené tvrzení o ne zcela dokonalé reparaci sliznice tenkého střeva i přes přísné dodržování bezlepkové diety podporují i nálezy z morfoloických studií. V enterobiopsických vzorcích pacientů dodržujících bezlepkovou dietu jsou prokazatelné mírné morfometrické abnormality sliznice tenkého střeva týkající se plochy klků a hloubky krypt (Cummins et al., 2011) a elektronmikroskopicky je patrné poškození enterocytů (Sbarbati et al., 2003) při jinak normálním histologickém nálezu hodnoceném Marshovou klasifikací, tj. při stadiu Marsh 0.

Příčina přetrvávajícího mírného poškození enterocytů u dospělých jedinců s celiakií i přes dodržování bezlepkové diety je nejasná; zvažuje se imunogenní vliv nepatrných stop glutenu ve stravě či vliv persistující imunitní dysregulace a aktivace intraepiteliálních lymfocytů, které nejsou na glutenu závislé (Lahdenperä et al., 2011; Adriaanse et al., 2013).

Naše výsledky týkající se sérových hladin I-FABP u dospělých s celiakií jsou ve shodě s recentní studií (Adriaanse et al., 2013), která dokumentovala signifikantně zvýšené sérové hladiny I-FABP u dospělých pacientů s neléčenou celiakií a snížení těchto hladin během prvního roku po zavedení bezlepkové diety. Avšak ani v období 3 let neklesly hladiny I-FABP na úroveň kontrolní skupiny (ačkoliv hladiny specifických autoprotilátok i histologický nález v tenkém střevě se vlivem bezlepkové diety normalizovaly). Současně se ukázalo, že zvýšené hladiny I-FABP u neléčené celiakie korelují jak s hladinami anti-t-TG IgA ($r = 0,403$; $p < 0.01$), tak s tíží histologického nálezu v duodenu hodnoceného podle Marshovy klasifikace ($r = 0,265$; $p < 0.05$) (Adriaanse et al., 2013).

Při dodatečné statistické analýze (příloha 2 dizertační práce) jsme hodnotili vztah všech tří testovaných markerů (cCK-18, I-FABP a sCD14) k hladině anti-t-TG IgA u našich pacientů s recentně diagnostikovanou celiakií (CLD). Sérové hladiny I-FABP u neléčené celiakie (CLD) vykazovali trend k pozitivní korelaci s hladinami anti-t-TG IgA ($r=0,5839$; $p = 0,098$).

6. SOUVISLOSTI S KLINICKOU PRAXÍ

6.1. Dietní opatření u chorob provázených poruchou bariérové funkce tenkého střeva.

Molekulárním spojením mezi poruchou bariérové funkce tenkého střeva a aktivací vrozeného imunitního systému u diabetes mellitus 1. typu i 2. typu může být bakteriální lipopolysacharid, k jehož zvýšené translokaci z lumen tenkého střeva do systémové cirkulace u těchto chorob dochází (Cani et al., 2008a; Shen et al., 2013; Caricilli a Saad, 2013). Bakteriální lipopolysacharid v nízkých sérových koncentracích vyvolává expresi TLR2 a TLR4 (včetně receptoru CD14) na buňkách monocyto-makrofágové řady i na adipocytech s následnou aktivací zánětlivých kaskád (Caricilli a Saad, 2013). Systémový „low-grade“ zánět přispívá k inzulínové rezistenci, jejíž patogenetické spojení s diabetes mellitus 2. typu je všeobecně známé. Narůstají však i důkazy o inzulínové rezistenci provázející diabetes mellitus 1. typu, byť má odlišné fenotypické projevy (chybění rysů metabolického syndromu, chybění korelace množství intraabdominálního tuku s indexem inzulínové rezistence) od inzulínové rezistence provázející diabetes mellitus 2. typu. Inzulínová rezistence, stejně jako „low-grade“ systémový zánět, jsou považovány za jednu z příčin endoteliální dysfunkce a akcelerace mikro- a makro-vaskulárních komplikací diabetes mellitus obou typů (Nokoff et al., 2012; Bjornstad et al., 2015). Podle současných znalostí hraje subklinický zánětlivý proces centrální roli i v samotné ateroskleróze (Libby et al., 2002). „Low-grade“ systémový zánět se podílí na akceleraci aterosklerózy nejen u diabetes mellitus obou typů (Maahs et al., 2014; Xu, 2015), ale i u celiakie (Rybak et al., 2014).

Jednou z přirozených možností jak zmírnit systémový „low-grade“ zánět se všemi jeho neblahými metabolickými důsledky u chorob spojených s poruchou intestinální bariéry by mohla být dietní opatření založená na příjmu nutrientů, které výhodně ovlivňují složení střevní mikrobioty – snižují množství bakteriálního lipopolysacharidu v lumen střeva, a tím vyvolávají minimální aktivaci imunitního systému (Bjornstad et al., 2015). Takováto dieta je označována jako anti-inflamatorní (Giugliano et al., 2006) a spočívá v příjmu dostatku omega-3 mastných kyselin, přirozených antioxidantů a vlákniny, tj. v příjmu ryb, ovoce, zeleniny, ořechů a celozrnných produktů. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že příznivé dietní změny mají signifikantní vliv na složení střevní mikrobioty (Caricilli a Saad, 2013). Několik klinických intervenčních studií dokumentovalo rovněž pozitivní vliv anti-inflamatorní diety na sérové hladiny solubilních markerů systémového zánětu, markerů endoteliální dysfunkce i na markery zánětlivé buněčné aktivity (Nettleton et al., 2010).

Anti-inflamatorní dieta tak může vhodným způsobem zasáhnout do bludného patofyziologického kruhu u chorob spojených s poruchou bariérové funkce střeva, ať už je porušená intestinální bariéra příčinou či jen epifenomémem uvedených jevů.

6.2. Solubilní CD14 jako marker „low-grade“ zánětu.

Multivariální analýza srovnávající řadu zánětlivých markerů ukázala, že zejména exprese membránového receptoru CD14 a TLR2 na monocytech periferní krve a exprese destičkového glykoproteinu IIb je statisticky významně snížena ($p = 0,01$; $0,04$ a $0,01$) při anti-inflamatorní dietě (Nettleton et al., 2010). Vzhledem k náročnosti hodnocení exprese těchto buněčných receptorů metodou průtokové cytometrie se domníváme, že vhodnějším markerem „low-grade“ systémového zánětu (a tedy rizika rozvoje inzulínové rezistence a endoteliální dysfunkce) by mohla být sérová hladina sCD14. Sérová hladina sCD14 má úzký vztah k membránovému receptoru CD14, který je součástí receptorového komplexu CD14/TLR4/MD2. Podstatnou výhodou spojenou s tímto markerem je (ve srovnání s průtokovou cytometrií) jeho jednodušší metodika stanovení založená na ELISA testování. U pacientů s metabolickým syndromem bylo popsáno signifikantní zvýšení sérové hladiny sCD14, které pozitivně korelovalo s indexem inzulínové rezistence (HOMA-IR) (Jialal et al., 2014b) i s hladinou C-reaktivního proteinu a markeru endoteliální dysfunkce E-selectinu (Mo et al., 2010).

Vzhledem k zapojení receptorového komplexu CD14/TLR4/MD2 i do procesu aterosklerózy (Bjornstad et al., 2015) se domníváme, že sCD14 by mohl sloužit nejen jako marker „low-grade zánětu“, ale i jako marker rizika progresu aterosklerózy u diabetes mellitus obou typů, eventuálně u dalších chorob spojených s poruchou bariérové funkce tenkého střeva.

6.3. cCK-18 jako neinvazivní marker nealkoholické steatohepatitidy u diabetes mellitus 2. typu

V naší práci pozorované zvýšení sérových hladin cCK-18 zejména u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a sonograficky detekovanou jaterní steatózou naznačují, že cCK-18 není markerem, který by byl ideální pro posouzení apoptózy enterocytů, resp. pro posouzení stavu epitelové intestinální bariéry.

V současnosti je sérová hladina cCK-18 považována za marker proliferace epitelových karcinomů (Hamilton, 2012) a za neinvazivní marker nealkoholické steatohepatitidy (NASH) (Chen et al., 2014). Nealkoholická jaterní steatóza a její podtyp NASH jsou velmi často jaterní komplikací metabolického syndromu a diabetes mellitus 2. typu. Zatímco prostá jaterní steatóza nemá žádné klinické konsekvence, NASH je charakterizována nekro-inflamatorním procesem, progresí do jaterní fibrózy, cirhózy a rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu (Olaywi et al., 2013). Zobrazovací vyšetřovací metody (jaterní ultrasonografie, počítačová tomografie či magnetická rezonance) nejsou dostatečně senzitivní v rozlišení prosté jaterní steatózy a NASH (Hernaes et al., 2011). I jaterní biopsie má řadu limitací (Sumida et al., 2014). V klinické praxi by identifikace pacientů s NASH dostupným neinvazivním markerem, jakým je sérová hladina cCK-18, mohla vést jak k intenzivní terapii tohoto onemocnění (Olaywi et al., 2013; Fukuhara et al., 2014), tak k indikaci pravidelných kontrol jaterního parenchymu zobrazovacími metodami k včasnému záchytu a léčbě jeho komplikací, včetně těch maligních.

6.4. I-FABP jako marker reziduálního poškození enterocytů u celiakie léčené bezlepkovou dietou

V souladu s jinými autory (Vreugdenhil et al., 2011; Adriaanse et al., 2013) se domníváme, že I-FABP by mohl být objektivním markerem k posouzení reziduálního enterocytárního poškození u pacientů s celiakií léčenou bezlepkovou dietou, kteří mají normalizované hladiny specifických celiakálních autoprotilátek. I-FABP umožňuje citlivější kontrolu dodržování bezlepkové diety a monitorování jejího efektu, než poskytuje dosud v klinické praxi rozšířená kontrola pomocí sérových hladin specifických celiakálních autoprotilátek, které přísně vzato odrážejí jen úroveň autoimunitní odpovědi na konzumaci gliadinu. Reziduální slizniční poškození je provázáno určitými nutričními deficity a současně může přispívat k autoimunitním a maligním komplikacím celiakie (Rubio-Tapia et al., 2010; Lanzini et al., 2009). Posouzení reziduálního slizničního poškození je tedy v klinickém sledování pacienta s celiakií velmi důležité.

Rovněž u tzv. séronegativní celiakie, charakterizované typickým enterobiopsickým nálezem při negativitě specifických celiakálních autoprotilátek (Ierardi et al., 2015) by vyšetření sérové hladiny I-FABP mohlo přispívat k identifikaci pacientů indikovaných k intestinální biopsii, neboť zvýšená hladina I-FABP predikuje vilózní atrofii sliznice tenkého střeva (Vreugdenhil et al., 2011). Dále v případě nálezu zvýšených celiakálních autoprotilátek v séru u pacientů s hraničním histologickým nálezem (Marsh stadium 0-1) by zvýšení sérové hladiny I-FABP podpořilo diagnózu celiakie a vhodnost léčby bezlepkovou dietou (Kurppa et al., 2010).

Ze zavedení vyšetřování sérové hladiny I-FABP do klinické praxe by mohli profitovat kromě pacientů s celiakií i nemocní s jinými obtížně diagnostikovatelnými onemocněními tenkého střeva, jakými jsou mezenterální ischemie či trombóza, nekrotizující enterokolitída či pacienti s časnou fází sepse, kde by však sérové hladiny I-FABP byly řádově vyšší (Derikx et al., 2010).

7. ZÁVĚR

Naše práce potvrdila přítomnost poruchy bariérové funkce tenkého střeva na úrovni intestinálního epitelu u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a 2. typu a současně ukázala, že tato porucha je mírnějšího stupně, než je tomu u modelového onemocnění tenkého střeva, jakým je celiakie. Vzájemný vztah mezi poruchou intestinální bariéry a délkou trvání či kompenzací diabetes mellitus (tedy déletrvajících hyperglykemií) naše výsledky neukázaly. Byť je soubor našich pacientů relativně malý, mohla by nepřítomnost uvedeného vztahu podporovat spíše teorii o kauzální spojitosti poruchy bariérové funkce tenkého střeva s rozvojem obou typů diabetes mellitus a svědčit proti očekávání, že porušená střevní bariéra je jen důsledkem déletrvajících hyperglykemií.

U pacientů s recentně diagnostikovanou a tedy dosud neléčenou celiakií naše výsledky podle očekávání potvrdily výraznou poruchu integrity epitelové bariéry tenkého střeva. Kromě toho jsme popsali statisticky signifikantní zvýšení markeru aktivace systému vrozené imunity, sérové hladiny sCD14 u pacientů s neléčenou celiakií; pokud je nám známo, tento nálezný nebyl dosud publikován. Avšak i u pacientů přísně dodržujících bezlepkovou dietou se ukázalo, že reziduální porucha intestinální bariéry stále přetrvává.

Naše výsledky a rozbor dostupné literatury naznačují potenciál klinického využití námi studovaných neinvazivních markerů poškození epitelové bariéry tenkého střeva. Zejména I-FABP se jeví jako vhodný specifický marker poškození enterocytů. Sérová hladina cCK-18 se zdá být markerem přítomnosti nealkoholické steatohepatitidy u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Sérová hladina sCD14 by mohla sloužit jako marker aktivace systému vrozené imunity v souvislosti se systémovým „low-grade zánětem“, provázejícím metabolický syndrom i aterosklerózu; a mohla by být prediktorem rozvoje makro- i mikro-vaskulárních komplikací u diabetes mellitus, ale i celiakie a dalších chorob spojených s poruchou intestinální bariérové funkce.

Přes rozsáhlé studium patofyziologického vztahu intestinální bariéry k řadě autoimunitních i metabolických onemocnění trvá zásadní nejistota, zda porucha bariérové funkce tenkého střeva je příčinou či důsledkem nebo jen epifenomémem zmíněných onemocnění. Prohlubující se znalosti mechanismů zahrnutých v regulaci intestinální bariéry však naznačují, že vhodné dietní manipulace, podávání prebiotik a probiotik by mohly příznivým způsobem ovlivnit bludný kruh porušené intestinální bariéry, „low-grade“ systémového zánětu, inzulínové rezistence a aterosklerózy. Už nyní se ukazuje, že např. anti-inflamatorní dieta podobné příznivé efekty vykazuje. Zásadní vliv diety na zdraví zdůrazňuje i nutnost propojení medicíny se zemědělským a potravinářským průmyslem v boji proti narůstajícím metabolickým i autoimunitním chorobám.

8. LITERATURA POUŽITÁ PRO DIZERTAČNÍ PRÁCI

- ABREU, M. T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews. Immunology*. 2010, **10**(2), 131–144. ISSN 1474-1733. DOI: 10.1038/nri2707.
- ADACHI, T.; MORI, C.; SAKURAI, K.; SHIHARA, N.; TSUDA, K. A. K. YASUDA. Morphological changes and increased sucrase and isomaltase activity in small intestines of insulin-deficient and type 2 diabetic rats. *Endocrine Journal*. 2003, **50**(33), 271–279. ISSN 0918-8959.
- ADRIAANSE, M. P.; TACK, G. J.; PASSOS, V. L.; DAMOISEAUX, J. G.; SCHREURS M. W.; VAN WIJCK, K.; RIEDL, R. G.; MASCLÉE, A. A.; BUURMAN, W. A.; MULDER, C. J. A. C. VREUGDENHIL. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013, **37**(4), 482–490. ISSN 0269-2813. DOI: 10.1111/apt.12194.
- AKERBLOM, H. K.; VIRTANEN, S. M.; ILOINEN, J.; SAVILAHTI, E.; VAARALA, O.; REUNANEN, A.; TERAMO, K.; HÄMÄLÄINEN, A. M.; PARONEN, J.; RIIKJÄRV, M. A.; ORMISSON, A.; LUDVIGSSON, J.; DOSCH, H. M.; HAKULINEN, T. a M. KNIP. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia*. 2005, **48**(5), 829–837. ISSN 0012-186X.
- ALAM, C.; VALKONEN, S.; PALAGANI, V.; JALAVA, J.; EEROLA, E. a A. HANNINEN. Inflammatory tendencies and overproduction of IL-17 in the colon of young NOD mice are counteracted with diet change. *Diabetes*. 2010, **59**(9), 2237–2246. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db10-0147.
- ALKANANI, A. K.; REWERS, M.; DONG, F.; WAUGH, K.; GOTTLIEB, P. A. a D. ZIPRIS. Dysregulated Toll-like receptor-induced interleukin-1 β and interleukin-6 responses in subjects at risk for the development of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012, **61**(10), 2525–2533. ISSN 0012-1797.
- AMAR, J.; BURCELIN, R.; RUIDAVETS, J. B.; CANI, P. D.; FAUVEL, J.; ALESSI, M. C.; CHAMONTIN, B. a J. FERRIÉRES. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008, **87**(5), 1219–1223. ISSN 0002-9165.
- ANDĚL, M.; POLÁK, J.; KRAML, P.; DLOUHÝ, P. a V. ŠTICH. Chronický mírný zánět spojuje obezitu, metabolický syndrom, aterosklerózu a diabetes. *Vnitřní lékařství*. 2009, **55**(7–8), 659–665. ISSN 0042-773X.
- ANDERSON, J. M. a C. M. VAN ITALLIE. Physiology and function of the tight junction. *Cold Springs Harbor Perspectives in Biology*. 2009; **1**(2), a002584. ISSN 1943-0264. DOI: 10.1101/cshperspect.a002584.
- ANDERSON, P. D.; MEHTA, N. N.; WOLFE, M. L.; HINKLE, C. C.; PRUSCINO, L.; COMISKEY, L. L.; TABITA-MARTINEZ, J.; SELLERS, K. F.; RICKELS, M. R.; AHIMA, R. S. a M. P. REILLY. Innate immunity modulates adipokines in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007, **92**(6), 2272–2279. ISSN 0021-972X.
- ARIF, S.; MOORE, F.; MARKS, K.; BOUCKENOOGHE, T.; DAYAN, C. M.; PLANAS, R.; VIVES-PI, M.; POWRIE, J.; TREE, T.; MARCHETTI, P.; HUANG, G. C.; GURZOV, E. N.; PUJOL-BORRELL, R.; EIZIRIK, D. L. a M. PEAKMAN. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated beta-cell death. *Diabetes*. 2011, **60**(8), 2112–2119. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db10-1643.
- ARRANZ, E. BODE, J.; KINGSTONE, K. a A. FERGUSON. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with gamma/delta T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut*. 1994, **35**(4), 476–482. ISSN 0017-5749.
- ARRIETA, M. C.; BISTRITZ, L. a J. B. MEDDINGS. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006, **55**(10), 1512–1520. ISSN 0017-5749.
- AURICCHIO, R.; PAPARO, F.; MAGLIO, M.; FRANZESE, A.; LOMBARDI, F.; VALERIO, G.; NARDONE, G.; PERCOPO, S.; GRECO, L. a R. TRONCONE. In vitro-derived intestinal immune response to gliadin in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004, **53**(7), 1680–1683. ISSN 0012-1797.
- BACKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; HOOPER, L. V.; KOH, G. Y.; NAGY, A.; SEMENKOVICH, C. F. a J. I. GORDON. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004, **101**(44), 15718–15723. ISSN 0027-8424.
- BADAMI, E.; SORINI, C.; COCCIA, M.; USUELLI, V.; MOLTENI, L.; BOLLA, A. M.; SCAVINI, M.; MARIANI, A.; KING, C.; BOSI, E. a M. FALCONE. Defective differentiation of regulatory FoxP3+ T cells by small-intestinal dendritic cells in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011, **60**(8), 2120–2124. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db10-1201.
- BAGGIO, L. L. a D. J. DRUCKER. Harnessing the therapeutic potential of glucagon-like peptide-1: a critical review. *Treatments in Endocrinology*. 2002, **1**(2), 117–125. ISSN 1175-6349.
- BANTEL, H.; RUCK, P.; GREGOR, M. a K. SCHULZE-OSTHOFF. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *European Journal of Cell Biology*. 2001, **80**(3), 230–239. ISSN 0171-9335.
- BARCLAY, G. R. Endotoxin-core antibodies: time for a reappraisal? *Intensive Care Medicine*. 1999, **25**(5), 427–429. ISSN 0342-4642.
- BAUMGART, D. C. a A. U. DIGNASS. Intestinal barrier function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002, **5**(1), 685–694. ISSN 0091-6749. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.

BEITNES, A. R.; RÁKI, M.; BROTTVEIT, M.; LUNDIN, K. E.; JAHNSEN F. L. A. L. M. SOLLID. Rapid accumulation of CD14+CD11c+ dendritic cells in gut mucosa of celiac disease after in vivo gluten challenge. *PLoS One*. 2012, **7**(3), e33556. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0033556.

BEYAN, H.; GOODIER, M. R.; NAWROLY, N. S.; HAWA, M. I.; BUSTIN, S. A.; OGUNKOLADE, W. B.; LONDEI, M.; YOUSAF, N. a R. D. LESLIE. Altered monocyte cyclooxygenase response to lipopolysaccharide in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006, **55**(12), 3439–3445. ISSN 0012-1797.

BJORNSTAD, P.; SNELL-BERGEON, J. K.; NADEAU, K. J. a D. M. MAAHS. Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. *World Journal of Diabetes*. 2015, **6**(1), 8–16. ISSN 1948-9358. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.8.

BORODY, T. J. a A. KHORUTS. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012, **9**(2), 88–96. ISSN 1759-5045. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244.

BOSCARDIN, S. B.; HAFALLA, J. C.; MASILAMANI, R. F.; KAMPHORST, A. O.; ZEBROSKI, H. A.; RAI, U.; MORROT, A.; ZAVALA, F.; STEINMAN, R. M.; NUSSENZWEIG, R. S. a M. C. NUSSENZWEIG. Antigen targeting to dendritic cells elicits long-lived T cell help for antibody responses. *Journal of Experimental Medicine*. 2006, **203**(3), 599–606. ISSN 0022-1007.

BOSI, E.; MOLteni, L.; RADAELLI, M. G.; FOLINI, L.; FERMO, I.; BAZZIGALUPPI, E.; PIEMONTI, L.; PASTORE, M. R. a R. PARONI. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006, **49**(12), 2824–2827. ISSN 0012-186X.

BROUGHTON, S. E.; PETERSEN, J.; THEODOSSIS, A.; SCALLY, S. W.; LOH, K. L.; THOMPSON, A.; VAN BERGEN, J.; KOOY-WINKELAAR, Y.; HENDERSON, K. N.; BEDDOE, T.; TYE-DIN, J. A.; MANNERING, S. I.; PURCELL, A. W.; MCCLUSKEY, J.; ANDERSON, R. P.; KONING, F.; REID, H. H. a J ROSSJOHN. Biased T cell receptor usage directed against human leukocyte antigen DQ8-restricted gliadin peptides is associated with celiac disease. *Immunity*. 2012, **37**(4), 611–621. ISSN 1074-7613. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.013.

BRUEWER, M.; UTECH, M.; IVANOV, A. I.; HOPKINS, A. M.; PARKOS, C. A. a A. NUSRAT. Interferon-gamma induces internalization of epithelial tight junction proteins via a macropinocytosis-like process. *FASEB Journal*. 2005, **19**(8), 923–933. ISSN 0892-6638.

BRUGMAN, S.; KLATTER, F. A.; VISSER, J. T.; WILDEBOER-VELOO, A. C.; HARMSEN, H. J.; ROZING, J. a N. A. BOS. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2006, **49**(9), 2105–2108. ISSN 0012-186X.

BULLEN, T. F.; FORREST, S.; CAMPBELL, F.; DODSON, A. R.; HERSHMAN, M. J.; PRITCHARD, D. M.; TURNER, J. R.; MONTROSE, M. H. a A. J. WATSON. Characterization of epithelial cell shedding from human small intestine. *Laboratory Investigation*. 2006, **86**(10), 1052–1063. ISSN 0023-6837.

BUSCHARD, K.; PEDERSEN, C.; HANSEN, S. V.; HAGEMAN, I.; AAEN, K. a K. BENDTZEN. Anti-diabetogenic effect of fusidic acid in diabetes prone BB rats. *Autoimmunity*. 1992, **14**(2), 101–104. ISSN 0891-6934.

CANI, P. D. a N. M. DELZENNE. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007, **10**(6), 729–734. ISSN 1363-1950.

CANI, P. D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M. A.; POGGI, M.; KNAUF, C.; BASTELICA, D.; NEYRINCK, A. M.; FAVA, F.; TUOHY, K. M.; CHABO, C.; WAGET, A.; DELMÉE, E.; COUSIN, B.; SULPICE, T.; CHAMONTIN, B.; FERRIÈRES, J.; TANTI, J. F.; GIBSON, G. R.; CASTEILLA, L.; DELZENNE, N. M.; ALESSI, M. C. a R. BURCELIN. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007a, **56**(7), 1761–1772. ISSN 0012-1797.

CANI, P. D.; BIBILONI, R.; KNAUF, C.; WAGET, A.; NEYRINCK, A. M.; DELZENNE, N. M. a R. BURCELIN. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008a, **57**(6), 1470–1481. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db07-1403.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M.; AMAR, J. a R. BURCELIN. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathologie-Biologie*. 2008b, **56**(5), 305–309. ISSN 0369-8114. DOI: 10.1016/j.patbio.2007.09.008.

CANI, P. D.; HOSTE, S.; GUIOT, Y. a N. M. DELZENNE. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *British Journal of Nutrition*. 2007b, **98**(1), 32–37. ISSN 0007-1145.

CANI, P. D.; KNAUF, C.; IGLESIAS, M. A.; DRUCKER, D. J.; DELZENNE, N. M. a R. BURCELIN. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006, **55**(5), 1484–1490. ISSN 0012-1797.

CANI, P. D.; LECOURT, E.; DEWULF, E. M.; SOHET, F. M.; PACHIKIAN, B. D.; NASLAIN, D.; DE BACKER, F.; NEYRINCK, A. M. a N. M. DELZENNE. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009a, **90**(5), 1236–1243. ISSN 0002-9165. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28095.

CANI, P. D.; NEYRINCK, A. M.; FAVA, F.; KNAUF, C.; BURCELIN, R. G.; TUOHY, K. M.; GIBSON, G. R. a N. M. DELZENNE. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007c, **50**(11), 2374–2383. ISSN 0012-186X.

CANI, P. D.; POSSEMIERS, S.; VAN DE WIELE, T.; GUIOT, Y.; EVERARD, A.; ROTTIER, O.; GEURTS, L.; NASLAIN, D.; NEYRINCK, A.; LAMBERT, D. M.; MUCCIOLI, G. G. a N. M. DELZENNE. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009b, **58**(8), 1091–1103. ISSN 0017-5749. DOI: 10.1136/gut.2008.165886.

CARICILLI, A. M. a M. J. SAAD. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013, **5**(3), 829–851. ISSN 2072-6643. DOI: 10.3390/nu5030829.

CARIO, E.; GERKEN, G. a D. K. PODOLSKY. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. *Gastroenterology*. 2004, **127**(1), 224–238. ISSN 0016-5085.

CATALIOTO, R.; MAGGI, C. A. a S. GIULIANI. Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions. *Current Medicinal Chemistry*. 2011, **18**(3), 398–426. ISSN 0929-8673.

CATASSI, C.; BONUCCI, A.; COPPA, G. V.; CARLUCCI, A. a P. L. GIORGI. Intestinal permeability changes during the first month: effect of natural versus artificial feeding. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1995, **21**(4), 383–386. ISSN 0277-2116.

COHEN, J. The detection and interpretation of endotoxaemia. *Intensive Care Medicine*. 2000, **26**(Suppl 1), S51-S56. ISSN 0342-4642.

COOK, D. N.; PISETSKY, D. S. a D. A. SCHWARTZ. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nature Immunology*. 2004, **5**(10), 975–979. ISSN 1529-2908.

COOMBES, J. L. a F. POWRIE. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nature Reviews. Immunology*. 2008, **8**(6), 435–446. ISSN 1474-1733. DOI: 10.1038/nri2335.

CREELY, S. J.; MCTERNAN, P. G.; KUSMINSKI, C. M.; FISHER, M.; DA SILVA, N. F.; KHANOLKAR, M.; EVANS, M.; HARTE, A. L. a S. KUMAR. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2007, **292**(3), E740-E747. ISSN 0193-1849.

CRENN, P.; MESSING, B. a L. CYNBER. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clinical Nutrition*. 2008, **27**(3), 328–339. ISSN 0261-5614. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005.

CUMMINS, A. G.; ALEXANDER, B. G.; CHUNG, A.; TEO, E.; WOENIG, J. A.; FIELD, J. B.; THOMPSON, F. M. a I. C. ROBERTS-THOMSON. Morphometric evaluation of duodenal biopsies in celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2011, **106**(1), 145–150. ISSN 0002-9270. DOI: 10.1038/ajg.2010.313.

DAHLQUIST, G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia*. 2006, **49**(1), 20–24. ISSN 0012-186X.

DAMCI, T.; NUHOGLU, I.; DEVRANOGLU, G.; OSAR, Z.; DEMIR, M. a H ILKOVA. Increased intestinal permeability as a cause of fluctuating postprandial blood glucose levels in Type 1 diabetic patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003, **33**(5), 397–401. ISSN 0014-2972.

DASU, M. R.; DEVARAJ, S.; PARK, S. a I. JIALAL. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2010, **33**(4), 861–868. ISSN 0149-5992. DOI: 10.2337/dc09-1799.

DASU, M. R.; DEVARAJ, S.; ZHAO, L.; HWANG, D. H. a I. JIALAL. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation. *Diabetes*. 2008, **57**(11), 3090–3098. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db08-0564.

DEMEO, M. T.; MUTLU, E. A.; KESHAVARZIAN A. a M. C. TOBIN. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2002, **34**(3), 385–396. ISSN 0192-0790.

DERIKX, J. P.; LUYER, M. D.; HEINEMAN E. a W. A. BUURMAN. Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010, **16**(42), 5272–5279. ISSN 1007-9327.

DERIKX, J. P.; VREUGDENHIL, A. C.; VAN DEN NEUCKER, A. M.; GROOTJANS, J.; VAN BIJNEN, A. A.; DAMOISEAUX, J. G.; VAN HEURN, L. W.; HEINEMAN E. a W. A. BUURMAN. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009, **43**(8), 727–733. ISSN 0192-0790. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0.

DEVARAJ, S.; DASU, M. R.; ROCKWOOD, J.; WINTER, W.; GRIFFEN, S. C. a I. JIALAL. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008, **93**(2), 578–583. ISSN 0021-972X.

DEVARAJ, S.; CHAN, E. a I. JIALAL. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006, **91**(11), 4489–4496. ISSN 0021-972X.

DEVITT, A.; MOFFATT, O. D.; RAYKUNDALIA, C.; CAPRA, J. D.; SIMMONS, D. L. a C. D. GREGORY. Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature*. 1998, **392**(6675), 505–509. ISSN 0028-0836.

DIAMANT, M.; BLAAK, E. E. a W. M. DE VOS. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obesity Reviews*. 2011, **12**(4), 272–281. ISSN 1467-7881. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00797.x.

- DRUCKER, D. J. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*. 2005, **1**(1), 22–31. ISSN 1745-8366.
- DRUCKER, D. J. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2007, **117**(1), 24–32. ISSN 0021-9738.
- DVOŘÁK, K.; STRÍTESKÝ, J.; PETRTÝL, J.; VÍTEK, L.; ŠROUBKOVÁ, R.; LENÍČEK M.; ŠMÍD V.; HALUZÍK M. a R. BRŮHA. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study. *PLoS One*. 2014, **9**(10), e111551. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0111551.
- ELLIOTT, R.B. a J. M. MARTIN. Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat? *Diabetologia*. 1984, **26**(4), 297–299. ISSN 0012-186X.
- ERRIDGE, C.; ATTINA, T.; SPICKETT, C. M. a D. J. WEBB. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007, **86**(5), 1286–1292. ISSN 0002-9165.
- ESTALL, J. L. a D. J. DRUCKER. Glucagon-like Peptide-2. *Annual Review of Nutrition*. 2006, **26**, 391–411. ISSN 0199-9885.
- FASANO, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012a, **10**(10), 1096–1100. ISSN 1542-3565. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.
- FASANO, A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012b, **1258**(1), 25–33. ISSN 0077-8923 .DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
- FERNÁNDEZ-REAL, J. M.; PÉREZ DEL PULGAR, S.; LUCHE, E.; MORENO-NAVARRETE, J. M.; WAGET, A.; SERINO, M.; SORIANELLO, E.; SÁNCHEZ-PLA, A.; PONTAQUE, F. C.; VENDRELL, J.; CHACÓN, M. R.; RICART, W.; BURCELIN, R. a A. ZORZANO. CD14 modulates inflammation-driven insulin resistance. *Diabetes*. 2011, **60**(8), 2179–2186. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db10-1210.
- FOGELSTRAND, L.; HULTHE, J.; HULTEN, L. M.; WIKLUND, O. a B. FAGERBERG. Monocytic expression of CD14 and CD18, circulating adhesion molecules and inflammatory markers in women with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2004, **47**(11), 1948–1952. ISSN 0012-186X.
- FORSBERG, G.; FAHLGREN, A.; HÖRSTEDT, P.; HAMMARSTRÖM, S.; HERNELL, O. a M. HAMMARSTRÖM. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2004, **99**(5), 894–904. ISSN 0002-9270.
- FUKATA, M.; CHEN, A.; KLEPPER, A.; KRISHNAREDDY, S.; VAMADEVAN, A. S.; THOMAS, L. S.; XU, R.; INOUE, H.; ARDITI, M.; DANNENBERG, A. J. a M. T. ABREU. Cox-2 is regulated by Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: Role in proliferation and apoptosis in the intestine. *Gastroenterology*. 2006, **131**(3), 862–877. ISSN 0016-5085.
- FUKUHARA, T.; HYOGO, H.; OCHI, H.; FUJINO, H.; KAN, H.; NAESHIRO, N.; HONDA, Y.; MIYAKI, D.; KAWAOKA, T.; TSUGE, M.; HIRAMATSU, A.; IMAMURA, M.; KAWAKAMI, Y.; AIKATA, H. a K. CHAYAMA. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2014, **61**(130), 323–328. ISSN 0172-6390.
- FUNDA, D. P.; KAAS, A.; BOCK, T.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H. a K. BUSCHARD. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 1999, **15**(5), 323–327. ISSN 1520-7552.
- FUNDA, D. P.; KAAS, A.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ H. a K. BUSCHARD. Gluten-free but also gluten-enriched (gluten+) diet prevent diabetes in NOD mice; the gluten enigma in type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2008, **24**(1), 59–63. ISSN 1520-7552.
- FUNDA, D. P.; TUČKOVÁ, L.; FARRÉ, M. A.; IWASE, T.; MORO, I. a H. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ. CD14 is expressed and released as soluble CD14 by human intestinal epithelial cells in vitro: lipopolysaccharide activation of epithelial cells revisited. *Infection and Immunity*. 2001, **69**(6), 3772–3781. ISSN 0019-9567.
- GAO, Z.; YIN, J.; ZHANG, J.; WARD, R. E.; MARTIN, R. J.; LEFEVRE, M.; CEFALU, W. T. a J. YE. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009, **58**(7), 1509–1517. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db08-1637.
- GARRETT, W. S.; GORDON, J. I. a L. H. GLIMCHER. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 2010, **140**(6), 859–870. ISSN 0092-8674. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023.
- GHOSHAL, S.; WITTA, J.; ZHONG, J.; DE VILLIERS, W. a E. ECKHARDT. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of Lipid Research*. 2009, **50**(1), 90–97. ISSN 0022-2275. DOI: 10.1194/jlr.M800156-JLR200.
- GIONGO, A.; GANO, K. A.; CRABB, D. B.; MUKHERJEE, N.; NOVELO, L. L.; CASELLA, G.; DREW, J. C.; ILONEN, J.; KNIP, M.; HYÖTY, H.; VEIJOLA, R.; SIMELL, T.; SIMELL, O.; NEU, J.; WASSERFALL, C. H.; SCHATZ, D.; ATKINSON, M. A. a E. W. TRIPLETT. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME Journal*. 2011, **5**(1), 82–91. ISSN 1751-7362. DOI: 10.1038/ismej.2010.92.
- GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A. a K. ESPOSITO. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006, **48**(4), 677–685. ISSN 0735-1097.

- GONZALEZ-QUINTELA, A.; ALONSO, M.; CAMPOS, J.; VIZCAINO, L.; LOIDI, L. a F. GUDE. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PLoS One*. 2013, **8**(1), e54600. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0054600.
- GRAHAM, K. L.; SANDERS, N.; TAN, Y.; ALLISON, J.; KAY, T. W. H. a B. S. COULSON. Rotavirus infection accelerates type 1 diabetes in mice with established insulinitis. *Journal of Virology*. 2008, **82**(13), 6139–6149. ISSN 0022-538X. DOI: 10.1128/JVI.00597-08.
- GRAHAM, S.; COURTOIS, P.; MALAISSE, W. J.; ROZING, J.; SCOTT, F. W. a A. M. MOWAT. Enteropathy precedes type 1 diabetes in the BB rat. *Gut*. 2004, **53**(10), 1437–1444. ISSN 0017-5749.
- GREGOR, M. F. a G. S. HOTAMISLIGIL. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*. 2011, **29**, 415–445. ISSN 0732-0582. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- GREINER, D. L.; ROSSINI, A. A. a J. P. MORDES. Translating data from animal models into methods for preventing human autoimmune diabetes mellitus: caveat emptor and primum non nocere. *Clinical Immunology*. 2001, **100**(2), 134–143. ISSN 1521-6616.
- GROOS, S.; REALE, E. a L. LUCIANO. General suitability of techniques for in situ detection of apoptosis in small intestinal epithelium. *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2003, **272**(2), 503–513. ISSN 1552-4884.
- GROOTJANS, J.; THUIJLS, G.; VERDAM, F.; DERIKX, J. P.; LENAERTS, K. a W. A. BUURMAN. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010, **2**(3), 61–69. ISSN 1948-9366. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61.
- GROSCHWITZ, K. R. a S. P. HOGAN. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009, **124**(1), 3–20; quiz 21–22. ISSN 0091-6749. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
- GUANDALINI, S. a A. ASSIRI. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatrics*. 2014, **168**(3), 272–278. ISSN 2168-6203. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858.
- GUO, S.; AL-SADI, R.; SAID, H. M. a T. Y. MA. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *American Journal of Pathology*. 2013, **182**(3), 375–387. ISSN 0002-9440. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014.
- HAMER, H. M.; JONKERS, D. M.; BAST, A.; VANHOUTVIN, S. A.; FISCHER, M. A.; KODDE, A.; TROOST, F. J.; VENEMA, K. a R. J. BRUMMER. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clinical Nutrition*. 2009, **28**(1), 88–93. ISSN 0261-5614. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.11.002.
- HAMILTON, G. Cytokeratin 18 (CK18) and Caspase-Cleaved CK18 (ccCK18) as Response Markers in Anticancer Therapy. In: *Cytokeratins - Tools in Oncology* [online]. Feb 2012 [cit. 04.06.2015]. Dostupné z doi: 10.5772/39194.
- HANNINEN, A.; NURMELA, R.; MAKSIMOW, M.; HEINO, J.; JALKANEN, S. a C. KURTS. Islet beta-cell-specific T cells can use different homing mechanisms to infiltrate and destroy pancreatic islets. *American Journal of Pathology*. 2007, **170**(1), 240–250. ISSN 0002-9440.
- HANSEN, C. H.; NIELSEN, D. S.; KVERKA, M.; ZÁKOSTELSKÁ, Z.; KLIMEŠOVÁ, K.; HUDCOVIC, T.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H. a A. K. HANSEN. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One*. 2012, **7**(3), e34043. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0034043.
- HERNAEZ, R.; LAZO, M.; BONEKAMP, S.; KAMEL, I.; BRANCATI, F. L.; GUALLAR, E. a J. M. CLARK. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011, **54**(3), 1082–1090. ISSN 0270-9139. DOI: 10.1002/hep.24452.
- HERRERA, D. J.; MORRIS, K.; JOHNSTON, C. a P. GRIFFITHS. Automated assay for plasma D-lactate by enzymatic spectrophotometric analysis with sample blank correction. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2008, **45**(Pt2), 177–183. ISSN 0004-5632. DOI: 10.1258/acb.2007.007088.
- HISAMATSU, T.; SUZUKI, M.; REINECKER, H.; NADEAU, W. J.; MCCORMICK, B. A. a D. K. PODOLSKY. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003, **124**(4), 993–1000. ISSN 0016-5085.
- HONEYMAN, M. C.; COULSON, B. S.; STONE, N. L.; GELLERT, S. A.; GOLDWATER, P. N.; STEELE, C. E.; COUPER, J. J.; TAIT, B. D.; COLMAN, P. G. A L. C. HARRISON. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000, **49**(8), 1319–1324. ISSN 0012-1797.
- HONEYMAN, M. C.; STONE, N. L.; FALK, B. A.; NEPOM, G. A L. C. HARRISON. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *Journal of Immunology*. 2010, **184**(4), 2204–2210. ISSN 0022-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.0900709.
- HONKANEN, J.; NIEMINEN, J. K.; GAO, R.; LUOPAJARVI, K.; SALO, H. M.; ILONEN, J.; KNIP, M.; OTONKOSKI, T. a O. VAARALA. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *Journal of Immunology*. 2010, **185**(3), 1959–1967. ISSN 0022-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1000788.

- HOOPER, L. V. a A. J. MACPHERSON. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews. Immunology*. 2010, **10**(3), 159–169. ISSN 1474-1733. DOI: 10.1038/nri2710.
- HOOPER, L. V. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends in Microbiology*. 2004, **12**(3), 129–134. ISSN 0966-842X.
- HOTAMISLIGIL, G. S. a E. ERBAY. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews. Immunology*. 2008, **8**(12), 923–934. ISSN 1474-1733. DOI: 10.1038/nri2449.
- HRNČIŘ, T.; ŠTĚPÁNKOVÁ, R.; KOZÁKOVÁ, H.; HUDCOVIC, T. a H. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC Immunology*. 2008, **9**(6), 65. ISSN 1471-2172. DOI: 10.1186/1471-2172-9-65.
- HUANG, W.; METLAKUNTA, A.; DEDOUSIS, N.; ZHANG, P.; SIPULA, I.; DUBE, J. J.; SCOTT, D. K. a R. M. O'DOHERTY. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes*. 2010, **59**(2), 347–357. ISSN 0012-1797.
- HUMMEL, M.; BONIFACIO, E.; NASERKE, H. E. a A. G. ZIEGLER. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care*. 2002, **25**(7), 1111–1116. ISSN 0149-5992.
- HURLEY, J. C. Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995, **8**(2), 268–292. ISSN 0893-8512.
- HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; KORPONAY-SZABO, I. R.; MEARIN, M. L.; PHILLIPS, A.; SHAMIR, R.; TRONCONE, R.; GIERSIEN, K.; BRANSKI, D.; CATASSI, C.; LELGEMAN, M.; MÄKI, M.; RIBES-KONINCKX, C.; VENTURA, A. a K. P. ZIMMER. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012, **54**(1), 136–160. ISSN 0277-2116. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- CHEN, J.; ZHU, Y.; ZHENG, Q. a J. JIANG. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *Hepatology Research*. 2014, **44**(8), 854–862. ISSN 1386-6346. DOI: 10.1111/hepr.12197..
- IERARDI, E.; LOSURDO, G.; PISCITELLI, D.; GIORGIO, F.; SORRENTINO, C.; PRINCIPI, M.; MONTENEGRO, L.; AMORUSO, A. a A. DI LEO. Seronegative celiac disease: where is the specific setting? *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2015, **8**(2), 110–116. ISSN 2008-2258.
- IVANOV, I. I.; ATARASHI, K.; MANEL, N.; BRODIE, E. L.; SHIMA, T.; KARAOZ, U.; WEI, D.; GOLDFARB, K. C.; SANTEE, C. A.; LYNCH, S. V.; TANOUE, T.; IMAOKA, A.; ITOH, K.; TAKEDA, K.; UMESAKI, Y.; HONDA, K. a D. R. LITTMAN. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009, **139**(3), 485–498. ISSN 0092-8674. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
- JACOB, A. I.; GOLDBERG, P. K.; BLOOM, N.; DEGENSHEIN, G. A. a P. J. KOZINN. Endotoxin and bacteria in portal blood. *Gastroenterology*. 1977, **72**(6), 1268–1270. ISSN 0016-5085.
- JIALAL, I.; KAUR, H. a S. DEVARAJ. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014a, **99**(1), 39–48. ISSN 0021-972X. DOI: 10.1210/jc.2013-3092.
- JIALAL, I.; RAJAMANI, U.; ADAMS-HUET, B. a H. KAUR. Circulating pathogen associated molecular pattern - binding proteins and High Mobility Group Box protein 1 in nascent metabolic syndrome: implications for cellular Toll-like receptor activity. *Atherosclerosis*. 2014b, **236**(1), 182–187. ISSN 0021-9150. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.022.
- JIANG, Q.; AKASHI, S.; MIYAKE, K. a H. R. PETTY. Lipopolysaccharide induces physical proximity between CD14 and toll-like receptor 4 (TLR4) prior to nuclear translocation of NF-kappa B. *Journal of Immunology*. 2000, **165**(7), 3541–3544. ISSN 0022-1767.
- JOHNSON, G. B.; RIGGS, B. L. a J. L. PLATT. A genetic basis for the "Adonis" phenotype of low adiposity and strong bones. *FASEB Journal*. 2004, **18**(11), 1282–1284. ISSN 0892-6638.
- JONES, B. A. a G. J. GORES. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *American Journal of Physiology*. 1997, **273**(6 Pt 1), G1174-G1188. ISSN 0002-9513.
- JUNKER, Y.; ZEISSIG, S.; KIM, S.; BARISANI, D.; WIESER, H.; LEFFLER, D. A.; ZEVALLOS, V.; LIBERMANN, T. A.; DILLON, S.; FREITAG, T. L.; KELLY, C. P. a D. SCHUPPAN. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *Journal of Experimental Medicine*. 2012, **209**(13), 2395–2408. ISSN 0022-1007. DOI: 10.1084/jem.20102660.
- KAHN, S. E.; HULL, R. L. a K. M. UTZSCHNEIDER. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006, **444**(7121), 840–846. ISSN 0028-0836.
- KALLIOMAKI, M.; COLLADO, M. C.; SALMINEN, S. E. ISOLAURI. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008, **87**(3), 534–538. ISSN 0002-9165.
- KARCZEWSKI, J.; TROOST, F. J.; KONINGS, I.; DEKKER, J.; KLEEREBEZEM, M.; BRUMMER, R. M. a J. M. WELLS. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects

- on the epithelial barrier. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010, **298**(6), G851-G859. ISSN 0193-1857. DOI: 10.1152/ajpgi.00327.2009.
- KELLEY, S. L.; LUKK, T.; NAIR, S. K. a R. I. TAPPING. The crystal structure of human soluble CD14 reveals a bent solenoid with a hydrophobic amino-terminal pocket. *Journal of Immunology*. 2013, **190**(3), 1304-1311. ISSN 0022-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1202446.
- KLEESSEN, B.; HARTMANN, L. a M. BLAUT. Fructans in the diet cause alterations of intestinal mucosal architecture, released mucins and mucosa-associated bifidobacteria in gnotobiotic rats. *British Journal of Nutrition*. 2003, **89**(5), 597-606. ISSN 0007-1145.
- KLEMETTI, P.; SAVILAHTI, E.; ILONEN, J.; AKERBLOM, H. K. a O. VAARALA. T-cell reactivity to wheat gluten in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998, **47**(1), 48-53. ISSN 0300-9475.
- KNIP, M.; VIRTANEN, S. M.; SEPPA, K.; ILONEN, J.; SAVILAHTI, E.; VAARALA, O.; REUNANEN, A.; TERAMO, K.; HÄMÄLÄINEN, A. M.; PARONEN, J.; DOSCH, H. M.; HAKULINEN, T. a H. K. AKERBLOM. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *New England Journal of Medicine*. 2010, **363**(20), 1900-1908. ISSN 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMoa1004809.
- KOLB, H. a R. B. ELLIOTT. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? *Diabetologia*. 1994, **37**(7), 729. ISSN 0012-186X.
- KORT, S. de; KESZTHELYI, D. a A. M. MASCLEE. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*. 2011, **12**(6), 449-458. ISSN 1467-7881. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00845.x.
- KOSKINEN, O.; COLLIN, P.; LINDFORS, K.; LAURILA, K.; MÄKI, M. a K. KAUKINEN. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010, **44**(7), 483-488. ISSN 0192-0790. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b64557.
- KRAMER, G.; ERDAL, H.; MERTENS, H. J.; NAP, M.; MAUERMANN, J.; STEINER, G.; MARBERGER, M.; BIVÉN, K.; SHOSHAN, M. C. a S. LINDER. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Research*. 2004, **64**(5), 1751-1756. ISSN 0008-5472.
- KUČERA, P.; NOVÁKOVÁ, D.; BĚHANOVÁ, M.; NOVÁK, J.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H. a M. ANDĚL. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clinical and Experimental Immunology*. 2003, **133**(1), 139-143. ISSN 0009-9104. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02205.x.
- KUITUNEN, M.; SAUKKONEN, T.; ILONEN, J.; AKERBLOM, H. K. a E. SAVILAHTI. Intestinal permeability to mannitol and lactulose in children with type 1 diabetes with the HLA-DQB1*02 allele. *Autoimmunity*. 2002, **35**(5), 365-368. ISSN 0891-6934.
- KURPPA, K.; ASHORN, M.; ILTANEN, S.; KOSKINEN, L. L.; SAAVALAINEN, P.; KOSKINEN, O.; MÄKI, M. a K. KAUKINEN. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *Journal of Pediatrics*. 2010, **157**(3), 373-80, 380.e1. ISSN 0022-3476. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.070.
- KVERKA M, a H.TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ. Two faces of microbiota in inflammatory and autoimmune diseases: triggers and drugs. *APMIS*. 2013, **121**(5), 403-421. ISSN 0903-4641. DOI: 10.1111/apm.12007.
- LAHDENPERÄ, A. I.; HÖLTTÄ, V.; RUOHTULA, T.; SALO, H. M.; ORIVUORI, L.; WESTERHOLM-ORMIO, M.; SAVILAHTI, E.; FÄLTH-MAGNUSSON, K.; HÖGBERG, L.; LUDVIGSSON, J. a O. VAARALA. Up-regulation of small intestinal interleukin-17 immunity in untreated coeliac disease but not in potential coeliac disease or in type 1 diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012, **167**(2), 226-234. ISSN 0009-9104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04510.x.
- LAHDENPERÄ, A.; LUDVIGSSON, J.; FALTH-MAGNUSSON, K.; HOGBERG, L. a O. VAARALA. The effect of gluten-free diet on Th1-Th2-Th3-associated intestinal immune responses in celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2011, **46**(5), 538-549. ISSN 0036-5521. DOI: 10.3109/00365521.2011.551888.
- LAITINEN, K.; POUSSA, T. a E. ISOLAURI. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2009, **101**(11), 1679-1687. ISSN 0007-1145. DOI: 10.1017/S0007114508111461.
- LANZINI, A.; LANZAROTTO, F.; VILLANACCI, V.; MORA, A.; BERTOLAZZI, S.; TURINI, D.; CARELLA, G.; MALAGOLI, A.; FERRANTE, G.; CESANA, B. M. a C. RICCI. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009, **29**(12), 1299-1308. ISSN 0269-2813. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
- LAU, K.; BENITEZ, P.; ARDISSONE, A.; WILSON, T. D.; COLLINS, E. L.; LORCA, G.; LI, N.; SANKAR, D.; WASSERFALL, C.; NEU, J.; ATKINSON, M. A.; SHATZ, D.; TRIPLETT, E. W. a J. LARKIN 3rd. Inhibition of type 1 diabetes correlated to a *Lactobacillus johnsonii* N6.2-mediated Th17 bias. *Journal of Immunology*. 2011, **186**(6), 3538-3546. ISSN 0022-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1001864.
- LEBER, B.; TRIPOLT, N. J.; BLATTL, D.; EDER, M.; WASCHER, T. C.; PIEBER, T. R.; STAUBER, R.; SOURIJ, H.; OETTL, K. a V. STADLBAUER. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic

- syndrome: an open label, randomized pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012, **66**(10), 1110–1115. ISSN 0954-3007. DOI: 10.1038/ejcn.2012.103.
- LEE, A. S.; GIBSON, D. L.; ZHANG, Y.; SHAM, H. P.; VALLANCE, B. A. a J. P. DUTZ. Gut barrier disruption by an enteric bacterial pathogen accelerates insulinitis in NOD mice. *Diabetologia*. 2010, **53**(4), 741–748. ISSN 0012-186X. DOI: 10.1007/s00125-009-1626-y.
- LEERS, M. P.; BJÖRKLUND, V.; BJÖRKLUND, B.; JÖRNVALL, H. a M. NAP. An immunohistochemical study of the clearance of apoptotic cellular fragments. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2002, **59**(8), 1358–1365. ISSN 1420-682X.
- LI, M.; SONG, L. a X. QIN. Advances in the cellular immunological pathogenesis of type 1 diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2014, **18**(5), 749–758. ISSN 1582-1838. DOI: 10.1111/jcmm.12270.
- LI, Q.; ZHANG, Q.; WANG, M.; ZHAO, S.; MA, J.; LUO, N.; LI, N.; LI, Y.; XU, G. a J. LI. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha disrupt epithelial barrier function by altering lipid composition in membrane microdomains of tight junction. *Clinical Immunology*. 2008, **126**(1), 67–80. ISSN 1521-6616.
- LIBBY, P.; RIDKER, P. M. a A. MASERI. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002, **105**(9), 1135–1143. ISSN 0009-7322.
- LIEN, E. a D. ZIPRIS. The role of Toll-like receptor pathways in the mechanism of type 1 diabetes. *Current Molecular Medicine*. 2009, **9**(1), 52–68. ISSN 1566-5240.
- LIKE, A. A.; GUBERSKI, D. L. a L. BUTLER. Influence of environmental viral agents on frequency and tempo of diabetes mellitus in BB/Wor rats. *Diabetes*. 1991, **40**(2), 259–262. ISSN 0012-1797.
- LITZMAN, J.; NECHVATÁLOVÁ, J.; XU, J.; TICHÁ, O.; VLKOVÁ, M. a Z. HEL. Chronic immune activation in common variable immunodeficiency (CVID) is associated with elevated serum levels of soluble CD14 and CD25 but not endotoxaemia. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012, **170**(3), 321–332. ISSN 0009-9104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2012.04655.x.
- LÖNNROT, M.; KORPELA, K.; KNIP, M.; ILONEN, J.; SIMELL, O.; KORHONEN, S.; SAVOLA, K.; MUONA, P.; SIMELL, T.; KOSKELA, P. a H. HYÖTY. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes*. 2000, **49**(8), 1314–1318. ISSN 0012-1797.
- LUFT, T.; CONZELMANN, M.; BENNER, A.; RIEGER, M.; HESS, M.; STROHHAECKER, U.; GÖRNER, M.; HEGENBART, U.; HO, A. D. a P. DREGER. Serum cytokeratin-18 fragments as quantitative markers of epithelial apoptosis in liver and intestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007, **110**(13), 4535–4542. ISSN 0006-4971.
- LUNDIN, K. E. a L. M. SOLLID. Advances in coeliac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014, **30**, 154–162. ISSN 0267-1379. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000041.
- LUOPAJARVI, K.; SAVILAHTI, E.; VIRTANEN, S. M.; ILONEN, J.; KNIP, M.; AKERBLUM, H. K. a O. VAARALA. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatric Diabetes*. 2008, **9**(5), 434–441. ISSN 1399-543X. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00413.x.
- LUOTO, R.; LAITINEN, K.; NERMES, M. a E. ISOLAURI. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. 2010, **103**(12), 1792–1799. ISSN 0007-1145. DOI: 10.1017/S0007114509993898.
- MAAHS, D. M.; DANIELS, S. R.; DE FERRANTI, S. D.; DICHEK, H. L.; FLYNN, J.; GOLDSTEIN, B. I.; KELLY, A. S.; NADEAU, K. J.; MARTYN-NEMETH, P.; OSGANIAN, S. K.; QUINN, L.; SHAH, A. S. a E. URBINA. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014, **130**(17), 1532–1558. ISSN 0009-7322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000094.
- MACHADO, M. V. a H. CORTEZ-PINTO. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of Hepatology*. 2013, **58**(5), 1007–1019. ISSN 0168-8278. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.021.
- MAIURI, L.; CIACCI, C.; RICCIARDELLI, I.; VACCA, L.; RAIA, V.; AURICCHIO, S.; PICARD, J.; OSMAN, M.; QUARATINO, S. a M. LONDEI. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 2003, **362**(9377), 30–37. ISSN 0140-6736.
- MARCHESE, A.; LOVATI, E.; BIAGI, F. a G. R. CORAZZA. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet. *Endocrine*. 2013, **43**(1), 1–2. ISSN 1355-008X. DOI: 10.1007/s12020-012-9758-0.
- MARSH, M. N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992, **102**(1), 330–354. ISSN 0016-5085.
- MARTIN, G. R.; WALLACE, L. E. a D. L. SIGALET. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004, **286**(6), G964-G972. ISSN 0193-1857.

- MASARONE, M.; FEDERICO, A.; ABENAVOLI, L.; LOGUERCIO, C. a M. PERSICO. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2014, **9**(3), 126–133. ISSN 1574-8871.
- MAZMANIAN, S. K.; LIU, C. H.; TZIANABOS, A. O. a D. L. KASPER. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005, **122**(1), 107–118. ISSN 0092-8674.
- MEDDINGS, J. B.; JARAND, J.; URBANSKI, S. J.; HARDIN, J. a D. G. GALLG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *American Journal of Physiology*. 1999, **276**(4 Pt 1), G951-G957. ISSN 0002-9513.
- MEYERS, A. J.; SHAH, R. R.; GOTTLIEB, P. A. a D. ZIPRIS. Altered Toll-like receptor signaling pathways in human type 1 diabetes. *Journal of Molecular Medicine*. 2010, **88**(12), 1221–1231. ISSN 0946-2716. DOI: 10.1007/s00109-010-0666-6.
- MO, H.; LIU, S.; ZHOU, Z.; TANG, W.; YAN, X.; HUANG, G.; LI, J. a Q. FENG. Change of serum soluble CD14 level in newly diagnosed type 2 diabetes and its significance. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban*. 2010, **35**(7), 699–704. ISSN 1672-7347. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.07.009.
- MOLMENTI, E. P.; ZIAMBARAS, T. a D. H. PERLMUTTER. Evidence for an acute phase response in human intestinal epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1993, **268**(19), 14116–14124. ISSN 0021-9258.
- MONSUUR, A. J.; DE BAKKER, P. I.; ALIZADEH, B. Z.; ZHERNAKOVA, A.; BEVOVA, M. R.; STRENGMAN, E.; FRANKE, L.; VAN'T SLOT, R.; VAN BELZEN, M. J.; LAVRUSEN, I. C.; DIOSDADO, B.; DALY, M. J.; MULDER, C. J.; MEARIN, M. L.; MEIJER, J. W.; MEIJER, G. A.; VAN OORT, E.; WAPENAAR, M. C.; KOELEMAN, B. P. a C. WIJMENGA. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nature Genetics*. 2005, **37**(12), 1341–1344. ISSN 1061-4036.
- MORDES, J. P.; BORTELL, R.; BLANKENHORN, E. P.; ROSSINI, A. A. a D. L. GREINERL. Rat models of type 1 diabetes: genetics, environment, and autoimmunity. *ILAR Journal*. 2004, **45**(3), 278–291. ISSN 1084-2020.
- MORLING, J. R.; FALLOWFIELD, J. A.; WILLIAMSON, R. M.; NEE, L. D.; JACKSON, A. P.; GLANCY, S.; REYNOLDS, R. M.; HAYES, P.C.; GUHA, I. N.; STRACHAN, M. W. a J. F. PRICE. Non-invasive hepatic biomarkers (ELF and CK18) in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Liver International*. 2014, **34**(8), 1267–1277. ISSN 1478-3223. DOI: 10.1111/liv.12385.
- MUKHERJEE, S.; VAISHNAVA, S. a L. V. HOOPER. Multi-layered regulation of intestinal antimicrobial defense. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008, **65**(19), 3019–3027. ISSN 1420-682X. DOI: 10.1007/s00018-008-8182-3.
- MURPHY, M. S.; EASTHAM, E. J.; NELSON, R.; PEARSON, A. D. a M. F. LAKER. Intestinal permeability in Crohn's disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1989, **64**(3), 321–325. ISSN 0003-9888.
- MURRI, M.; LEIVA, I.; GOMEZ-ZUMAQUERO, J. M.; TINAHONES, F. J.; CARDONA, F.; SORIGUER, F. a M. I. QUEIPO-ORTUÑO. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Medicine*. 2013, **11**, 46. ISSN 1741-7015. DOI: 10.1186/1741-7015-11-46.
- MUSSO, G.; GAMBINO, R. a M. CASSADER. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010, **33**(10), 2277–2284. ISSN 0149-5992. DOI: 10.2337/dc10-0556.
- MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. a G. PAGANO. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of Medicine*. 2012, **44**(4), 375–393. ISSN 0785-3890. DOI: 10.3109/07853890.2011.560181.
- MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. a G. PAGANO. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*. 2011, **43**(8), 617–649. ISSN 0785-3890. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.
- NAKARAI, H.; YAMASHITA, A.; NAGAYASU, S.; IWASHITA, M.; KUMAMOTO, S.; OHYAMA, H.; HATA, M.; SOGA, Y.; KUSHIYAMA, A.; ASANO, T.; ABIKO, Y. a F. NISHIMURA. Adipocyte-macrophage interaction may mediate LPS-induced low-grade inflammation: potential link with metabolic complications. *Innate Immunology*. 2012, **18**(1), 164–170. ISSN 1753-4259. DOI: 10.1177/1753425910393370.
- NEISH, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009, **136**(1), 65–80. ISSN 0016-5085.
- NETTLETON, J. A.; MATIJEVIC, N.; FOLLIS, J. L.; FOLSOM, A. R. a E. BOERWINKLE. Associations between dietary patterns and flow cytometry-measured biomarkers of inflammation and cellular activation in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid Artery MRI Study. *Atherosclerosis*. 2010, **212**(1), 260–267. ISSN 0021-9150. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.026.
- NEU, J.; REVERTE, C. M.; MACKAY, A. D.; LIBONI, K.; TUHACEK-TENACE, L. M.; HATCH, M.; LI, N.; CAICEDO, R. A.; SCHATZ, D. A. a M. ATKINSON. Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005, **40**(5), 589–595. ISSN 0277-2116.

- NEYRINCK, A. M.; CANI, P. D.; DEWULF, E. M.; DE BACKER, F.; BINDELS, L. B. a N. M. DELZENNE. Critical role of Kupffer cells in the management of diet-induced diabetes and obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009, **385**(3), 351–356. ISSN 0006-291X. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.070.
- NILSSON, A. C.; OSTMAN, E. M.; HOLST, J. J. a I. M. BJÖRCK. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. *Journal of Nutrition*. 2008, **138**(4), 732–739. ISSN 0022-3166.
- NOKOFF, N. J.; REWERS, M. a M. CREE GREEN. The interplay of autoimmunity and insulin resistance in type 1 diabetes. *Discovery Medicine*. 2012, **13**(69), 115–122. ISSN 1539-6509.
- NORRIS, J. M.; BARRIGA, K.; KLINGENSMITH, G.; HOFFMAN, M.; EISENBARTH, G. S.; ERLICH, H. A. a M. REWERS. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003, **290**(13), 1713–1720. ISSN 0098-7484.
- OHWAKI, K. a E. YANO. Body mass index as an indicator of metabolic disorders in annual health checkups among Japanese male workers. *Industrial Health*. 2009, **47**(6), 611–616. ISSN 0019-8366.
- OIKARINEN, M.; TAURIAINEN, S.; HONKANEN, T.; OIKARINEN, S.; VUORI, K.; KAUKINEN, K.; RANTALA, I.; MÄKI, M. a H. HYÖTY. Detection of enteroviruses in the intestine of type 1 diabetic patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008, **151**(1), 71–75. ISSN 0009-9104.
- OIKARINEN, S.; MARTISKAINEN, M.; TAURIAINEN, S.; HUHTALA, H.; ILONEN, J.; VEIJOLA, R.; SIMELL, O.; KNIP, M. a H. HYÖTY. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011, **60**(1), 276–279. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db10-0186.
- OLAYWI, M.; BHATIA, T.; ANAND, S. a S. SINGHAL. Novel anti-diabetic agents in non-alcoholic fatty liver disease: a mini-review. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2013, **12**(6), 584–588. ISSN 1499-3872.
- PACKER, S. C.; DORNHORST, A. a G. S. FROST. The glycaemic index of a range of gluten-free foods. *Diabetic Medicine*. 2000, **17**(9), 657–660. ISSN 0742-3071.
- PALMER, C.; BIK, E. M.; DIGIULIO, D. B.; RELMAN, D. A. a P. O. BROWNO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*. 2007, **5**(1), e177. ISSN 1544-9173. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177.
- PALOVÁ-JELÍNKOVÁ, L.; DÁŇOVÁ, K.; DRAŠAROVÁ, H.; DVOŘÁK, M.; FUNDA, D.; FUNDOVÁ, P.; KOTRBOVÁ - KOZAK, A. K.; ČERNÁ, M.; KAMANOVÁ, J.; MARTIN, S. F.; FREUDENBERG, M. a L. TUČKOVÁ. Pepsin digest of wheat gliadin fraction increases production of IL-1 beta via TLR4/MyD88/TRIF/MAPK/NF-kappa B signaling pathway and an NLRP3 inflammasome activation. *PLoS One*. 2013, **8**(4), e62426. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0062426.
- PALOVÁ-JELÍNKOVÁ, L.; ROŽKOVÁ, D.; PECHAROVÁ, B.; BÁRTOVÁ, J.; ŠEDIVÁ, A.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; SPIŠEK, R. a L. TUČKOVÁ. Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells. *Journal of Immunology*. 2005, **175**(10), 7038–7045. ISSN 0022-1767.
- PARNELL, J. A. a R. A. REIMER. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, **89**(6), 1751–1759. ISSN 0002-9165. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27465.
- PARONEN, J.; VAARALA, O.; SAVILAHTI, E.; SAUKKONEN, T. a H. K. AKERBLOM. Soluble adhesion molecules and oral antigen feeding in infants. *Pediatric Research*. 1996, **40**(2), 276–279. ISSN 0031-3998.
- PASTORE, M.; BAZZIGALUPPI, E.; BELLONI, C.; ARCOVIO, C.; BONIFACIO, E. a E. BOSI. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003, **88**(1), 162–165. ISSN 0021-972X.
- PELSERS, M. M.; HERMENS, W. T. a J. F. GLATZ. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica Chimica Acta*. 2005, **352**(1-2), 15–35. ISSN 0009-8981.
- PENDERS, J.; THUIS, C.; VINK, C.; STELMA, F. F.; SNIJDERS, B.; KUMMELING, I.; VAN DEN BRANDT, P. A. a E. E. STOBBERINGH. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006, **118**(2), 511–521. ISSN 0031-4005.
- PIIRAINEN, L.; PESOLA, J.; PESOLA, I.; KOMULAINEN, J. a O. VAARALA. Breastfeeding stimulates total and cow's milk-specific salivary IgA in infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009, **20**(3), 295–298. ISSN 0905-6157. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00776.x.
- QATANANI, M. a M. A. LAZAR. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & Development*. 2007, **21**(12), 1443–1455. ISSN 0890-9369.
- QIAO, S.; RÁKI, M.; GUNNARSEN, K. S.; LØSET, G. Å.; LUNDIN, K. E.; SANDLIE I. a L. M. SOLLID. Posttranslational modification of gluten shapes TCR usage in celiac disease. *Journal of Immunology*. 2011, **187**(6), 3064–3071. ISSN 0022-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1101526.
- QING, Q.; ZHANG, S.; CHEN, Y.; LI, R.; MAO, H. a Q. CHEN. High glucose-induced intestinal epithelial barrier damage is aggravated by syndecan-1 destruction and heparanase overexpression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015, **19**(6), 1366–1374. ISSN 1582-1838. DOI: 10.1111/jcmm.12523.

- RAYNER, C. K. a M. HOROWITZ. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *Journal of Clinical Investigation*. 2006, **116**(2), 299–302. ISSN 0021-9738.
- REPA, A.; KOZÁKOVÁ, H.; HUDCOVIC, T.; ŠTĚPÁNKOVÁ, R.; HRNČIŘ, T.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; POLLAK, A. a U. WIEDERMANN. Susceptibility to nasal and oral tolerance induction to the major birch pollen allergen Bet v 1 is not dependent on the presence of the microflora. *Immunology Letters*. 2008, **117**(1), 50–56. ISSN 0165-2478. DOI: 10.1016/j.imlet.2007.11.025.
- RICHARDSON, S. J.; WILLCOX, A.; BONE, A. J.; FOULIS, A. K. a N. G. MORGAN. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009, **52**(6), 1143–1151. ISSN 0012-186X. DOI: 10.1007/s00125-009-1276-0.
- ROESCH, L. F.; LORCA, G. L.; CASELLA, G.; GIONGO, A.; NARANJO, A.; PIONZIO, A. M.; LI, N.; MAI, V.; WASSERFALL, C. H.; SCHATZ, D.; ATKINSON, M. A.; NEU, J. a E. W. TRIPLETT. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME Journal*. 2009, **3**(5), 536–548. ISSN 1751-7362. DOI: 10.1038/ismej.2009.5.
- RONCON-ALBUQUERQUE, R. jr.; MOREIRA-RODRIGUES, M.; FARIA, B.; FERREIRA, A. P.; CERQUEIRA, C.; LOURENÇO, A. P.; PESTANA, M.; VON HAFE, P. a A. F. LEITE-MOREIRA. Attenuation of the cardiovascular and metabolic complications of obesity in CD14 knockout mice. *Life Sciences*. 2008, **83**(13-14), 502–510. ISSN 0024-3205. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.07.021.
- ROOK, G. A. a L. R. BRUNET. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005, **54**(3), 317–320. ISSN 0017-5749.
- ROSTOM, A.; DUBE, C.; CRANNEY, A.; SALOOJEE, N.; SY, R.; GARRITTY, C.; SAMPSON, M.; ZHANG, L.; YAZDI, F.; MAMALADZE, V.; PAN, I.; MACNEIL, J.; MACK, D.; PATEL, D. a D. MOHER. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005, **128**(4 Suppl. 1), S38–S46. ISSN 0016-5085.
- RUBINO, F.; R'BIBO, S. L.; DEL GENIO, F.; MAZUMDAR, M. a T. E. MCGRAW. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2010, **6**(2), 102–109. ISSN 1759-5029. DOI: 10.1038/nrendo.2009.268.
- RUBIO-TAPIA, A.; RAHIM, M. W.; SEE, J. A.; LAHR, B. D.; WU, T. a J. A. MURRAY. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *American Journal of Gastroenterology*. 2010, **105**(6), 1412–1420. ISSN 0002-9270. DOI: 10.1038/ajg.2010.10.
- RYBAK, A.; CUKROWSKA, B.; SOCHA, J. a P. SOCHA. Long term follow up of celiac disease-is atherosclerosis a problem? *Nutrients*. 2014, **6**(7), 2718–2729. ISSN 2072-6643. DOI: 10.3390/nu6072718.
- SAMUEL, B. S.; SHAITO, A.; MOTOIKE, T.; REY, F. E.; BACKHED, F.; MANCHESTER, J. K.; HAMMER, R. E.; WILLIAMS, S. C.; CROWLEY, J.; YANAGISAWA, M. aj. I. GORDON. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008, **105**(43), 16767–16772. ISSN 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.0808567105.
- SANSONETTI, P. J. War and peace at mucosal surfaces. *Nature Reviews. Immunology*. 2004, **4**(12), 953–964. ISSN 1474-1733.
- SANTACRUZ, A.; MARCOS, A.; WARNBERG, J.; MARTI, A.; MARTIN-MATILLAS, M.; CAMPOY, C.; MORENO, L. A.; VEIGA, O.; REDONDO-FIGUERO, C.; GARAGORRI, J. M.; AZCONA, C.; DELGADO, M.; GARCÍA-FUENTES, M.; COLLADO, M. C. a Y. SANZ. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*. 2009, **17**(10), 1906–1915. ISSN 1930-7381. DOI: 10.1038/oby.2009.112.
- SANTAOLALLA, R. a M. T. ABREU. Innate immunity in the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2012, **28**(2), 124–129. ISSN 0267-1379. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283506559.
- SANTIAGO, J. L.; MARTÍNEZ, A.; NÚÑEZ, C.; DE LA CALLE, H.; FERNÁNDEZ-ARQUERO, M.; DE LA CONCHA, E. G. a E. URCELAY. Association of MYO9B haplotype with type 1 diabetes. *Human Immunology*. 2008, **69**(2), 112–115. ISSN 0198-8859. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.01.003.
- SANYAL, A. J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002, **123**(5), 1705–1725. ISSN 0016-5085.
- SAPONE, A.; BAI, J. C.; CIACCI, C.; DOLINSEK, J.; GREEN, P. H.; HADJIVASSILIOU, M.; KAUKINEN, K.; ROSTAMI, K.; SANDERS, D. S.; SCHUMANN, M.; ULLRICH, R.; VILLALTA, D.; VOLTA, U.; CATASSI, C. a A. FASANO. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012, **10**, 13. ISSN 1741-7015. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13.
- SAPONE, A.; DE MAGISTRIS, L.; PIETZAK, M.; CLEMENTE, M. G.; TRIPATHI, A.; CUCCA, F.; LAMPIS, R.; KRYSZAK, D.; CARTENÌ, M.; GENEROSO, M.; IAFUSCO, D.; PRISCO, F.; LAGHI, F.; RIEGLER, G.; CARRATU, R.; COUNTS, D. a A. FASANO. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*. 2006, **55**(5), 1443–1449. ISSN 0012-1797.
- SAVILAHTI, E.; ORMÄLÄ, T.; SAUKKONEN, T.; SANDINI-POHJAVUORI, U.; KANTELE, J. M.; ARATO, A.; IILONEN, J. a H. K. AKERBLUM. Jejuna of patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) show signs of immune activation. *Clinical and Experimental Immunology*. 1999, **116**(1), 70–77. ISSN 0009-9104.

- SBARBATI, A.; VALLETTA, E.; BERTINI, M.; CIPOLLI, M.; MORRONI, M.; PINELLI, L. a L. TATÒ. Gluten sensitivity and 'normal' histology: is the intestinal mucosa really normal? *Digestive and Liver Disease*. 2003, **35**(11), 768–773. ISSN 1590-8658.
- SCOTT, F. W.; ROWSELL, P.; WANG, G.; BURGHARDT, K.; KOLB, H. a S. FLOHÉ. Oral exposure to diabetes-promoting food or immunomodulators in neonates alters gut cytokines and diabetes. *Diabetes*. 2002, **51**(1), 73–78. ISSN 0012-1797.
- SECONDULFO, M.; IAFUSCO, D.; CARRATÙ, R.; DEMAGISTRIS, L.; SAPONE, A.; GENEROSO, M.; MEZZOGIOMO, A.; SASSO, F. C.; CARTENI, M.; DE ROSA, R.; PRISCO, F. a V. ESPOSITO. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Digestive and Liver Disease*. 2004, **36**(1), 35–45. ISSN 1590-8658.
- SHAKIL, A.; CHURCH, R. J. a S. S. RAO. Gastrointestinal complications of diabetes. *American Family Physician*. 2008, **77**(12), 1697–1702. ISSN 0002-838X.
- SHALIMAR, D. M.; DAS, P.; SREENIVAS, V.; GUPTA, S. D.; PANDA, S. K. a G. K. MAKHARIAK. Mechanism of villous atrophy in celiac disease: role of apoptosis and epithelial regeneration. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013, **137**(9), 1262–1269. ISSN 0003-9985. DOI: 10.5858/arpa.2012-0354-OA.
- SHANG, L.; FUKATA, M.; THIRUNARAYANAN, N.; MARTIN, A. P.; ARNABOLDI, P.; MAUSSANG, D.; BERIN, C.; UNKELESS, J. C.; MAYER, L.; ABREU, M. T. a S. A. LIRA. Toll-like receptor signaling in small intestinal epithelium promotes B-cell recruitment and IgA production in lamina propria. *Gastroenterology*. 2008, **135**(2), 529–538. ISSN 0016-5085. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.020.
- SHAW, J. E.; SICREE, R. A. a P. Z. ZIMMET. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010, **87**(1), 4–14. ISSN 0168-8227. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- SHEN, J.; OBIN, M. S. a L. ZHAO. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013, **34**(1), 39–58. ISSN 0098-2997. DOI: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
- SHI, H.; KOKOEVA, M. V.; INOUE, K.; TZAMELI, I.; YIN, H. a J. S. FLIER. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006, **116**(11), 3015–3025. ISSN 0021-9738.
- SCHUPPAN, D. a K. ZIMMER. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013, **110**(49), 835–846. ISSN 1866-0452. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835.
- SCHWARTZ, R. F.; NEU, J.; SCHATZ, D.; ATKINSON, M. A. a C. WASSERFALL. Comment on: Brugman S et al. (2006) Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 49:2105-2108. *Diabetologia*. 2007, **50**(1), 220–221. ISSN 0012-186X.
- SIGALET, D. L.; BAWAZIR, O.; MARTIN, G. R.; WALLACE, L. E.; ZAHARKO, G.; MILLER, A. a A. ZUBAIDI. Glucagon-like peptide-2 induces a specific pattern of adaptation in remnant jejunum. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006, **51**(9), 1557–1566. ISSN 0163-2116.
- SOYUCEN, E.; GULCAN, A.; AKTUGLU-ZEYBEK, A. C.; ONAL, H.; KIYKIM, E. a A. AYDIN. Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. *Pediatrics International*. 2014, **56**(3), 336–343. ISSN 1328-8067. DOI: 10.1111/ped.12243.
- SPRUSS, A.; KANURI, G.; WAGNERBERGER, S.; HAUB, S.; BISCHOFF, S. C. a I. BERGHEIM. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 2009, **50**(4), 1094–1104. ISSN 0270-9139. DOI: 10.1002/hep.23122.
- STENE, L. C.; OIKARINEN, S.; HYOTY, H.; BARRIGA, K. J.; NORRIS, J. M.; KLINGENSMITH, G.; HUTTON, J. C.; ERLICH, H. A.; EISENBARTH, G. S. a M. REWERS. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes*. 2010, **59**(12), 3174–3180. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db10-0866.
- SUDO, N.; SAWAMURA, S.; TANAKA, K.; AIBA, Y.; KUBO, C. a Y. KOGA. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *Journal of Immunology*. 1997, **159**(4), 1739–1745. ISSN 0022-1767.
- SUMIDA, Y.; NAKAJIMA, A. a Y. ITOH. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, **20**(2), 475–485. ISSN 1007-9327. DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.475.
- SZEBENI, B.; VERES, G.; DEZSOFI, A.; RUSAI, K.; VANNAY, A.; BOKODI, G.; VÁSÁRHELYI, B.; KORPONAY-SZABÓ, I. R.; TULASSAY, T. a A. ARATÓ. . Increased mucosal expression of Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 in coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007, **45**(2), 187–193. ISSN 0277-2116.
- ŠTULC, T.; ČEŠKA, R.; MARINOV, I. a J. ŠKRHA. The effect of simvastatin and fenofibrate on the expression of leukocyte adhesion molecules and lipopolysaccharide receptor CD14 in type 2 diabetes mellitus. *Neuro Endocrinology Letters*. 2012, **33**(Suppl 2), 73–77. ISSN 0172-780X.

- ŠTULC, T.; SVOBODOVÁ H.; KRUPÍČKOVÁ, Z.; DOLEŽALOVÁ, R.; MARINOV, I. a R. ČEŠKA. Rosiglitazone influences the expression of leukocyte adhesion molecules and CD14 receptor in type 2 diabetes mellitus patients. *Physiological Research*. 2014, **63**(Suppl 2), S293-S298. ISSN 0862-8408.
- TACK, G. J.; VERBEEK, W. H.; SCHREURS, M. W. a C. J. MULDER. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2010, **7**(4), 204–213. ISSN 1759-5045. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.23.
- TAPPING, R. I. a P. S. TOBIAS. Soluble CD14-mediated cellular responses to lipopolysaccharide. *Chemical Immunology*. 2000 **74**, 108–121. ISSN 1015-0145. DOI: 10.1159/000058751.
- TER STEEGE J.; BUURMAN W.; ARENDS JW.; FORGET P. Presence of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, CD68, and CD14 in the small intestine in celiac disease. *Laboratory Investigation*. 1997, **77**(1), 29–36. ISSN 0023-6837.
- TERPSTRA, A. H. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004, **79**(3), 352–361. ISSN 0002-9165.
- THUIJLS, G.; DERIKX, J. P.; DE HAAN, J.; GROOTJANS, J.; DE BRUÏNE, A.; MASCLEE, A. A.; HEINEMAN, E. a W. A. BUURMAN. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010, **44**(1), e14–19. ISSN 0192-0790. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652.
- TIITTANEN M.; WESTERHOLM-ORMIO M.; VERKASALO M.; SAVILAHTI E. a O. VAARALA. Infiltration of forkhead box P3-expressing cells in small intestinal mucosa in coeliac disease but not in type 1 diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2008, **152**(3), 498–507. ISSN 0009-9104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03662.x.
- TIITTANEN, M.; PARONEN, J.; SAVILAHTI, E.; VIRTANEN, S. M.; ILONEN, J.; KNIP, M.; AKERBLUM, H. K. a O. VAARALA. Dietary insulin as an immunogen and tolerogen. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2006, **17**(7), 538–543. ISSN 0905-6157.
- TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H. a J. MĚSTECKÝ. Účast slizničního imunitního systému a komensálních bakterií v alergii. *Alergie*. 2012, **14**(2), 124–133. ISSN 1212-3536.
- TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; ŠTĚPÁNKOVÁ, R.; HUDCOVIC, T.; TUČKOVÁ, L.; CUKROWSKA, B.; LODINOVÁ-ZÁDNÍKOVÁ, R.; ROSSMANN, P.; BÁRTOVÁ, J.; SOKOL, D.; FUNDA, D. P.; BOROVSÁ, D.; ŘEHÁKOVÁ, Z.; ŠINKORA, J.; HOFMAN, J.; DRASTICH, P. a A. KOKEŠOVÁ. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunology Letters*. 2004, **93**(2), 97–108. ISSN 0165-2478.
- TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; ŠTĚPÁNKOVÁ, R.; KOZÁKOVÁ, H.; HUDCOVIC, T.; VANNUCCI, L.; TUČKOVÁ, L.; ROSSMANN, P.; HRNČÍŘ, T.; KVERKA, M.; ZÁKOSTELSKÁ, Z.; KLIMEŠOVÁ, K.; PŘIBYLOVÁ, J.; BÁRTOVÁ, J.; SANCHEZ, D.; FUNDOVÁ, P.; BOROVSÁ, D.; SRŮTKOVÁ, D.; ZÍDEK, Z.; SCHWARZER, M.; DRASTICH, P. a D. P. FUNDA. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011, **8**(2), 110–120. ISSN 1672-7681. DOI: 10.1038/cmi.2010.67.
- TROY, S.; SOTY, M.; RIBEIRO, L.; LAVAL, L.; MIGRENNE, S.; FIORAMONTI, X.; PILLOT, B.; FAUVEAU, V.; AUBERT, R.; VIOLLET, B.; FORETZ, M.; LECLERC, J.; DUCHAMPT, A.; ZITOUN, C.; THORENS, B.; MAGNAN, C.; MITHIEUX, G. a F. ANDREELLI. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metabolism*. 2008, **8**(3), 201–211. ISSN 1550-4131. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.08.008.
- TAI, C. H.; HILL, M.; ASA, S. L.; BRUBAKER, P. L. a D. J. DRUCKER. Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *American Journal of Physiology*. 1997, **273**(1 Pt 1), E77-E84. ISSN 0002-9513.
- TSUDA, M.; HOSONO, A.; YANAGIBASHI, T.; KIHARA-FUJIOKA, M.; HACHIMURA, S.; ITOH, K.; HIRAYAMA, K.; TAKAHASHI, K. a S. KAMINOGAWA. Intestinal commensal bacteria promote T cell hyporesponsiveness and down-regulate the serum antibody responses induced by dietary antigen. *Immunology Letters*. 2010, **132**(1-2), 45–52. ISSN 0165-2478. DOI: 10.1016/j.imlet.2010.05.007.
- TSUKUMO, D. M.; CARVALHO, B. M.; CARVALHO-FILHO, M. A. a M. J. SAAD. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2009, **53**(2), 139–144. ISSN 0004-2730.
- TURLEY, S. J.; LEE, J.; DUTTON-SWAIN, N.; MATHIS, D. a C. BENOIST. Endocrine self and gut non-self intersect in the pancreatic lymph nodes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005, **102**(49), 17729–17733. ISSN 0027-8424.
- TURNBAUGH, P. J.; BACKHED, F.; FULTON, L. a J. I. GORDON. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2008, **3**(4), 213–223. ISSN 1931-3128. DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015.

- TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E. R. a J. I. GORDON. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006, **444**(7122), 1027–1031. ISSN 0028-0836.
- TURNBAUGH, P. J.; RIDAURA, V. K.; FAITH, J. J.; REY, F. E.; KNIGHT, R. a J. I. GORDON. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Medicine*. 2009, **1**(6), 6ra14. ISSN 1946-6234. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322.
- TURNER, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews. Immunology*. 2009, **9**(11), 799–809. ISSN 1474-1733. DOI: 10.1038/nri2653.
- UENO, T.; TOI, M. a S. LINDER. Detection of epithelial cell death in the body by cytokeratin 18 measurement. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2005, **59**(Suppl 2), S359-S362. ISSN 0753-3322.
- VAARALA, O. Is it dietary insulin? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006, **1079**(1), 350–359. ISSN 0077-8923.
- VAARALA, O. Is the origin of type 1 diabetes in the gut? *Immunology and Cell Biology*. 2012, **90**(3), 271–276. ISSN 0818-9641. DOI: 10.1038/icb.2011.115.
- VAARALA, O. Leaking gut in type 1 diabetes. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2008, **24**(6), 701–706. ISSN 0267-1379. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830e6d98.
- VAARALA, O.; ATKINSON, M. A. a J. NEU J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*. 2008, **57**(10), 2555–2562. ISSN 0012-1797. DOI: 10.2337/db08-0331.
- VAARALA, O.; ILONEN, J.; RUOHTULA, T.; PESOLA, J.; VIRTANEN, S. M.; HÄRKÖNEN, T.; KOSKI, M.; KALLIOINEN, H.; TOSSAVAINEN, O.; POUSSA, T.; JÄRVENPÄÄ, A. L.; KOMULAINEN, J.; LOUNAMAA, R.; AKERBLOM, H. K. a M. KNIP. Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2012, **166**(7), 608–614. ISSN 1072-4710. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.1559.
- VAARALA, O.; KLEMETTI, P.; SAVILAHTI, E.; REIJONEN, H.; ILONEN, J. a H. K. AKERBLOM. Cellular immune response to cow's milk beta-lactoglobulin in patients with newly diagnosed IDDM. *Diabetes*. 1996, **45**(2), 178–182. ISSN 0012-1797.
- VAARALA, O.; KNIP, M.; PARONEN, J.; HÄMÄLÄINEN, A. M.; MUONA, P.; VÄÄTÄINEN, M.; ILONEN, J.; SIMELL, O. a H. K. AKERBLOM. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999, **48**(7), 1389–1394. ISSN 0012-1797.
- VAISHNAVA, S.; BEHRENDT, C. L.; ISMAIL, A. S.; ECKMANN, L. a L. V. HOOPER. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008, **105**(52), 20858–20863. ISSN 0027-8424. DOI: 10.1073/pnas.0808723105.
- VALENTINI, L.; RAMMINGER, S.; HAAS, V.; POSTRACH, E.; WERICH, M.; FISCHER, A.; KOLLER, M.; SWIDSINSKI, A.; BERESWILL, S.; LOCHS, H. a J. D. SCHULZKE. Small intestinal permeability in older adults. *Physiological Reports*. 2014, **2**(4), e00281. ISSN 2051-817X. DOI: 10.14814/phy2.281.
- VALLADARES, R.; SANKAR, D.; LI, N.; WILLIAMS, E.; LAI, K.; ABDELGELIEL, A. S.; GONZALEZ, C. F.; WASSERFALL, C. H.; LARKIN, J.; SCHATZ, D.; ATKINSON, M. A.; TRIPLETT, E. W.; NEU, J. a G. L. LORCA. Lactobacillus johnsonii N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS One*. 2010, **5**(5), e10507. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0010507.
- VAN AUTREVE, J. E.; WEETS, I.; GULBIS, B.; VERTONGEN, F.; GORUS, F. K. a B. J. VAN DER AUWERA. The rare HLA-DQA1*03-DQB1*02 haplotype confers susceptibility to type 1 diabetes in whites and is preferentially associated with early clinical disease onset in male subjects. *Human Immunology*. 2004, **65**(7), 729–736. ISSN 0198-8859.
- VAN NIEUWENHOVEN, M. A.; DE SWART, E. A.; VAN EIJK, H. M.; DEUTZ, N. E.; BROUNS, F. a R. J. BRUMMER. Effects of pre- and post-absorptive factors on the lactulose/rhamnose gut permeability test. *Clinical Science*. 2000, **98**(3), 349–353. ISSN 0143-5221.
- VANDE VOORT, J. L.; MURRAY, J. A.; LAHR, B. D.; VAN DYKE, C. T.; KRONING, C. M.; MOORE, S. B. a T. T. WU. Lymphocytic duodenitis and the spectrum of celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2009, **104**(1), 142–148. ISSN 0002-9270. DOI: 10.1038/ajg.2008.7.
- VENTURA A.; MAGAZZU, G. a L. GRECO. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999, **117**(2), 297–303. ISSN 0016-5085.
- VERDAM, F. J.; GREVE, J. W.; ROOSTA, S.; VAN EIJK, H.; BOUVY, N.; BUURMAN, W. A. a S. S. RENSEN. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011, **96**(2), E379-E383. ISSN 0021-972X. DOI: 10.1210/jc.2010-1333.
- VILA, I. K.; BADIN, P.-M.; MARQUES, M. A.; MONBRUN, L.; LEFORT, C.; MIR, L.; LOUCHE, K.; BOURLIER, V.; ROUSSEL, B.; GUI, P.; GROBER, J.; ŠTICH, V.; ROSSMEISLOVÁ, L.; ZAKAROFF-GIRARD, A.; BOULOUMIÉ, A.; VIGUERIE, N.;

- MORO, C.; TAVERNIER, G. a D. LANGIN. Immune Cell Toll-like Receptor 4 Mediates the Development of Obesity- and Endotoxemia-Associated Adipose Tissue Fibrosis. *Cell Reports*. 2014, **7**(4), 1116-1129. ISSN 2211-1247. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.03.062
- VIRALLY-MONOD, M.; TIELMANS, D.; KEVORKIAN, J. P.; BOUHNİK, Y.; FLOURIE, B.; POROKHOV, B.; AJZENBERG, C.; WARNET, A. a P. J. GUILLAUSSÉAU. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes & Metabolism*. 1998, **24**(6), 530-536. ISSN 1262-3636.
- VISSER, J. T.; LAMMERS, K.; HOOGENDIJK, A.; BOER, M. W.; BRUGMAN, S.; BEJER-LIEFERS, S.; ZANDVOORT, A.; HARMSEN, H.; WELLING, G.; STELLAARD, F.; BOS, N. A.; FASANO, A. a J. ROZING. Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat. *Diabetologia*. 2010, **53**(12), 2621-2628. ISSN 0012-186X. DOI: 10.1007/s00125-010-1903-9.
- VIVES-PI, M.; SOMOZA, N.; FERNANDEZ-ALVAREZ, J.; VARGAS, F.; CARO, P.; ALBA, A.; GOMIS, R.; LABETA, M. O. a R. PUJOL-BORRELL. Evidence of expression of endotoxin receptors CD14, toll-like receptors TLR4 and TLR2 and associated molecule MD-2 and of sensitivity to endotoxin (LPS) in islet beta cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 2003, **133**(2), 208-218. ISSN 0009-9104.
- VREUGDENHIL, A. C.; WOLTERS, V. M.; ADRIAANSE, M. P.; VAN DEN NEUCKER, A. M.; VAN BIJNEN, A. A.; HOUWEN, R. a W. A. BUURMAN. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2011, **46**(12), 1435-1441. ISSN 0036-5521. DOI: 10.3109/00365521.2011.627447.
- VRIEZE, A.; VAN NOOD, E.; HOLLEMAN, F.; SALOJARVI, J.; KOOTTE, R. S.; BARTELSMAN, J. F.; DALLINGA-THIE, G. M.; ACKERMANS, M. T.; SERLIE, M. J.; OOZEER, R.; DERRIEN, M.; DRUESNE, A.; VAN HYLCKAMA VLIET, J. E.; BLOKS, V. W.; GROEN, A. K.; HEILIG, H. G.; ZOETENDAL, E. G.; STROES, E. S.; DE VOS, W. M.; HOEKSTRA, J. B. a M. NIEUWDORP. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012, **143**(4), 913-6.e7. ISSN 0016-5085. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- WALKER, M. M. a J. A. MURRAY. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology*. 2011, **59**(2), 166-179. ISSN 0309-0167. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03680.x.
- WALL, R.; ROSS, R. P.; SHANAHAN, F.; O'MAHONY, L.; O'MAHONY, C.; COAKLEY, M.; HART, O.; LAWLOR, P.; QUIGLEY, E. M.; KIELY, B.; FITZGERALD, G. F. a C. STANTON. Metabolic activity of the enteric microbiota influences the fatty acid composition of murine and porcine liver and adipose tissues. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, **89**(5), 1393-1401. ISSN 0002-9165. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27023.
- WANG, W.; UZZAU, S.; GOLDBLUM, S. E. a A. FASANO. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of Cell Science*. 2000, **113**(Pt 24), 4435-4440. ISSN 0021-9533.
- WANG, X.; JIA, S.; GEOFFREY, R.; ALEMZADEH, R.; GHOSH, S. a M. J. HESSNER. Identification of a molecular signature in human type 1 diabetes mellitus using serum and functional genomics. *Journal of Immunology*. 2008, **180**(3), 1929-1937. ISSN 0022-1767
- WATSON, A. J. a D. M. PRITCHARD. Lessons from genetically engineered animal models. VII. Apoptosis in intestinal epithelium: lessons from transgenic and knockout mice. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2000, **278**(1), G1-G5. ISSN 0193-1857.
- WATTS, T.; BERTI, I.; SAPONE, A.; GERARDUZZI, T.; NOT, T.; ZIELKE R. a A. FASANO. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005, **102**(8), 2916-2921. ISSN 0027-8424.
- WEN, L.; LEY, R. E.; VOLCHKOV, P. Y.; STRANGES, P. B.; AVANESYAN, L.; STONEBRAKER, A. C.; HU, C.; WONG, F. S.; SZOT, G. L.; BLUESTONE, J. A.; GORDON, J. I. a A. V. CHERVONSKY. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008, **455**(7216), 1109-1113. ISSN 0028-0836. DOI: 10.1038/nature07336.
- WEST, N. P.; PYNE, D. B.; PEAKE, J. M. a A. W. CRIPPS. Probiotics, immunity and exercise: a review. *Exercise Immunology Review*. 2009, **15**, 107-126. ISSN 1077-5552.
- WESTERHOLM-ORMIO, M.; VAARALA, O.; PIHKALA, P.; ILONEN, J. a E. SAVILAHTI. Immunologic activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003, **52**(9), 2287-2295. ISSN 0012-1797.
- WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R. a H. KING. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004, **27**(5), 1047-1053. ISSN 0149-5992.
- XU, R. Pathogenesis of diabetic cerebral vascular disease complication. *World Journal of Diabetes*. 2015, **6**(1), 54-66. ISSN 1948-9358. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.54.
- YAN, F. a D. B. POLK. Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2004, **20**(6), 565-571. ISSN 0267-1379.

- YEUNG, W. G.; RAWLINSON, W. D. a M. E. CRAIG. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011, **342**, d35. ISSN 0959-8138. DOI: 10.1136/bmj.d35.
- YILMAZ, Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009, **30**(11-12), 1103–1109. ISSN 0269-2813. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04148.x.
- YLIPAASTO, P.; KLINGEL, K.; LINDBERG, A. M.; OTONKOSKI, T.; KANDOLF, R.; HOVI, T. a M. ROIVAINEN. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia*. 2004, **47**(2), 225–239. ISSN 0012-186X.
- YLIPAASTO, P.; KUTLU, B.; RASILAINEN, S.; RASSCHAERT, J.; SALMELA, K.; TEERJOKI, H.; KORSGREN, O.; LAHESMAA, R.; HOVI, T.; EIZIRIK, D. L.; OTONKOSKI, T. a M. ROIVAINEN. Global profiling of coxsackievirus- and cytokine-induced gene expression in human pancreatic islets. *Diabetologia*. 2005, **48**(8), 1510–1522. ISSN 0012-186X.
- ZÁKOSTELSKÁ, Z.; KVERKA, M.; KLIMEŠOVÁ, K.; ROSSMANN, P.; MRÁZEK, J.; KOPEČNÝ, J.; HORNŮVÁ M.; ŠRUTKOVÁ, D.; HUDCOVIC, T.; RIDL, J. a H. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ. Lysate of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment. *PLoS One*. 2011, **6**(11), e27961. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0027961.
- ZHAO, J.; FROKJAER, J. B.; DREWES, A. M. a N. EJSKJAER. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2006, **12**(18), 2846–2857. ISSN 1948-9358.
- ZHOU, J.; MARTIN, R. J.; TULLEY, R. T.; RAGGIO, A. M.; MCCUTCHEON, K. L.; SHEN, L.; DANNA, S. C.; TRIPATHY, S.; HEGSTED, M. a M. J. KEENAN. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2008, **295**(5), E1160-E1166. ISSN 0193-1849. DOI: 10.1152/ajpendo.90637.2008.
- ZIEGLER, A.; SCHMID, S.; HUBER, D.; HUMMEL, M. a E. BONIFACIO. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. 2003, **290**(13), 1721–1728. ISSN 0098-7484.
- ZIPRIS, D. Innate immunity and its role in type 1 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2008, **15**(4), 326–331. ISSN 1752-296X. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283073a46.
- ZOETENDAL, E. G.; VAUGHAN, E. E. a W. M. DE VOS. A microbial world within us. *Molecular Microbiology*. 2006, **59**(6), 1639–1650. ISSN 0950-382X.

9. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

I. Publikace *in extenso*, které jsou podkladem dizertace

a) s IF

1. **HOFFMANOVÁ, I.**; SÁNCHEZ, D.; HÁBOVÁ, V.; ANDĚL, M.; TUČKOVÁ, L. a H. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ. Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2. *Physiological Research*. 2015, **64**(3). ISSN 0862-8408. **IF: 1.487/2013**. V tisku.
2. DRASTICH, P.; HONSOVÁ, E.; LODEREROVÁ, A.; JAREŠOVÁ, M.; PEKÁRIKOVÁ, A.; **HOFFMANOVÁ, I.**; TUČKOVÁ, L.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; ŠPIČÁK, J. a D. SÁNCHEZ. Celiac disease markers in patients with liver diseases: A single center large scale screening study. *World Journal of Gastroenterology*. 2012, **18**(43), 6255-6262. ISSN 1007-9327. DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6255. **IF: 2.547/2012**.
3. SÁNCHEZ, D.; CHAMPIER, G.; CUVILLIER, A.; COGNÉ, M.; PEKÁRIKOVÁ, A.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; **HOFFMANOVÁ, I.**; DRASTICH, P.; MOTHES, T. a L. TUČKOVÁ. Similarity of fine specificity of IgA Anti-gliadin antibodies between patients with celiac disease and humanized α 1KI mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011, **59**(7), 3092-3100. ISSN 0021-8561. DOI: 10.1021/jf1044519. **IF: 2.823/2011**.
4. SÁNCHEZ, D.; TUČKOVÁ, L.; BURKHARD, M.; PLICKA, J.; MOTHES, T.; **HOFFMANOVÁ, I.** a H. TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ. Specificity analysis of anti-gliadin mouse monoclonal antibodies used for detection of gliadin in food for gluten-free diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007, **55**(7), 2627-2632. ISSN 0021-8561. DOI: 10.1021/jf0630421. **IF: 2.532/2007**.

b) bez IF

1. **HOFFMANOVÁ, I.** a D. SÁNCHEZ. Neceliakální glutenová senzitivita. *Vnitřní lékařství*. 2015, **61**(3), 219-227. ISSN 0042-773X.
2. **HOFFMANOVÁ, I.**; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; SÁNCHEZ, D. a M. ANDĚL. Diabetes mellitus a porucha bariérové funkce tenkého střeva. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2013, **16**(3), 147-163. ISSN 1211-9326.
3. URBANOVÁ, J.; **HOFFMANOVÁ, I.** a M. ANDĚL. Manifestace diabetes mellitus 1. typu u 97leté pacientky. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2011, **14**(1), 22-24. ISSN 1211-9326.

II. Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

1. **HOFFMANOVÁ, I.**; SÁNCHEZ, D. a V. DŽUPA. Postižení kostí a kloubů při celiakii. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovaca*. 2015. ISSN 0001-5415. **IF: 0.415/2013**. V tisku.
2. **HOFFMANOVÁ, I.**; ANDĚL, M. a P. KRAML. Renal risk associated with sodium phosphate medication: safe in healthy individuals, potentially dangerous in others. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015. ISSN 1474-0338. **IF 2,735/2013**. V tisku.
3. PEKÁRIKOVÁ, A.; SÁNCHEZ, D.; PALOVÁ-JELÍNKOVÁ, L.; ŠIMŠOVÁ, M.; BENEŠ, Z.; **HOFFMANOVÁ, I.**; DRASTICH, P.; JANATKOVÁ, I.; MOTHES, T.; TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H. a L. TUČKOVÁ. Calreticulin is a B cell molecular target in some gastrointestinal malignancies. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010, **160**(2), 215-222. ISSN 0009-9104. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04085.x. **IF: 3.134/2010**.

b) bez IF

1. **HOFFMANOVÁ, I.** a M. ANDĚL. Osteoporóza a metabolické kostní změny u celiakie. *Vnitřní lékařství*. 2014, **60**(7-8), 601-606. ISSN 0042-773X.
2. **HOFFMANOVÁ, I.** a M. ANDĚL. Závažná rizika spojená s užíváním natrium-fosfátových projímadel. *Vnitřní lékařství*. 2013, **59**(12), 1111-1116. ISSN 0042-773X.
3. **HOFFMANOVÁ, I.**; HAVRDA, M.; JANOTOVÁ, D.; ŠRÁMEK, D. a M. KMENT. Akutní fosfátová nefropatie jako komplikace očisty střeva ke koloskopii. *Medicína pro praxi*. 2011, **8**(12), 548-551. ISSN 1214-8687.
4. **HOFFMANOVÁ, I.**; JANOTOVÁ, D.; HAVRDA, M.; ŠRÁMEK, D. a M. KMENT. Akutní fosfátová nefropatie po přípravě k vyšetření tlustého střeva natrium-fosfátovým projímadlem. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2008, **62**(5), 264-269. ISSN 1213-323X.
5. MÁLKOVÁ, J.; **HOFFMANOVÁ, I.**; KNOT, J. a J. VOTAVA. Neobvyklá komplikace po aortokoronárním bypassu: akutní cholestatická hepatitida a agranulocytoza indukovaná tiklopidinem a simvastatinem u pacienta s alergií na salicyláty. *Vnitřní lékařství*. 2005, **51**(11), 1303-1305. ISSN 0042-773X.
6. **HOFFMANOVÁ, I.** Současný stav bezpečkové diety a bezpečkových potravin. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2004, **7**(4), 217-218. ISSN 1211-9326.