

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

Imunopatogeneze celiakální sprue a její genetické
aspekty

Bakalářská práce

Klára Kuřátková

Vedoucí práce: Mgr. Dagmar Bystřická, Ph.D.

České Budějovice 2017

Kuřátková K., 2017: Imunopatogeneze celiakální sprue a její genetické aspekty. [Immunopathogenesis of celiac disease and its genetic aspects. Bc. Thesis, in Czech.] - 52 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

This bachelor thesis summarizes the findings of celiac sprue, which is a genetic autoimmune disorder that damages mucosa of the small intestine and is caused by intolerance to the gluten proteins. The clinical presentation of the disease is highly polymorphic and that is the reason why this disorder is usually overlooked among diagnosis as this one. However, coeliac disease is a severe disease in children and adults.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích, 17. 4. 2017

.....

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Dagmar Bystřické, Ph.D., která mi věnovala spoustu času, podělila se se mnou o mnoho užitečných rad a materiálních podkladů při vypracování mé bakalářské práce.

Také bych chtěla poděkovat mé rodině, která mě po dobu studia podporovala.

OBSAH

1	ÚVOD.....	1
2	ANATOMIE	2
2.1	Anatomie trávicí trubice.....	2
2.1.1	Činnost tenkého střeva.....	3
3	CELIAKÁLNÍ SPRUE	4
3.1	Definice nemoci.....	4
3.2	Etiopatogeneze celiakální sprue	4
3.2.1	Lepek a jeho bílkoviny.....	5
3.2.2	Senzitivní organismus.....	7
3.3	Alergie na lepek.....	7
3.4	Příznaky celiakální sprue	8
3.5	Formy celiakální sprue.....	8
3.6	Výskyt	11
3.7	Genetika celiakální sprue	12
3.7.1	Hlavní histokompatibilní komplex	12
3.7.2	HLA-DQ	14
3.8	Imunopatogeneze.....	16
3.8.1	T lymfocytární reaktivita	19
3.8.2	Enzym tkáňová transglutamináza (tTG).....	20
3.9	Diagnostika a screening	21
3.9.1	Cílený screening	23
3.9.2	Genetická vyšetření.....	23
3.9.3	Sérologické vyšetření.....	24
3.9.4	Enterobiopsie.....	25
3.9.5	Resorpční testy	25

3.10	Metodika pro diagnostiku celiakální sprue	25
3.10.1	ELISA	25
3.10.2	Nepřímá imunofluorescence	26
3.10.3	SSP-PCR a Real-time PCR	27
3.11	Léčba	28
3.11.1	Bezlepková dieta.....	28
3.11.2	Označení bezlepkových potravin.....	29
3.12	Komplikace	30
3.13	Přidružená onemocnění	31
3.13.1	Autoimunitní imunopatologické onemocnění	32
3.13.1.1	Dühringova dermatitida (dermatitis herpetiformis Dühring).....	33
3.13.1.2	Diabetes mellitus	33
3.13.1.3	Hashimotova thyreoiditida	36
3.13.1.4	Gravesova-Basedowova choroba	37
3.13.2	Malignity	37
3.13.2.1	S enteropatií asociovaný T lymfocytární lymfom (EATL).....	37
3.13.2.2	Refrakterní celiakální sprue	38
3.13.2.3	Adenokarcinom tenkého střeva	38
3.13.3	Infertilita.....	38
3.13.4	Neuropsychiatrické komplikace	38
3.13.5	Ulcerózní jejunoleitida.....	38
3.13.6	Hyposplenizmus	39
4	DISKUZE	40
5	ZÁVĚR.....	42
	SEZNAM ZDROJŮ A LITERATURY	43
	Seznam obrázků a tabulek:.....	51

1 ÚVOD

Celiakální sprue je permanentní autoimunitní onemocnění tenkého střeva, které je způsobeno intolerancí lepku. Onemocnění je podmíněno vždy genetickou predispozicí a výskytem lepku v potravě. Celiakální sprue se může projevit u dětí i dospělých, častěji se projevuje již v dětství. Klinické projevy se velmi liší, a proto toto onemocnění nebývá často rozpoznáno. Na diagnózu celiakální sprue se u dospělého jedince se myslí velice zřídka. Projevy celiakální sprue jsou zejména intestinální, ale mohou být i extraintestinální.

Oblast na chromosomu 6p21 nazvaná HLA-DQ představuje vrozený rizikový faktor, který se sám o sobě na dědičnosti onemocnění podílí zhruba ze 40 %. V odborné literatuře jsou popisovány i další chromosomální oblasti, které představují predisponující genetické faktory a mezi ně patří i tzv. non-HLA geny asociované se zvýšeným rizikem vzniku celiakální sprue. Díky popisu dalších genů, které se podílí na vzniku celiakální sprue, paralelně dochází také k zpřesnění diagnostiky a rozvoji nových genetických vyšetřovacích metod.

Diagnostika zahrnuje sérologické testy, kdy se stanovují protilátky proti tkáňové transglutamináze a proti endomysiu. V případě pozitivního výsledku sérologických testů se přistupuje k biopsii tenkého střeva, při kterém je patrná atrofie klků, vyhlazení řas a hyperplazie Lieberkühnových krypt.

Základem léčby je celoživotní bezlepková dieta, kdy se zcela vyloučí lepek (gluten) z potravy nemocného jedince. Ke zlepšení stavu pacienta dochází během několika měsíců po nasazení léčby.

2 ANATOMIE

2.1 Anatomie trávicí trubice

První částí trávicí trubice je **dutina ústní**. Slouží k příjmu potravy, kterou rozmělnují zuby. K dalšímu zpracování je důležitá sekrece slin. Největší slinnou žlázou je příušní žláza, která ústí do dutiny ústní v oblasti druhé stoličky. Podjazyková a podčelistní žláza ústí pod jazykem. Ve slinách je obsažen enzym alfa-amyláza, který napomáhá při štěpení škrobů. Dalšími funkcemi dutiny ústní je vnímání chuti, pomocí chuťových pohárků na jazyku a artikulace. ^{1,2}

Hltan je trubice, do které se otevírají další tři prostory: dutina nosní, dutina ústní a aditus laryngis. Hltan je tvořen příčně pruhovanou svalovinou. Volně navazuje na **jícen**, který leží v krčním úseku za průdušnicí. Jícen je trubice dlouhá asi 25 cm a slouží k rychlému transportu potravy do žaludku. Stěny jícnu na sebe těsně naléhají, ale při průchodu sousta (potravy) se může roztáhnout na dvojnásobný průměr. ¹

Žaludek navazuje na jícen, jako nápadně rozšířený úsek trávicí trubice, který funguje jako rezervoár potravy. ¹ Denně se tvoří 1,5-2 litry žaludeční šťávy, která obsahuje vodu, HCl, mucin, chymozin a enzym pepsin, štěpící bílkoviny. Díky peristaltickým pohybům se tvoří tzv. chymus (trávenina). Chymus prochází přes pylorický svěrač do tenkého střeva.

Tenké střevo navazuje na žaludek v podobě trubice o průměru 3-4 cm a délce 3-5 m. V tenkém střevě probíhá hlavní a poslední etapa enzymatického štěpení potravy na vstřebatelné komponenty působením enzymů pankreatu. Tenké střevo tvoří tři úseky: duodenum, jejunum a ileum. Duodenum je první a nejkratší úsek, podkovovitého tvaru, dlouhý 20-28 cm a přirostlý k zadní stěně břišní. Jejunum a ileum jsou volně pohyblivé části složené v četné kličky, které vyplňují většinu prostoru břicha pod játry, žaludkem a příčným tračníkem tlustého střeva. Oba jsou připojeny závěsem - *peritoneální duplikaturou* – k zadní stěně břišní. Jejunum je bohatší na cévní zásobení, je tedy růžovější a je asi o 3 cm širší než ileum. ^{1, 66}

Tlusté střevo začíná v pravé jámě kyčelní a je poslední částí trávicí trubice, která přijímá z tenkého střeva kašovité až tekuté obsah, z kterého byly v tenkém střevě vstřebány živiny. V tlustém střevě je z tohoto obsahu postupně vstřebávána voda a elektrolyty a obsah je formován ve stolici. Na tlusté střevo navazuje v malé pánvi konečník. Vyskytuje se před

křížovou kostí a ústí análním otvorem na povrch těla. Konečník má dva svěrače, vnitřní svěrač z hladkého svalstva a zevní z příčně pruhované svaloviny. Proto je defekace ovládána vůlí.^{1,3}

2.1.1 Činnost tenkého střeva

Tenké střevo je hlavním resorpčním orgánem. Funkcemi tenkého střeva jsou motilita, trávení, vstřebání živin a sekrece. Motilita je nezbytným předpokladem pro posun obsahu vhodným směrem. U tenkého střeva je obsah, který je promíchán s enzymy a posunut do tlustého střeva. Motilita je výsledkem činnosti hladké svaloviny, hormonů a nervů. Střevní motilitu ovlivňuje parasympatický nervový systém.²

Trávení (nebo také digesce) je proces, při kterém dochází ke štěpení živin enzymy slinných žláz, slinivky břišní, žaludeční sliznice a enterocytů.⁴

Pro tenké střevo je typické aktivní vstřebávání. Povrch epitelových buněk umožňuje buňkám sliznice příjem rozštěpených látek, které jdou do krevního či mízního oběhu.

Sekrece tenkého střeva spočívá ve vylučování střevní šťávy. Střevní šťáva je mírně zásaditá, obsahuje enzymy (amylázy, lipázy, peptidázy), vodu, bílkoviny, odloučené epitelie a buněčný sekret. Produkce střevní šťávy je řízena reflexně a denně se jí vytvoří až 3 litry.^{3,4}

3 CELIAKÁLNÍ SPRUE

3.1 Definice nemoci

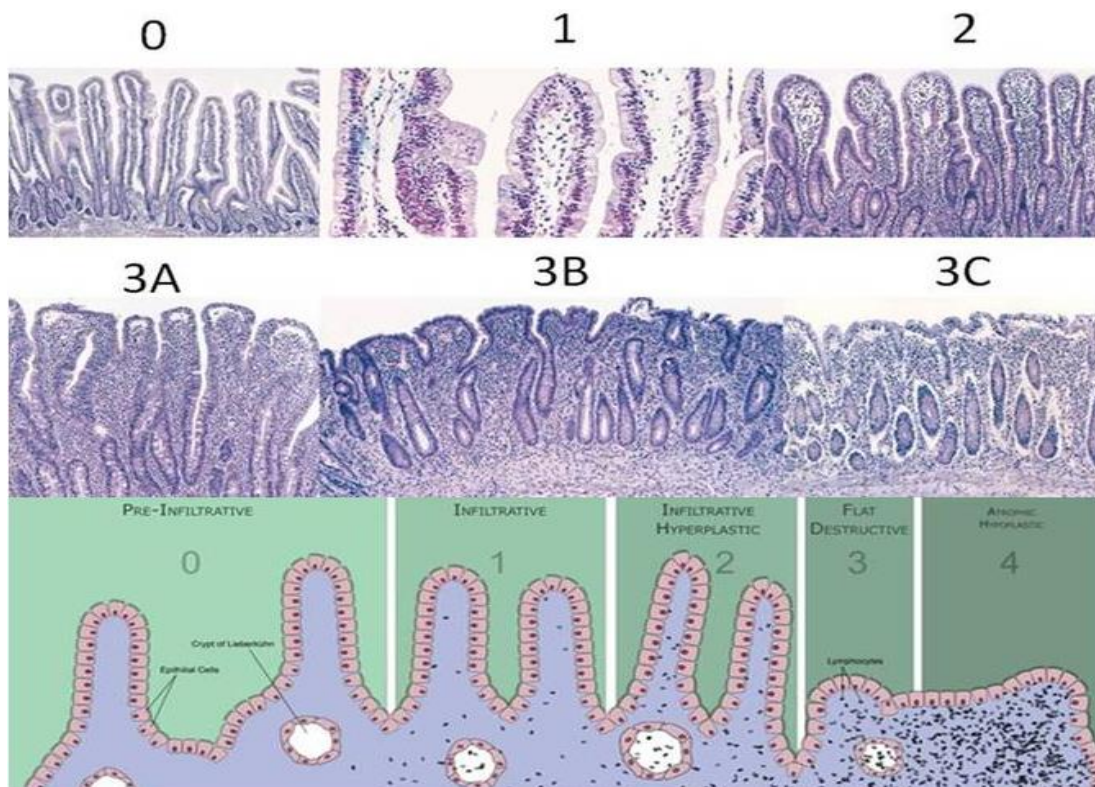
Synonyma: endemická nebo netropická sprue, glutenová enteropatie, choroba Gee-Herterova-Heubanerova ^{8, 64}

Celiakální sprue je závažné geneticky podmíněné onemocnění tenkého střeva vyskytující se u dětí i dospělých, které může být asociováno s dalšími autoimunitními imunopatologickými onemocněními až malignitou. ^{39, 41}

Onemocnění je charakterizované vznikem autoprotilátek u geneticky predisponovaných jedinců, které je indukováno přítomností glutenu (lepku) v potravě, tj. směsí bílkovin obsažené v obilných zrnech pšenice, ječmene, žita a řady odrůd ovsa. Agresivně se chová pouze část této směsi složená z přibližně 50 % lepku. Jedná se o bílkovinu u pšenice nazývanou gliadin, u ječmene hordein, sekalín u žita a avenin u ovsa. ^{5,8,9} Působením lepku dochází k tvorbě protilátek proti buňkám sliznice a následnému rozvoji autoimunitního zánětu sliznice tenkého střeva, který vede k destrukci slizničních klků a mikrokĺků. Následkem toho se povrch tenkého střeva zmenšuje, a tím se snižuje jeho schopnost trávení a vstřebávání živin. ^{9, 10, 45}

3.2 Etiopatogeneze celiakální sprue

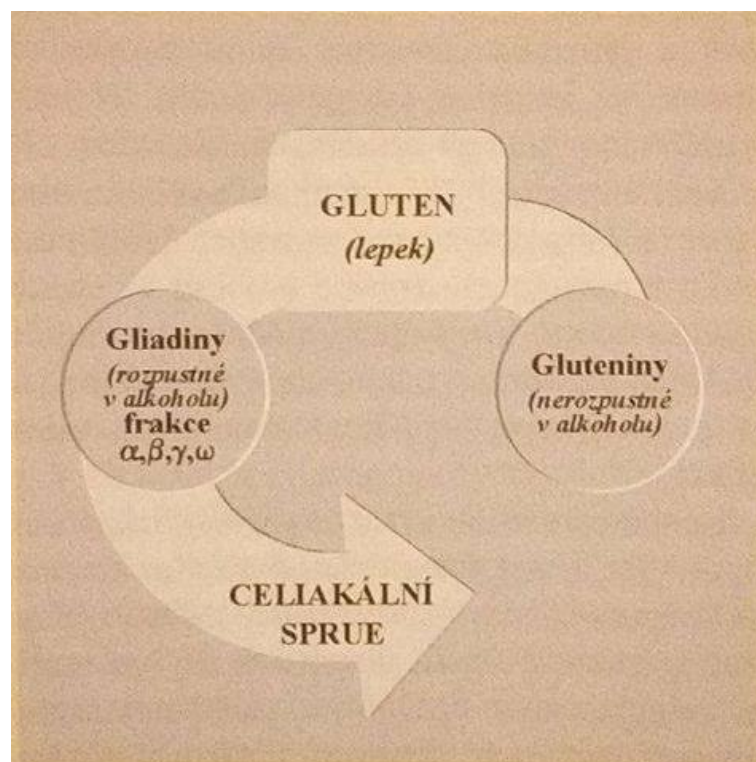
Základním patogenetickým mechanismem je toxický vliv lepku (glutenu), respektive jeho frakce, α -gliadinu, na senzitivní organismus. ⁴⁰ Tato bílkovina je obsažena v obilí. Působení glutenu je spojeno s imunologickými ději. Bílkovina α -gliadin se váže na povrch enterocytů na antigeny HLA-systému. Tento komplexní antigen je na počátku onemocnění imunologicky rozeznán a indukuje tvorbu sérových protilátek, které pak působí cytotoxicky na sliznici a vyvolávají zánětlivý proces. ^{4,6,8} Zánětlivé procesy se opakují a způsobují rychlé odumírání epitelových buněk. Nové buňky se vytváří pomaleji, a proto se klky časem zplošťují a zmenšují. Vyhlazením klků se zmenšuje plocha střevní sliznice a zhoršuje se tím vstřebávání živin.



Obr. 1: Změny sliznice tenkého střeva. (Převzato) ⁷⁴

3.2.1 Lepek a jeho bílkoviny

Lepek neboli gluten, je nestravitelný bílkovinný komplex v obilném zrně. Gluten se skládá z prolaminů nebo také gliadinů, které jsou rozpustné v alkoholu. V alkoholu nerozpustné proteiny jsou gluteniny. Ty v imunopatogenezi nesehrávají důležitou roli, tato role je přikládána gliadinům.



Obr. 2: Bílkoviny obilných zrn. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejssek a Kopecký, 2004)

Na základě molekulové hmotnosti gliadinů, která se pohybuje mezi 18 000 – 75 000, je možné gliadiny rozdělit na α , β , γ a ω . Jednotlivé frakce získáme štěpením gliadinů proteolytickými enzymy. Mezi frakcemi převládá α -gliadin s molekulovou hmotností zhruba 18 000. Dalším štěpením α -gliadinu vzniká peptid b₃₁₄₂, který je sám schopen vyvolat změny střevní sliznice typické pro celiakální sprue. Pro tento „toxický gliadin“ je charakteristická přítomnost aminokyselinových sekvencí bohatých na glutamin a prolin. Zastoupení glutaminu je u gliadinů obsažených v pšenici, ječmenu, žitě a také ovsu více než 30 %. Obsah prolinu je vyšší než 15 %.^{10,18, 40, 107}

OBILNINA	PROLAMINY	OBSAH AK	TOXICITA
PŠENICE	α -gliadin	36 % Gln, 17-23 % Pro	+++
JEČMEN	hordeiny	36 % Gln, 17-23 % Pro	++
ŽITO	sekaliny	36 % Gln, 17-23 % Pro	++
OVES	aveniny	↑ Gln ↓ Pro	+
KKUKUŘICE	zeiny	↓ Gln ↑ Ala, Leu	-
PROSO	?	↓ Gln ↑ Ala, Leu	-
RÝŽE	?	↓ Gln ↑ Ala, Leu	-

Gln - glutamin, Pro - prolin, Ala - alanin, Leu - leucin

Tab. I: Obsah glutaminu α -prolinu v prolaminech různých obilovin. (Převzato; Krejssek a Kopecký, 2004)

Mezi cytotoxické účinky gliadinu patří aglutinační reaktivita, snížení obsahu F-aktinu, inhibice buněčného růstu, indukce apoptózy, porucha integrity těsných spojení a změny rovnováhy redox systému.

Pšeničný gliadin, který je rozpustný v alkoholu, se okamžitě váže na buňky tenkého střeva. Jelikož gliadin vyvolává tvorbu faktoru, který narušuje pevná buněčná spojení, poškozují se sliznice. Přes poškozenou sliznici tenkého střeva může gliadin vstupovat do organismu ve velkém množství.²²

3.2.2 Senzitivní organismus

Značnou roli při zrodu celiakální sprue hraje dědičnost. Specifické alely HLA-DQ2 a HLA-DQ8 lokalizované na chromozomu 6p21 jsou pravidelně nacházeny u pacientů s diagnostikovanou celiakální sprue. K propuknutí onemocnění stačí výskyt jedné z těchto variant.

Přijímaný gluten je trávicími enzymy rozštěpen na jednotlivé bílkovinné řetězce. Tyto bílkovinné řetězce se ve střevě lidského organismu nedokáží zcela rozložit. Neúplně rozložené gliadinové fragmenty a peptidy jsou zachytávány buňkami epitelu tenkého střeva – enterocyty, kde se dostávají do kontaktu s enzymem tkáňovou transglutaminátou (tTG). Imunitní systém senzitivního predisponovaného organismu identifikuje peptidy glutenu jako „cizí“ a spouští imunogenní reakci.^{18, 40, 42}

3.3 Alergie na lepek

Reakce imunitního systému na peptidy glutenu je rozmanitá a tomu odpovídají nejen příznaky, ale diagnostikované choroby. Celiakální sprue i alergie na lepek jsou zprostředkovaná systémem specifické imunity s aktivací T buněk ve sliznici střeva.⁴²

Alergie na lepek je nepříznivá imunologická reakce na bílkoviny obilovin. Netvoří se autoprotilátky proti enterocytům, ani se nepoškozuje sliznice střeva. Hlavní úlohu v imunopatogenezi alergie mají IgE imunoglobuliny. IgE imunoglobuliny reagují s opakovanými sekvencemi glutaminu a prolinu, které se vytvořily štěpením lepku. Vazba mezi sekvencemi a IgE vede k uvolňování chemických mediátorů (histaminu z bazofilů a žírných buněk). První symptomy po setkání s antigenem se objevují v průběhu několika minut až hodin a odlišují se mírou expozice lepku a základním imunologickým mechanismem. Symptomy mohou být rozmanité, od kožních přes trávicí až po dechové. Do

symptomů patří svědění v ústech a krku, bolest žaludku, nadýmání, průjem, zvracení, ale i rýma, dušnost, anafylaxe. Kožními projevy může být kopřivka a ekzém.^{10, 15, 42, 53}

Velmi závažnou formou potravinové alergie je anafylaxe vyvolaná fyzickou aktivitou (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis), která je vyvolána gliadiny frakce ω -5. Klíčovými alergeny jsou 4 heptapeptidy s glutaminem v poloze 1, 5, 6, 7 a prolinem v poloze 4, ty jsou kritické pro vazbu na IgE. Odlišné frakce gliadinu nebo jiné bílkoviny pšenice způsobují další formy alergie jako je atopická dermatitida, kopřivka anebo anafylaktická reakce.^{42, 43}

Objevují se i profesionální infekce, astma pekařů a rinitida, způsobené vdechováním obilného prachu a mouky. Nejvýznamnějšími alergeny u této afekce jsou inhibitory α -amylázy, dále peroxidáza, aglutinin a nespecifické transportní proteiny lipidů.⁴²

3.4 Příznaky celiakální sprue

Příznaky onemocnění se dají rozdělit na příznaky dětí a dospělých a příznaky typické a netypické.¹³

TYPICKÉ PŘÍZNAKY	
DĚTI	DOSPĚLÍ
Objemné mastné průjmy	Hubnutí
Neprospívání	Únava
Pomalý růst	Anémie
Velké břicho	Bolesti břicha
Nadýmání	Nevolnost
Podrážděnost	Svalové stahy a křeče

Tab. II: Typické příznaky dětí a dospělých.^{13, 15, 53}

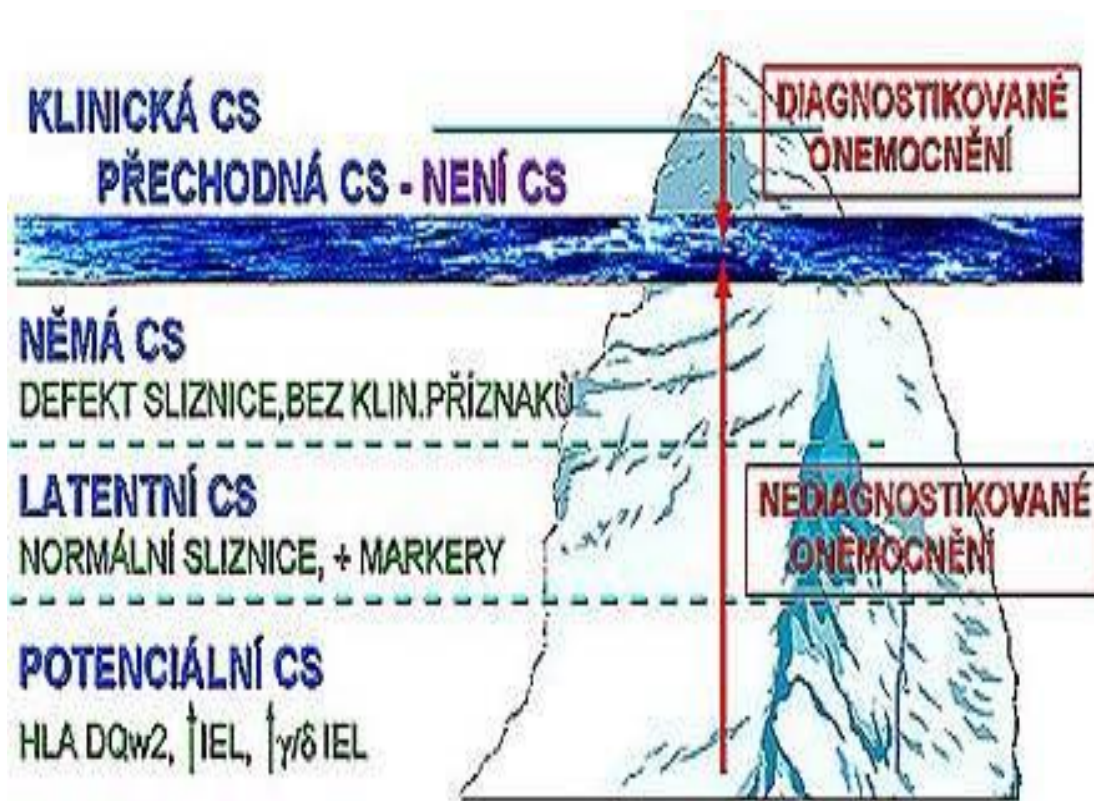
Netypickými příznaky může být zácpa, svalové a kosterní poruchy, migréna, deprese, gynekologické problémy (nepravidelná menstruace, neplodnost), defekty zubní skloviny a afty a kožní problémy (atopický ekzém, otoky nebo pigmentace).^{13, 15}

3.5 Formy celiakální sprue

Počet pacientů s diagnózou celiakální sprue se zvyšuje. Jelikož klinické projevy jsou velice rozmanité, také závisí na rozsahu střevního poškození a na věku nemocného, je celiakální sprue diagnostikovaná špatně a často pozdě. V současnosti rozeznáváme pět forem celiakie,

které se liší anamnézou, charakterem a intenzitou obtíží i histopatologickým nálezem střevní sliznice.^{4, 7, 52}

Jako schéma se užívá se model ledovce:



Obr. 3: Ledovcový model projevů celiakie. (Převzato)¹¹

Potencionální forma

Projevuje se s i bez příznaků s negativním histologickým nálezem. Protilátky jsou přítomny. Další známkou nemoci je zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (gama/delta lymfocyty) v enterobiopsii.^{4, 12, 73}

Latentní forma

U latentní formy jsou sérologické markery pozitivní a zvýšení počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Imunohistochemická i histologická vyšetření jsou negativní. Tato forma se objevuje u zaléčených pacientů, u kterých byly dříve přítomny klasické příznaky, ale přesto se doporučuje dodržování bezlepkové diety.^{9, 10}

Silentní (němá) forma

Silentní forma často uniká pozornosti, protože příznaky celiakální sprue jsou minimální nebo zcela chybí. Sliznice střeva je poškozena a sérologie je pozitivní. Běžně se silentní forma nachází při screeningu rizikových skupin (u příbuzných pacientů s celiakální sprue). Tato forma je často spojena s poruchami chování – podrážděnost, sklony k depresi a u dětí špatné prospívání ve škole. Objevuje se i zhoršení fyzické kondice a snížení hustoty kostí. Pokud není silentní forma rozpoznána, dochází ke vzniku komplikací.^{9, 10, 13, 73}

Atypická forma

Atypická forma se projevuje převážně mimo zažívací trakt. Téměř 50 % nově diagnostikovaných pacientů nevykazuje charakteristické gastrointestinální příznaky. V krvi jsou přítomny protilátky a střevní nález je také pozitivní. Výskyt této formy dosahuje 60 %.

Nejčastějšími atypickými symptomy jsou dermatitis herpetiformis Dühring, anémie z nedostatku železa a defekty zubní skloviny. Dále se může vyskytovat metabolická osteopenie, epilepsie, únavový syndrom, deprese i neplodnost.^{9, 12, 14, 73}

Klasická forma

Klasická nebo také symptomatická forma se obvykle projevuje mezi 6. a 18. měsícem života po zavedení potravin obsahujících gluten do stravy. Tato forma je charakterizována chronickými průjmy, úbytkem svalové hmoty, anorexií a celkovým neprospíváním. U dětí je typický opožděný růst, úbytek hmotnosti, nechutenství, objemné stolice a nedostatek vitamínů a minerálů (především železo a vápník). Dospělí trpí průjmy, objemnými stolicemi s příměsí tuku, křečovými bolestmi břicha a ztrátou hmotnosti. Tato forma se vyskytuje ve více jak 25 % případů.

Pro klasickou formu je typická přítomnost protilátek proti tkáňové transglutamináze a endomysiu. Laboratorní nález ukazuje anémii z deficitu železa, sníženou hladinu vápníku a albuminu. Na sliznici tenkého střeva se objevují typické histologické změny, jako je atrofie střevních klků a krypt.^{7, 9, 12, 14, 73}

FORMA ONEMOCNĚNÍ	KLINICKÉ PŘÍZNAKY	HISTOLOGICKÝ NÁLEZ	SÉROLOGIE
Klasická forma	malabsorpční syndrom	sub- až totální atrofie sliznice	protilátky +
Latentní forma	asymptomatická; aktivace zátěží	mírné histologické změny	protilátky +
Potenciální forma	příznaky mohou chybět	zmnožení lymfocytů	protilátky +
Subklinická forma	atypické symptomy	pozitivní	protilátky +
Silentní forma	asymptomatická, rodinná anamnéza +	pozitivní	protilátky +

Tab. III: Shrnutí klinických forem celiakální sprue. (Převzato; Klener, 2006)

3.6 Výskyt

Celiakie není běžně sledovaná diagnóza, a tak se přesné počty dají jen kvalifikovaně odhadovat. Onemocnění se vyskytuje celosvětově, s výraznými geografickými rozdíly a poměrem postižení u ženského a mužského pohlaví v poměru 2:1. V České republice je prevalence 1:200-1:250, to znamená kolem, že v Čechách žije 40-50 tisíc pacientů s celiakií. Diagnostikováno je však pouze cca 10-15 % z nich. ^{4,9,10,15}

Do roku 1990 bylo onemocnění celiakální sprue považováno v rozvojovém světě za neobvyklé, ale po zavedení screeningových sérologických testů se zvýšil počet diagnostikovaných případů a tím se zvýšil i výskyt celiakální sprue. Data získaná v rozvojových zemích naznačují výskyt celiakální sprue okolo 1 % populace, přičemž prevalence celiakální sprue je nejvyšší v Západní Sahaře (Afrika), kde dosahuje 5,6 %. Také na Středním Východě je popisována vysoká prevalence, protože zde poprvé došlo k domestikaci a pěstování pšenice. Dále je vysoká prevalence v Mexiku, která se pohybuje okolo 1,5-3,5 % a v severských zemích (Finsko, Švédsko), kde je 2-3 %. V Indii se pak pohybuje kolem 1,5 % a v Evropě, Severní Americe a Jižní Americe se počet postižených pohybuje okolo 1 %. ^{94, 98-103}

Celiakální sprue je geneticky podmíněné onemocnění. U přímých příbuzných (rodiče, sourozenci a děti) dosahuje výskyt celiakie od 8-18 % až po 70 % u jednovaječných dvojčat.

3.7 Genetika celiakální sprue

Celiakie je dědičné autoimunitní onemocnění, které se dědí autosomálně dominantně s neúplnou penetrací. Na vzniku celiakie se podílí řada změn genomu. Hlavním genetickým rizikovým faktorem je přítomnost specifických alel HLA-DQ2 a HLA-DQ8 označovaných jako CELIAC1. Ty jsou lokalizovány na chromozómu 6p21 a kódovány genovými variantami HLA-DQA1*05-DQB1*02 (HLA-DQ2) nebo HLA-DQA1*03-DQB1*0302 (HLA-DQ8). Jedná se o alely kódující tzv. HLA antigeny II. třídy. Rizikové alely jsou zastoupeny asi ve 35-30 % populace, avšak pouze u 3-5 % nositelů těchto alel, se vyvine celiakie. K rozvoji celiakie je kromě genetické predispozice nutná i konzumace lepku.^{9,12,75}

Molekuly HLA se sami podílí na dědičnosti onemocnění zhruba ze 40 %, což znamená, že se na onemocnění musí podílet i další geny. Dalšími predisponujícími genetickými faktory jsou chromozomální oblasti 5q31-33 (CELIAC2), 2q33 (CELIAC3) a 19p13.1 (CELIAC4). V průběhu posledních let Celogenomové asociační studie (GWAS) identifikovali mnoho non-HLA genů asociovaných se zvýšeným rizikem vzniku celiakální sprue. Jedná se o non-HLA geny kódující cytokiny, chemokiny a jejich receptory, T- a B-buněčné aktivátory nebo buněčné adhezivní molekuly. Non-HLA geny přispívají k rozvoji celiakální sprue spíše minoritně, a to asi jen z 15 %. Proto se při stanovování genetických rizik celiakální sprue jejich vliv nebere v úvahu.^{62,75}

3.7.1 Hlavní histokompatibilní komplex

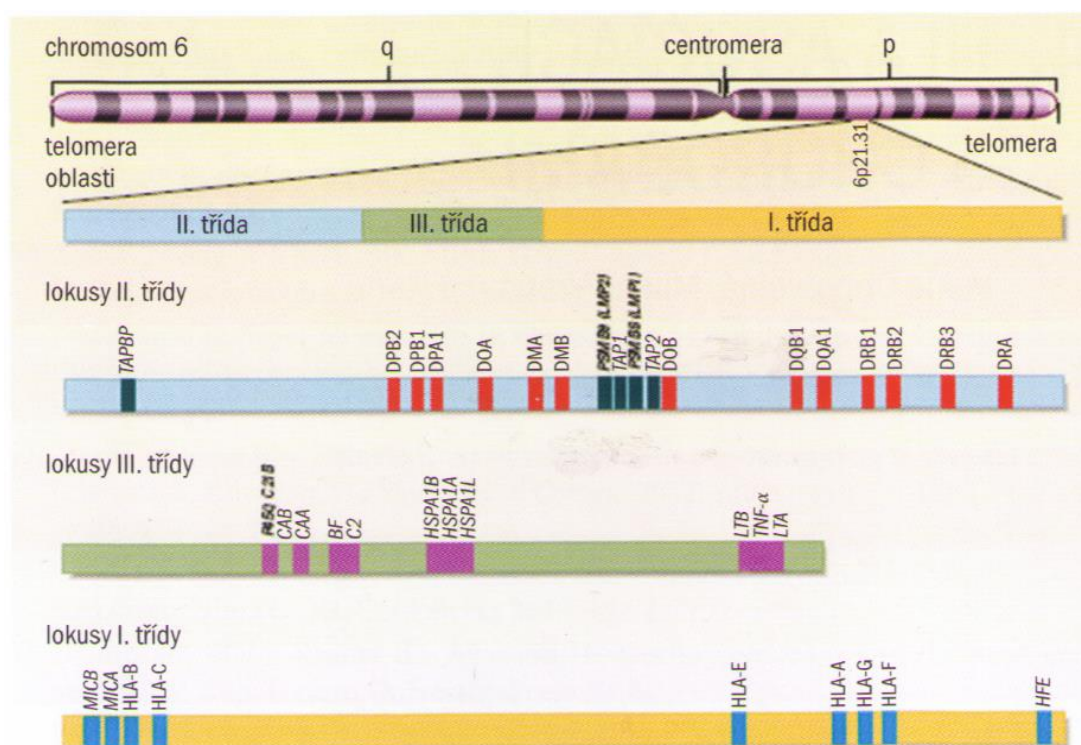
Jde o genetický systém, který je primárně zodpovědný za rozeznávání „vlastního a cizího“. U člověka je hlavní histokompatibilní komplex HLA reprezentován rozsáhlým systémem genů, které vymezují povrchové molekuly umístěné v plazmatické membráně buněk. Molekuly HLA ve své struktuře nesou vazebná místa pro vazbu antigenních peptidů, vznikajících z exogenních nebo endogenních cizorodých částic. Genové produkty HLA systému dělíme na molekulové produkty I., II. a III. třídy. Z pohledu populační genetiky je HLA systém vysoce polymorfní.^{17,18,23,78}

Dědičnost HLA systému se řídí mendelovskými principy. V rámci chromozómu jsou HLA alely těsně vázány, proto se celá genetická oblast HLA přenáší jako haplotyp. Geny pro HLA I. a II. třídy jsou kodominantní.⁵⁴

Molekuly **I. třídy** jsou transmembránové glykoproteiny I. typu. Najdeme je na všech jaderných buňkách a nejaderných trombocytech, jsou důležité pro rozpoznání buněk. Tento heterodimer má membránově vázaný α řetězec, který je spojený s řetězcem β . Řetězec β není zakotven v cytoplazmatické membráně a je tvořen β_2 -mikroglobulinem. Exprese molekul HLA I. třídy je podřízena změnám řízeným cytokiny. Mezi molekuly I. třídy patří HLA-A, B, C, což jsou klasické transplantační antigeny.

Molekuly **II. třídy** jsou imunoglobuliny, které najdeme na povrchu B lymfocytů, dendritických buněk, buněk mono-makrofágového původu a buněk prezentujících antigen (APC), které následně předkládají zpracovaný antigen T-lymfocytům. Funkcí molekul HLA II. třídy je prezentovat exogenní peptidy pomocným CD4+ T lymfocytům. Molekuly II. třídy jsou heterodimery složené z řetězce α a řetězce β . Oba řetězce jsou transmembránové glykoproteiny I. typu.

V molekulách **III. třídy** jsou uloženy lokusy kódující složky komplementu C2 a C4 a TNF, které jsou nezbytné pro imunitní odpověď. Oblast HLA III. třídy leží mezi oblastmi HLA I. a HLA II. třídy. ^{18, 25, 54}



Obr. 4: Lokalizace a organizace HLA komplexu na chromosomu 6. (Převzat obrázek i popis; Klein et al., 2000)

HLA systém je spojen s mnoha chorobami, nejen s celiakální sprue. První asociace byla zaznamenána již roku 1960 u ankylozující spondylitidy a HLA-B27 pozitivitou. V dalších letech se spektrum asociací rozšiřovalo v souvislosti s hematologickými malignitami i rozvojem autoimunitních chorob, jako jsou revmatoidní artritida (RA), inzulin-dependentní *diabetes mellitus*, narkolepsie a celiakální sprue.

Je nutné rozlišovat mezi HLA-asociovaným rizikem získaných onemocnění a HLA spojenou senzitivitou k progresi patologického procesu. V současnosti je dokázán velký význam spojení chorob s HLA antigeny II. třídy. Toto souvisí i s poznatkem, že spouštěčem těchto onemocnění může být často exogenní patogen.⁵⁴

3.7.2 HLA-DQ

Jedná se o buněčný povrchový receptor APC (antigen prezentující buňky), heterodimer složený z α a β řetězců, řadící se do MHC II. třídy. Oba řetězce jsou kódovány dvěma lokusy – HLA-DQA1 a HLA-DQB1, které se nachází blízko sebe na chromozomu 6p21.3. Oba lokusy kódují mnoho typů alel. Každý člověk vytváří převážně dvě varianty α řetězců a dvě varianty β řetězců. Výsledkem jsou čtyři izoformy DQ řetězců, ale dvě z nich jsou majoritní. Jejich imunitní funkcí je rozpoznání a prezentace antigenu na DQ molekulách. Nalezneme je na povrchu APC a CD4+ Th-buněk.

Na základě recentních výzkumů je potvrzena těsná genetická vazba celiakie a výskytem HLA-DQ2 a HLA-DQ8.

HLA-DQ2 je sérotypová skupina HLA-DQ systému. Sérotyp receptorů HLA-DQ2 je dán antigenním místem tvořeným různými typy β řetězců. β řetězec je kódován lokusem HLA-DQB1 a alelami HLA-DQB1*02. β řetězce se kombinují s řetězci α , kódovanými lokusem HLA-DQA1 a alelami HLA-DQA1*05. Sérotyp HLA-DQ2 má klíčovou roli pro celiakii, prezentuje lepek peptidům na CD4+ buňkách v lamina propria střeva. Podle kombinací řetězců α a β v HLA-DQ2 receptoru odlišujeme různé fenotypové haplotypy.^{17, 19, 20, 21}

Zhruba u 90 % pacientů s celiakální sprue se nachází HLA-DQ2 heterodimer, označovaný jako DQ2.5, který je kódován alelami DQA1*05 a DQB1*02. Alely mohou být přítomny na stejném chromozómu, jedná se o tzv. cis konfiguraci nebo odděleně na dvou homologních chromozomech nazývané trans konfigurace. Obecně jsou DQA1*05 a DQB1*02 přítomny v cis konfiguraci jako DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 haplotyp a v konfiguraci

trans jako DRB1*11/12-DQA1*05:05-DQB1*03:01; DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:02 haplotyp. Publikované studie potvrdily, že přítomnost DQB1*02 v homozygotním stavu je často spojena se zvýšeným rizikem vzniku celiakální sprue a jejími agresivními formami. Je prokázáno vyšší riziko rozvoje celiakální sprue u homozygotních jedinců pro HLA-DQ2.5, než u jedinců heterozygotních. ⁶²

HLA-DQ8 je heterodimer kódovaný alelami DQA1*03 a DQB1*0302. HLA-DQ8 je asociován s výskytem Dühringovy herpetiformní dermatitidy a souvisí s vysokým rizikem vzniku *diabetes mellitus* I. typu. ²⁶

Pacienti, kteří jsou DQ2.5 negativní, nesou DQ8 heterodimer, který je kódován alelou DQB1*03:02, často v kombinaci s DQA1*03 v konfiguraci cis (DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02). Heterodimer DQ8 se vyskytuje u 5-10 % pacientů s celiakální sprue. ⁶²



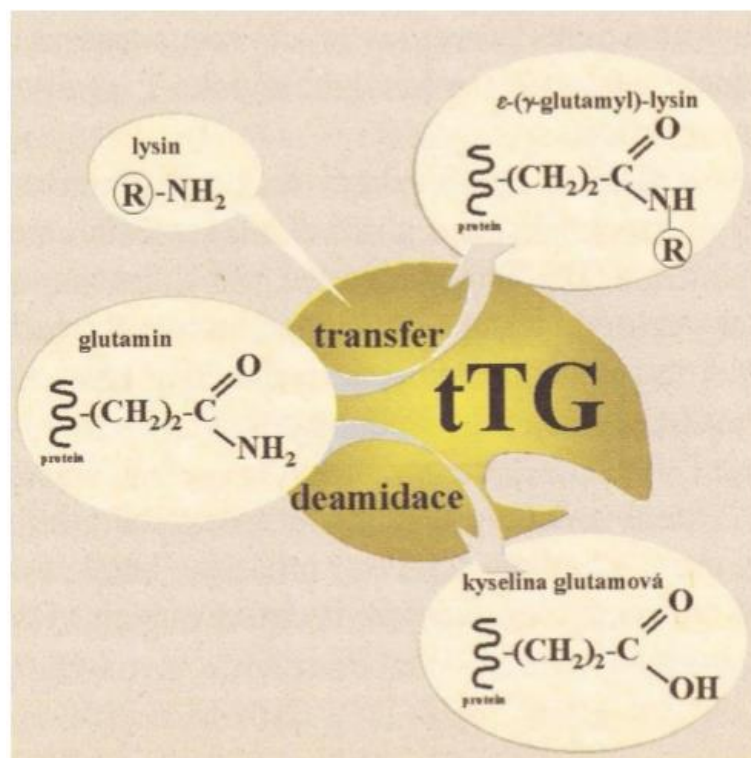
Obr. 5: S celiakií asociované rizikové DQ heterodimery kódované různými kombinacemi alel DQA1 a DQB1. (Převzat obrázek i jeho popis; Megiorni et al., 2012)

ALELY HLA	RIZIKO
DQ2.5 a DQ8	velmi vysoké
DQ2.5 (homozygot pro DQB1*02)	velmi vysoké
DQ8	vysoké
DQ2.5 (heterozygot pro DQB1*02)	vysoké
DQ2.x (homozygot pro DQB1*02)	vysoké
DQ2.x (heterozygot pro DQB1*02)	nízké
DQ2.2	nízké
DQX.5	velmi nízké
DQX.x	velmi nízké
DQ7	velmi nízké
DQ4	velmi nízké

Tab. IV: Přítomnost a kombinace rizikových alel. (Megiorni et al., 2009; Berndtson, 2010)

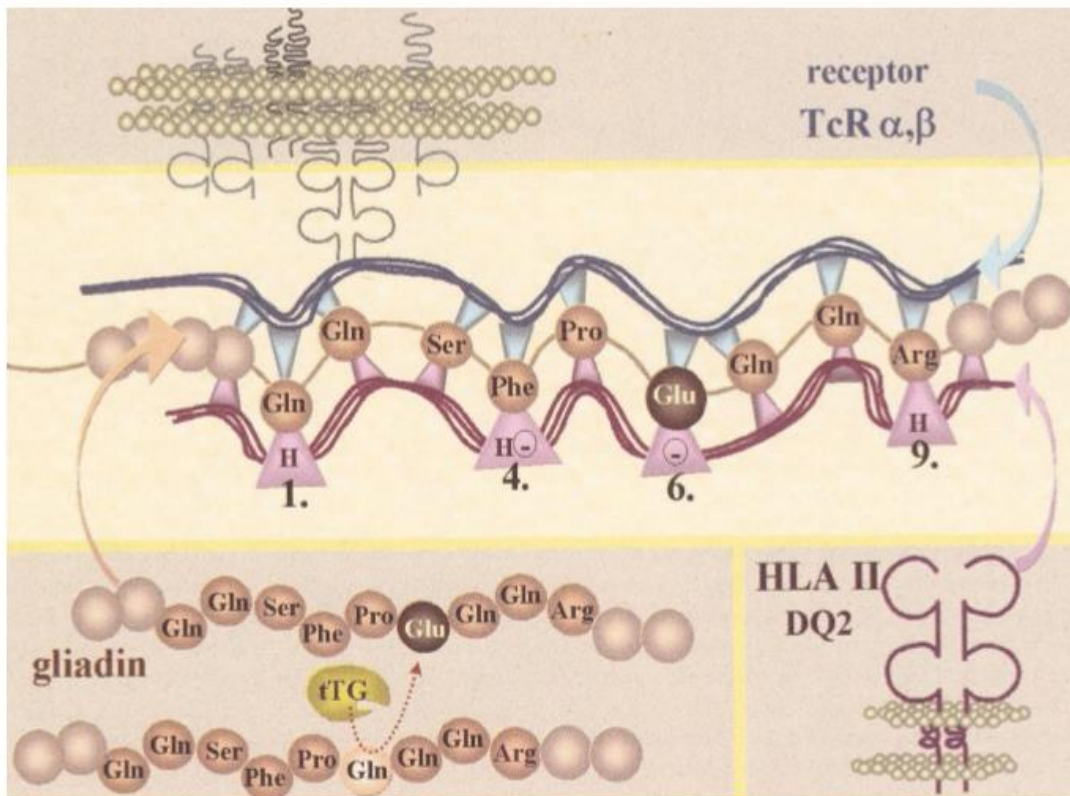
3.8 Imunopatogeneze

V imunopatogenezi celiakální sprue hraje genetická predispozice velmi významnou roli. Celiakie je u většiny pacientů sdružována s haplotypy HLA-DQ2 (kódovaná DQA1*0501/DQB1*02) a u menší části s HLA-DQ8 (kódovaná DQA1*0301/DQB1*0302). Polymorfní část HLA-DQ2, která je odpovědná za vazbu antigenních peptidů, vymezuje preferenční schopnost vázat aminokyseliny s negativním nábojem (asparagin a kyselina glutamová) na kotevních pozicích. Nativní gliadiny vykazují nízkou koncentraci negativně nabitých aminokyselinových zbytků. Ovšem jsou značně bohaté na obsah glutaminu, který se velmi snadno přetvoří deamidací na kyselinu glutamovou. Nativní gliadin je deamidací přeměněn do imunoreaktivních peptidů pomocí aktivity enzymu tkáňové transglutaminázy (tTG).¹⁸



Obr. 6: Mechanismus reakcí katalyzovaných tkáňovou transglutaminázou. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)

Peptidy jsou po přeměně prezentovány v kontextu molekul HLA-DQ2 a HLA-DQ8 autoreaktivním T lymfocytům. Vysoký obsah glutaminu a prolinu v gliadinu je pro tTG vysoce afinitním substrátem. Tvorba komplexů gliadin-gliadin, gliadin-tTG zahájí imunitní odpověď a tvorbu protilátek. Deamidovaný gliadin je více afinní pro molekuly HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Na polymorfni části heterodimeru HLA-DQ2 a HLA-DQ8 se vyskytuje vazebné místo pro antigen, které má specifické aminokyselinové složení a přednostně váže aminokyseliny s negativním nábojem. Na molekule HLA-DQ2 je vazebné místo tvořeno devíti aminokyselinovými zbytky. Antigenní peptidy se váží na aminokyselinu na šesté pozici, jelikož je schopna poutat kyselinu glutamovou, která je negativně nabitá a nachází se v peptidu deamidovaného gliadinu. ¹⁸



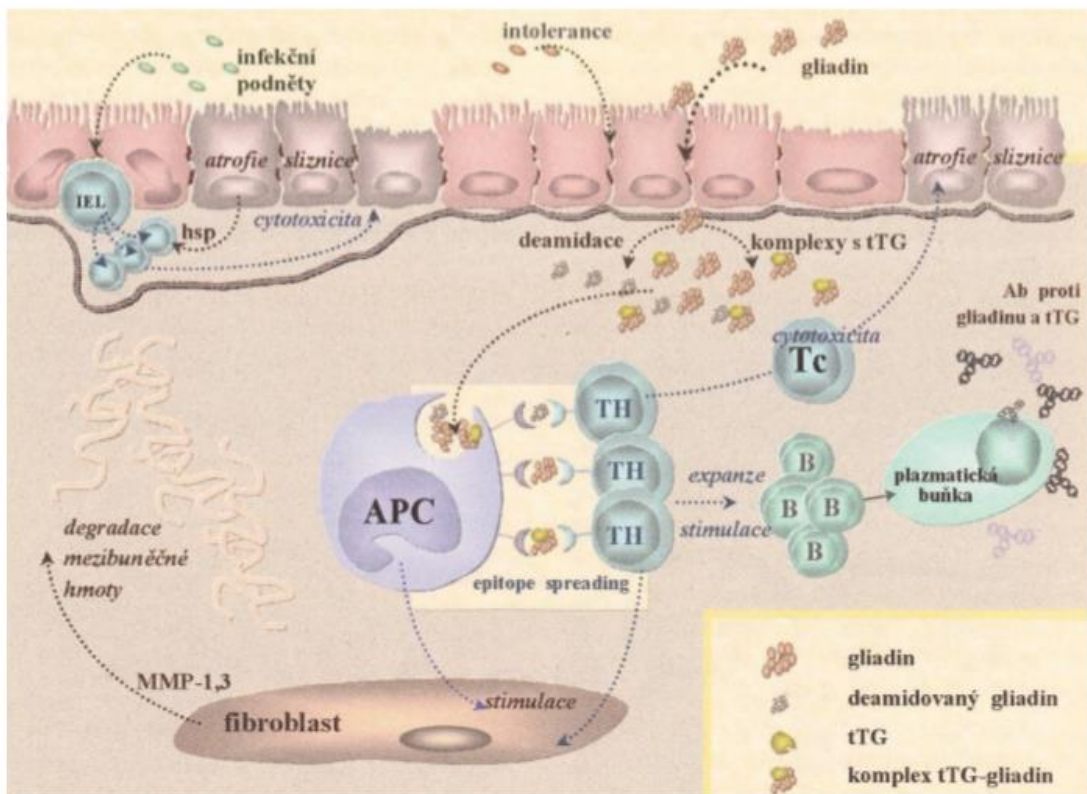
Obr. 7: Struktura vazebného miesta na molekule HLA-DQ2 a vazba imunogénneho peptidu. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)

U geneticky predisponovaných jedinců jsou antigenní fragmenty gliadinu účinně prezentovány T lymfocytárnímu systému a rozvíjí se imunopatologická T lymfocytární reaktivita.¹⁸

3.8.1 T lymfocytární reaktivita

Specifická T lymfocytární reaktivita se rozvíjí i proti nativním formám gliadinů a komplexům mezi tTG a gliadinem. Tento proces jde interpretovat jako proces intermolekulového rozšiřování terčů imunopatologické reaktivity. Ve sliznici střeva řídí imunopatologický zánět aktivované T lymfocyty. Typickým znakem je aktivita TH2, která stimuluje B lymfocyty k tvorbě protilátek proti gliadinu a autoproti látek proti retikulínu a endomysiu.¹⁸

U pacientů s celiakální sprue je epitelová vrstva sliznice střevní zvýšeně propustná. Důvodem může být insult infekční, nebo vyvolaný intolerancí odlišných potravin. Intolerance může být podnícena nedostatečnou dobou kojení a předčasným zatížením nedozrálého slizničního imunitního systému tuhou stravou. Po proniknutí gliadinu do tkáně je deamidován a mnohdy tvoří komplexy s tkáňovou transglutaminázou. V antigenprezentující buňce (APC) proběhne zpracování a dojde ke stimulaci T lymfocytů, které obsahují aktivační podněty pro B lymfocyty s tvorbou protilátek proti tkáňové transglutamináze (tTG) a proti gliadinu. Vznikají pomocné signály přispívající k aktivaci cytotoxických T lymfocytů, které poškozují epitelovou vrstvu. Dále jsou stimulovány fibroblasty k produkci matrixových metaloproteináz. Matrixové metaloproteinázy snižují mezibuněčnou hmotu a působí na její imunobiologické znaky. Infekčními podněty jsou stimulovány intra-epitelové T lymfocyty nesoucí receptor pro antigen typu $\gamma\delta$. Tyto antigeny se účastní rozvoje cytotoxické reaktivity proti epitelové vrstvě.¹⁸



Obr. 8: Imunopatogeneze celiakální sprue. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)

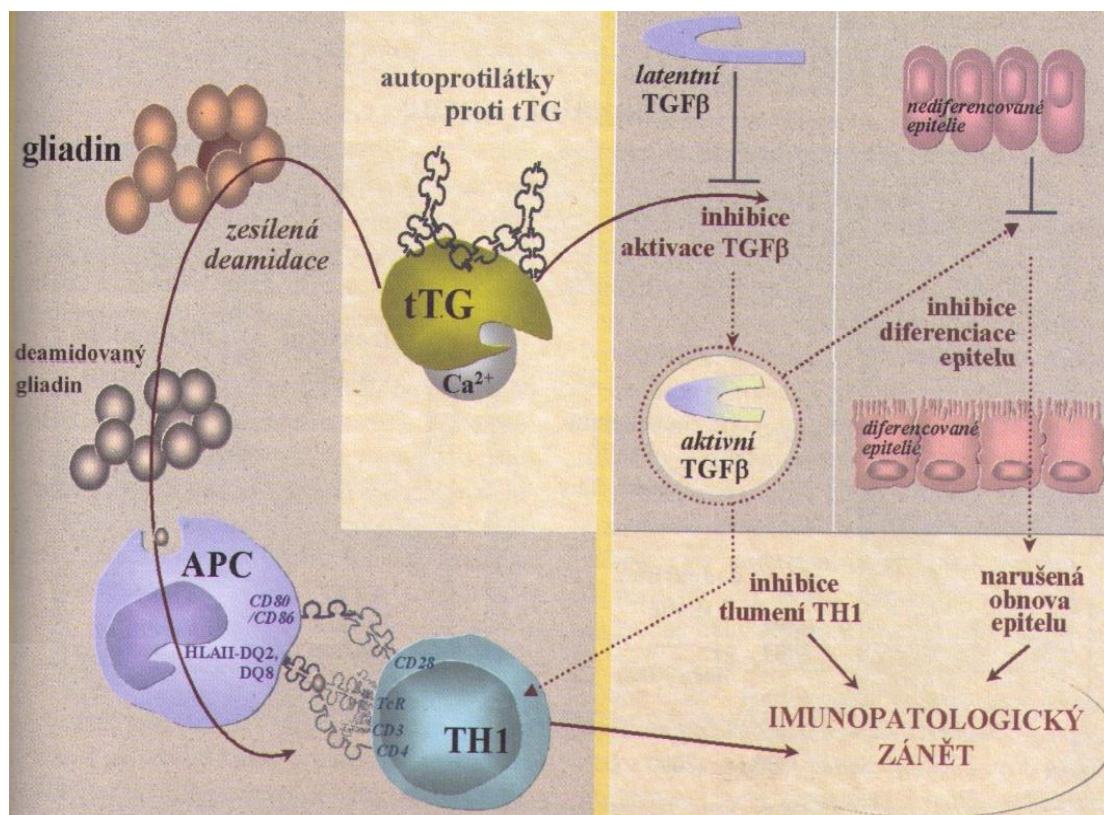
3.8.2 Enzym tkáňová transglutamináza (tTG)

Transglutaminázy katalyzují ireverzibilní a kovalentní spojení bílkovin zprostředkované tvorbou vazby ϵ - (γ -glutamyl) - lysin neboli izopeptidylové vazby.

Tkáňová transglutamináza je specifický a klíčový endomysialní intracelurání enzym, který je závislý na vápníku. Aktivuje se intracelulárně při buněčném poškození. Najdeme ji v aktivovaných endotelových buňkách, fibroblastech a v lymfocytech. Tkáňová transglutamináza provazuje řetězce proteinů mezi aminokyselinou lysinem a karboxamidovou skupinou glutaminu a vytváří tak intermolekulární a intramolekulární vazby.

V poškozených buňkách se tTG účastní procesů apoptózy. Zvláště brání neomezenému uvolňování autoantigenů. Pokud je enzym tTG uvolněn ven z buňky, podporuje reparaci a stabilizaci porušené pojivové tkáně katalýzou vazby bílkovin extracelulární matrix. Aktivuje TGF β (transformující růstový faktor β), který formuje tkáňovou reparaci a je růstových faktorem pro fibroblasty.

Pokud gliadin pronikne přes zvýšeně propustnou epitelovou vrstvu střevní sliznice, stává se pro tkáňovou transglutaminázu vysoce afinitním substrátem. Tkáňová transglutamináza zprostředkovává deamidaci gliadinů do imunoreaktivních peptidů a usnadňuje vzájemné působení s HLA-DQ2 a HLA-DQ8. Iniciátorem imunitní reakce je komplex tkáňová transglutamináza-gliadin. Po zpracování tohoto komplexu antigen prezentujícími buňkami (APC) dojde k indukci T lymfocytární odpovědi a aktivaci B lymfocytů s tvorbou autoantilátěk. Protilátky proti tTG blokují přímo intestinální epitelální diferenciaci. Hladiny těchto protilátek lze stanovit pomocí komerčních setů ELISA.^{18, 19, 50, 51, 107}



Obr. 9: Úloha autoantilátek proti tkáňové transglutamináze. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)

3.9 Diagnostika a screening

Diagnostika celiakální sprue je určena na základě kritérií, která byla stanovena společností pro dětskou gastroenterologii a výživu. Jedná se o EPSGHAN (Evropská společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu) a NASPGHAN (Severoamerická společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu).¹³

Kritéria pro stanovení diagnózy

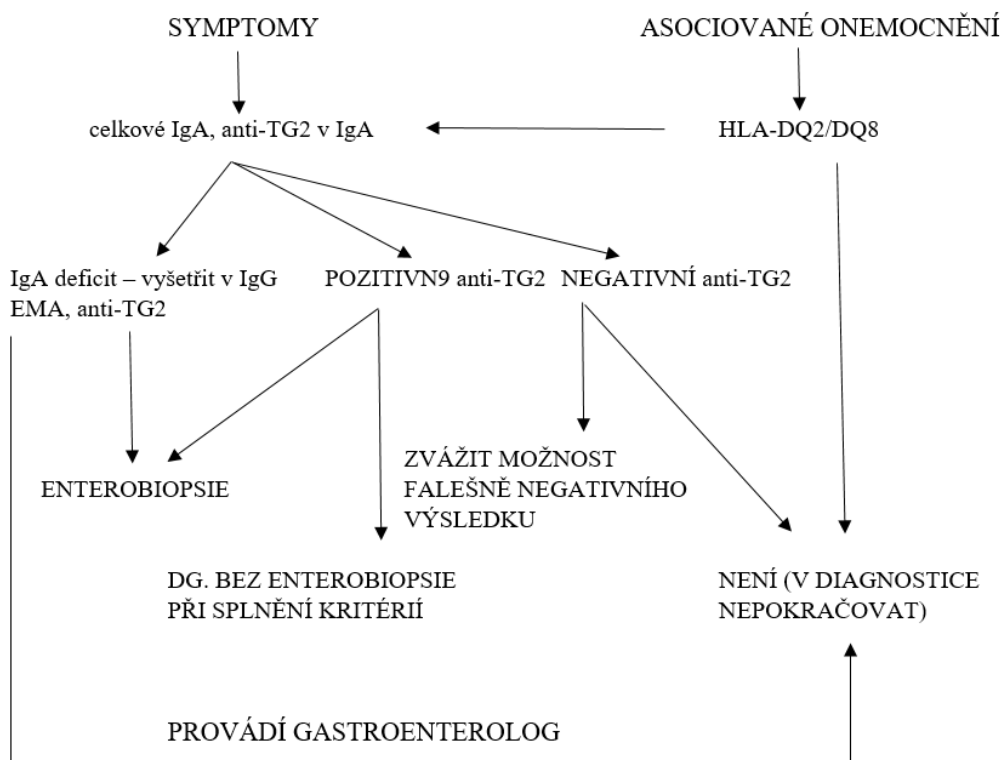
1. anamnéza, klinický obraz, stanovení autoprotilátek a histologie střevní biopsie jsou kompatibilní s diagnózou
2. bezlepková dieta vede k úpravě klinického stavu a autoprotilátek
3. proband je starší než 2 roky
4. diferenciální diagnostika vyloučila onemocnění s podobným klinickým obrazem (Walker-Smith, 1990)

Nesnášenlivost lepku je stále nedostatečně diagnostikována. Protože se jedná o geneticky podmíněnou dispozici k onemocnění, mělo by docházet k nalézání predisponovaných jedinců především u příbuzných diagnostikovaných pacientů. V případě sérologických testů je před odebráním vzorků nutné konzumovat lepek.

Diagnostika je založena na detekci sérových protilátek ve třídě IgA proti tkáňové transglutamináze (tTG) a endomysiu (AEA) v krvi. Stanovování protilátek proti gliadinu se v dnešní době používá ojediněle. Důvodem je nedostatečná specifita. Jestliže vyjdou pozitivní výsledky, přistupuje se k bioptickému vyšetření vzorku tenkého střeva odebraného při endoskopii duodena. Eventuálně se může odebrat i vzorek z proximální části jejunu, kde je zjevné snížení až úplná absence Kerkringových řas. **Serologická vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze a endomysiu a biopsie střevní sliznice jsou zlatým standardem diagnostiky celiakie.**^{19, 32, 33}

Histologická vyšetření bioptického vzorku jsou nezbytná. Prezentují snížení výšky klků, prohlubování Lieberkühnových krypt a zvýšenou lymfo-plazmocelulární infiltraci v lamina propria mucosae.^{32, 37}

Všichni pacienti, u kterých byla zjištěna celiakie, musí být pod dohledem gastroenterologa a musí docházet na pravidelná vyšetření, aby se předešlo komplikacím.¹⁹



Obr. 10: Diagnostický algoritmus celiakální sprue. (Převzat obrázek i jeho popis; Frühauf et al., 2016)

3.9.1 Cílený screening

Výskyt různých forem a příznaků celiakální sprue způsobuje její nedostatečnou a pozdní diagnostiku. Toto vede k závažným komplikacím u asociovaných chorob. Cílený screening je důležitý pro osoby s příznaky charakterizujícími některé střevní onemocnění (celiakie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida apod.) nebo u chorob asociovaných s celiakií a u příbuzných jedinců pacienta s celiakií.^{35, 76} U příbuzných pacienta a u pacientů s asociovaným onemocněním je doporučeno vyšetřit rizikové haplotypy HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8.³⁶

3.9.2 Genetická vyšetření

Genetické vyšetření se provádí z bukalního stěru nebo z nesražené periferní krve. Jedná se o potvrzení nebo vyvrácení genetických predispozic pro nesnášenlivost lepku/glutenu. Genetická vyšetření dosahují velmi vysoké senzitivity, proto by mělo být provedeno u nejistých diagnóz.^{19, 36}

Molekulárně-genetická analýza zahrnuje informaci o výskytu rizikových haplotypů sdružených s projevy celiakie. Testy jsou cílené na rizikové haplotypy HLA-DQ2 a HLA-DQ8.

Pokud je genetické vyšetření negativní na DQ2 a DQ8 haplotypy je možné celiakii vyloučit i bez biopsie. Jestliže je genetická predispozice pro nesnášenlivost glutenu odhalena, je pacient dále diagnostikován pomocí sérologických přístupů.^{19,36}

Testování přítomnosti HLA-DQ2 a HLA-DQ8 je přínosný prostředek pro vyloučení diagnózy celiakie, ale není součástí diagnostických standardů v České republice. HLA typizace je přesnější než sérologické testy HLA, výsledek není závislý na dietě ani medikaci a negativní výsledek je vyloučen s vysokou pravděpodobností (až 99%).

3.9.3 Sérologické vyšetření

Jde o vyšetření lidského séra na přítomnost protilátek proti antigenům. Tyto testy jsou založeny na sérologické reakci mezi antigenem a protilátkou probíhající *in vitro*.³⁸ Vyšetření je neinvazivní a jednoduché, pro test je potřeba pouze periferní krev pacienta. Nutnou podmínkou pro diagnostiku sérologickým vyšetřením protilátek je dostatečná konzumace glutenu. Sérologické markery také pomáhají při monitorování již diagnostikovaných pacientů, kdy se kontroluje, zda správně dodržují bezlepkovou dietu.^{36,76}

U pacientů s celiakální sprue lze vždy nalézt protilátky v třídě IgA a IgG, které se tvoří proti různým antigenním složkám glutenu. Základní sérologickou metodou pro celiakální sprue je vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze, protilátek proti retikulinu a protilátek proti gliadinu, které se provádí ELISA testy. Metoda je vysoce senzitivní a specifická. Výrazný nárůst nad normální hodnoty je považován za vysoce specifický pro celiakii a odpovídá těžkému poškození sliznice tenkého střeva. Falešnou pozitivitu může vyšetření vykazovat při chronických jaterních onemocněních, autoimunitních onemocněních nebo zánětlivých střevních onemocněních.^{18,39}

K vyšetření protilátek proti endomysiu se užívá nepřímá imunofluorescence. Opět je to metoda vysoce specifická a senzitivní. Falešnou pozitivitu vykazuje velmi vzácně.³⁹

Negativní výsledek nemůže celoživotně vyloučit vznik celiakální sprue. Při pozitivních v sérologických testech, které mohou kopírovat intenzitu poškození tenkého střeva, je pacient poslán ke gastroenterologovi. ^{39, 79}

3.9.4 Enterobiopsie

Toto vyšetření je indikováno jedině v případě positivity protilátek k potvrzení nebo vyloučení celiakie. Biopsický vzorek se u dětí odebírá sací kapslí zavedenou pod RTG kontrolou, nejlépe z terénu duodenojejunálního přechodu. U dospělých se odebírá vzorek z oblasti duodena pod Vaterovou papilou při gastroskopii.

V případě positivity se dá nález poškození střeva rozdělit do tří fází. První fáze je infiltrativní fáze, charakterizována zvýšeným počtem IEL. Druhá neboli hyperplastická, fáze je charakterizována hyperplazií Lieberkühnových krypt a třetí fáze, destruktivní, která se vykazuje atrofií střevních klků vedoucí k úplnému zploštění sliznice střeva. ^{32, 36, 77}

3.9.5 Resorpční testy

Slouží jako orientační a vyhledávací vyšetření. Nejsou dostatečně specifické ani citlivé pro přesnou diagnózu. Jedná se o xylózový toleranční test a Test s vitamínem A.

3.10 Metodika pro diagnostiku celiakální sprue

Pro stanovení protilátek u celiakální sprue se používají ELISA testy a metoda nepřímé imunofluorescence. Pro stanovení genetické predispozice k celiakální sprue se používají nejčastěji metody SSP-PCR a Real Time PCR.

3.10.1 ELISA

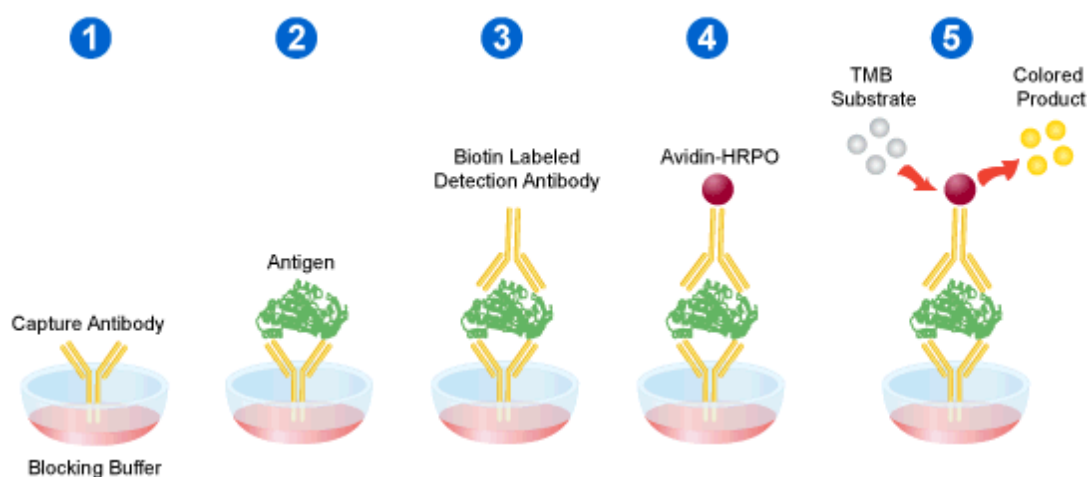
ELISA (Enzym-Linked immuno Sorbent Assay) je nejčastěji užívaná metoda v diagnostice celiakální sprue. Spadá pod heterogenní enzymové immunoanalýzy s různým uspořádáním. Využívá se kombinace enzymaticky označené protilátky se sorpcí reakční složky na přijatelný povrch do důlku serologické destičky. ^{70, 71, 72}

Pro stanovení protilátek se nejvíce používá nekompetitivní uspořádání. ⁷⁰

Naředěné sérum pacientů se pipetuje do jamek. Během první inkubace dochází ke spojení specifických protilátek s antigenem. Po inkubaci musí dojít k promytí jamek, kdy se odstraní zbytky naředěného séra.

Po odstranění zbytků séra se do jamek mikrotitrační destičky přidá detekční protilátka, která se váže na navázaný antigen zachycený během první inkubace. Po další inkubaci a následném promytí jamek, při které odstraní přebytečná detekční protilátka, se přidá HRP konjugát obsahující křenovou peroxidázu s protilátkou proti lidskému imunoglobulinu IgA. Opět se destička inkubuje a promývá. Následně se do jamek přidá chromogenní substrát, který se krátce inkubuje ve tmě. Poté se provede zastavení reakce přidáním „stop“ roztoku, což je roztok kyseliny sírové, kdy dojde k barevné reakci z modré na žlutou.

Mikrotitrační destička se musí vyhodnotit během 30 minut po zastavení reakce.^{85,86}



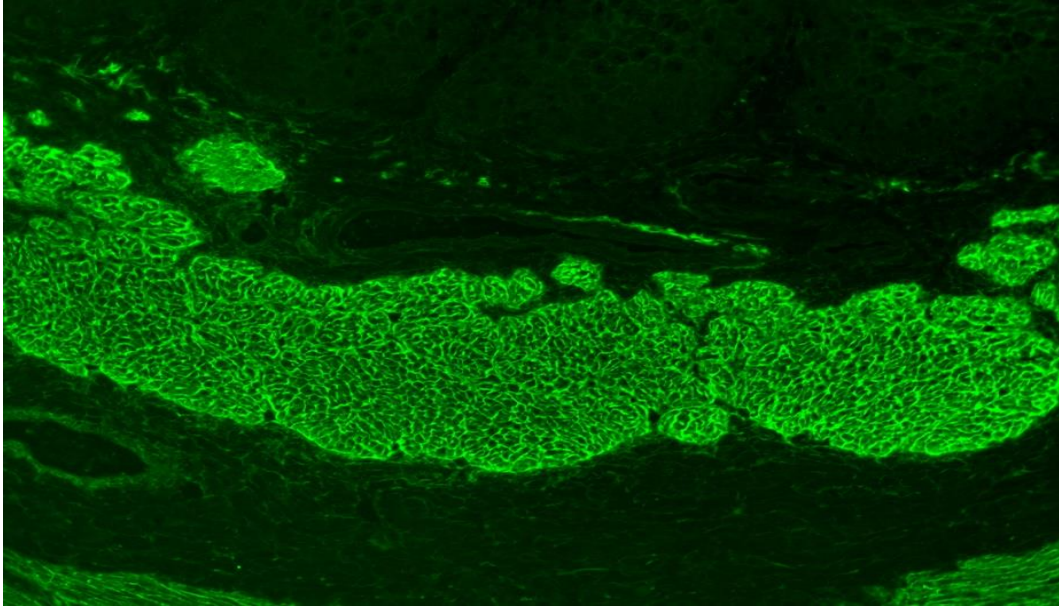
Obr. 11: Schéma metody ELISA. (Převzato)⁸⁷

3.10.2 Nepřímá imunofluorescence

Imunofluorescence (IMF) je sérologická reakce, kde je jedna složka značena fluorescenčním barvivem a výsledek se odečítá prostřednictvím fluorescenčního mikroskopu.⁶¹

Nepřímá IMF je nejčastěji používaná modifikace. Je univerzální pro zavedení k průkazu protilátek proti kterémukoliv agens, z kterého jsme schopni přichystat preparát na podložním skle, a je možné jí prokázat protilátkovou aktivitu pro různé třídy imunoglobulinů.⁶¹

Jde o dvoustupňovou reakci. V prvním kroku se dodá vyšetřovaný vzorek séra do buněčné suspenze. Specifické protilátky se naváží k buněčné struktuře. V druhém kroku dochází k odhalení aplikováním druhé protilátky (používá se substrát z opičího jícnu) s vyhovujícím fluorochromem (fluoresceinizothiokyanát).⁷⁰



Obr. 12: Nepřímá imunofluorescence endomysia. (Převzat obrázek i jeho popis) ⁸²

3.10.3 SSP-PCR a Real-time PCR

Metoda využívá polymerázovou řetězovou reakci (Polymerase Chain Reaction) umožňující namnožení cílových fragmentů DNA. Tato metoda odstraňuje pracovní kroky jako je klonování, screening kolonií a kultivaci buněk. Metoda PCR se skládá ze tří základních kroků – denaturace, hybridizace a elongace.

Záslouhou PCR metod bylo v diagnostice HLA docíleno významného pokroku. Metody jsou pro pacienta neinvazivní a výsledek je platný po celý život. Pomocí PCR mixů jsou vyšetřeny všechny oblasti HLA-DQ2 a -DQ8, které silně asociují s celiakální sprue. K identifikaci produktů dochází na gelu, který se vyhodnocuje pomocí tabulky nebo softwaru. Při výkladu výsledků není nutné, aby byl přítomen specialista na HLA. ^{88, 89}

V případě real-time PCR je pro detekci rizikových haplotypů využíváno fluorescenčního značení pro specifické sondy typu Tag Man. Principem metody je PCR, kterou můžeme sledovat v reálném čase. Specifické primery a hydrolyzované fluorescenční próby obsahující fluorescenční barvy (např. FAM a HEX) na 5' konci a tzv. zhášec na 3' konci se používají v kombinaci s hot-startovou polymerázou tak, aby se zamezilo vzniku nespecifických produktů. V průběhu reakce dojde ke specifické hybridizaci primerů nezbytných pro amplifikaci, ale i fluorescenčně značených sekvenčně specifických prób na příslušný templát. Polymeráza pak v důsledku elongace PCR produktu nahybridizovanou próbu

odstraní, a přitom dojde k její hydrolyze. Důsledkem je produkce fluorescenčního signálu, který je kontinuálně detekován přístrojem užívaným pro Real-time analýzy.

3.11 Léčba

Onemocnění celiakální sprue je trvalé a v současné době nevléčitelné. Hlavním pilířem léčby celiakie je striktně dodržovaná bezlepková dieta neboli celoživotní vyloučení lepku z potravy. Po určitou dobu, kdy pacient dodržuje bezlepkovou dietu, dochází k regeneraci sliznice tenkého střeva a k obnově klků a mikroklků. Organismus reaguje na stravu bez lepku během několika měsíců velmi příznivě.^{9,10}

U silentní formy celiakální sprue je třeba se zaměřit na léčbu rozvratu vnitřního prostředí. Pacienti s těžkými stavy poté vyžadují péči na jednotce intenzivní péče. U pacientů, kde nedochází po dietním opatření k úpravě laboratorních hodnot a klinického stavu, se podávají kortikosteroidy nebo imunosupresiva, dále se přechází na přípravky enterální výživy. Kvůli poškození sliznice tenkého střeva je potřebné doplnění minerálů a vitamínů (především vápníku, železa a kyseliny listové). Léčbu celiakální sprue jde podporovat probiotiky, vlákninou nebo aloe vera. Důležitý je i pohyb a minimum stresu.^{40, 44, 46, 47}

V současné době se rozvíjí alternativní léčebné postupy, které mají částečně kompenzovat bezlepkovou dietu. Jde o pěstování geneticky starších odrůd obilovin bez toxického peptidu a úpravu obilovin metodami genetického inženýrství.⁴⁷

3.11.1 Bezlepková dieta

Bezlepková dieta je základ léčby celiakální sprue. Je nutné vyloučit všechny potraviny obsahující i stopová množství mouky z pšenice, žita, ječmene i ovsa. Dieta je plnohodnotná, obsahuje dostatečné množství všech potřebných látek, vlákniny i vitamínů.^{4, 64}

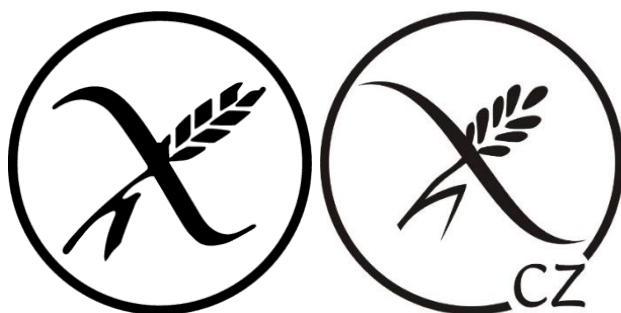
BEZLEPKOVÝ JÍDELNÍČEK	
NE	ANO
Chléb	Brambory
Pečivo	Rýže
Strouhanka	Kukuřice
Cukrářské výrobky	Sója
Těstoviny	Pohanka
Knedlíky	Proso
Vločky	Amarant
Kroupy	Jáhly
Krupice	Luštěniny
Kuskus	Ovoce a zelenina
Otruby	Med
Pšeničný škrob	Maso
Instantní polévky a omáčky	Mléko a mléčné výrobky
Uzeniny	Vejce
Cukrovinky	Ryby
	Kukuřičný a bramborový škrob

Tab. V: Nevhodné a vhodné potraviny a výrobky při dodržování bezlepkové diety. ^{15,47}

3.11.2 Označení bezlepkových potravin

Nynější česká legislativa, která pojednává o požadavcích na množství a označování lepku v potravinách vychází z nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 41/2009 ze dne 20. ledna 2009 o složení a označování potravin vhodných pro osoby s nesnášenlivostí lepku. V české legislativě se toto nařízení objevilo ve vyhlášce č. 35/2012 Sb., kterou mění vyhláška č. 54/2004 Sb., o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití, ve znění pozdějších předpisů. ⁸³

Pacienti s celiakální sprue mohou tolerovat různé množství lepku. Cílem legislativy je umožnit pacientům rozeznat výrobky s různým obsahem lepku, které odpovídají jejich potřebám a stupni citlivosti.



Obr. 13: Označení bezlepkových potravin. ^{80, 81}

3.12 Komplikace

Ke komplikacím dochází, pokud je celiakální sprue neléčena nebo je špatně dodržována bezlepková dieta. Důležitý je i věk pacienta při stanovení diagnózy.

Laktózová intolerance

Laktózová intolerance je geneticky daná enzymová porucha, která zahrnuje neschopnost organismu zpracovávat mléčný cukr laktózu v trávicím traktu. Ke štěpení laktózy je zapotřebí enzym laktáza, který vzniká v tenkém střevě a štěpí disacharid na jednoduché cukry glukózu a galaktózu. U laktózové intolerance je laktázy nedostatek nebo zcela chybí, proto se mléčný cukr nemůže štěpit a ukládá se v dalších částech trávicího traktu. Zde ho bakterie využívají jako základ živin, následkem toho vzniká velké množství plynů a organických kyselin.

Typickými příznaky pro laktózovou intoleranci jsou bolesti břicha a plynatost. Objevují se průjmy i nepravidelné vyprazdňování. Jindy může jít i o celkovou únavu, úbytek na váze a slabost.

Jedinou léčbou je bezlaktózová dieta nebo dieta s nízkým obsahem laktózy. Při lehké nesnášenlivosti může pacient do své stravy zahrnout malé množství másla, sýru nebo zakysaných produktů. V těžších případech musí pacienti dodržovat striktní zásady bezlaktózové diety. Ovšem je zde riziko nedostatku vápníku, proto se doporučuje podávat vápník v jiné podobě. ^{16, 36, 106}

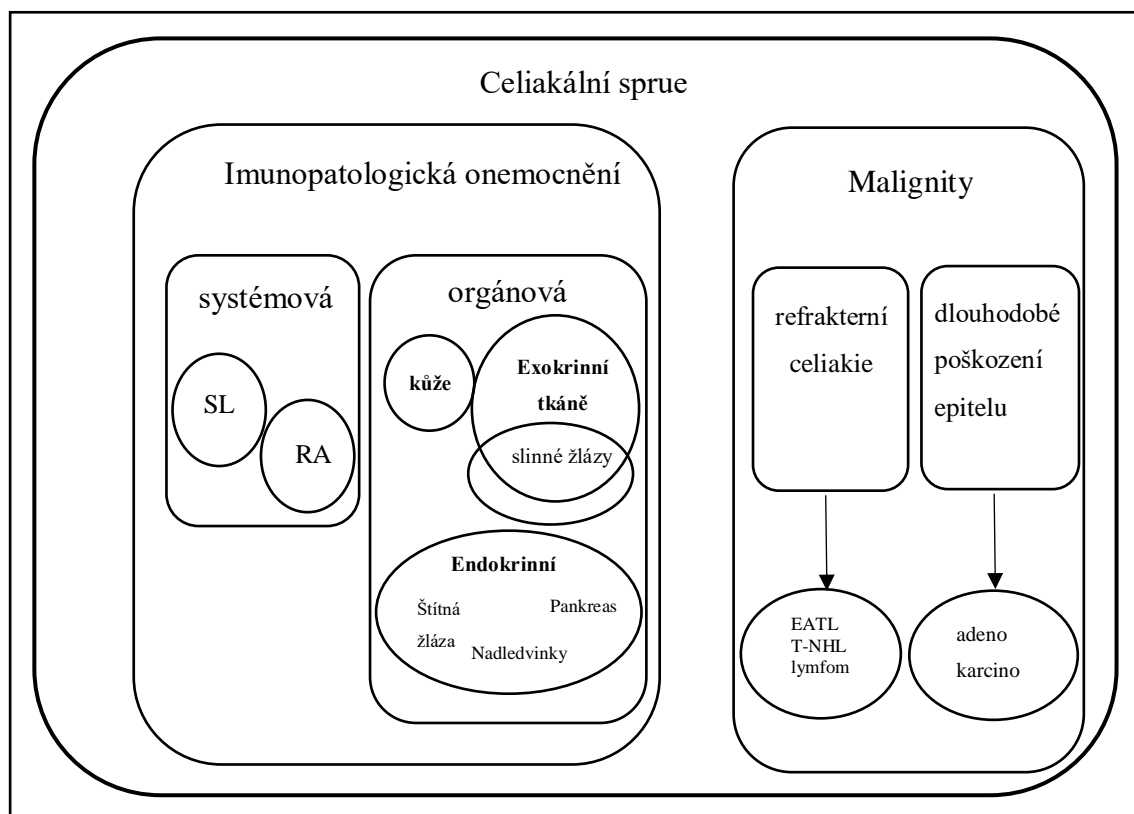
Potravinové alergie

Je to stav, který vyvolá aktivaci imunitního systému, pokud je pozřena určitá potravina. Alergická reakce je zprostředkována protilátkami typu IgE. Symptomy jsou poté způsobeny produkcí histaminu a dalších chemických látek. Nejčastějšími symptomy jsou kožní reakce, otok jazyka, astma, zvracení, průjemy, bolesti břicha a silné křeče. Může docházet k hypotenzii a ztrátě vědomí, ale pouze v těžkých případech.

U pacientů s celiakií jsou potravinové alergie velmi časté. Narušená sliznice tenkého střeva se snadno zanítí a stává se propustnější. Proto cizorodé látky snáze prostupují přes narušenou bariéru, a to vede k senzibilizaci proti neznámým bílkovinám a ke vzniku potravinových alergií.^{23, 105}

3.13 Přidružená onemocnění

Celiakální sprue je často spojována s autoimunitními imunopatologickými nemocemi, systémovými i orgánově specifickými. Také to je klinicky závažná prekanceróza. Epitelové buňky sliznice pacientů s celiakální sprue jsou dlouhodobě vystaveny poškození, které podněcuje k akumulaci genetických poruch ústních až do adenokarcinomu tenkého střeva nebo karcinomu jícnu. V postižené sliznici jsou dlouho proliferovány T lymfocyty. Během proliferace dochází k akumulaci genetických abnormalit, a to způsobí jejich transformaci na T-NHL lymfom asociovaný s enteropatií.¹⁸



Obr. 14: Asociace celiakální sprue s autoimunitními imunopatologickými nemocemi a malignitami. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejssek a Kopecký, 2004)

3.13.1 Autoimunitní imunopatologické onemocnění

Celiakální sprue predisponuje ke zrodu vážných imunopatologických onemocnění zasahujících různé orgány těla.

Nejčastější autoimunitní imunopatologické onemocnění u pacientů s celiakální sprue je **dermatitis herpetiformis Dühring**, které postihuje kůži. Jako další orgánově specifické onemocnění je **diabetes mellitus I. typu**. HLA-DQ2 výbava pacientů s celiakální sprue predisponuje ke vzniku imunopatologické reaktivity orientované proti struktuře štítné žlázy. Zvýšeně se vyskytuje **Hashimotova thyreoiditida** a **Gravesova-Basedowova choroba**.¹⁸

Dalšími onemocněními asociovanými s celiakální sprue může být revmatoidní artritida a roztroušená skleróza. Z genetických podmíněných chorob je to Downův syndrom, Turnerův syndrom a Williamsův syndrom.¹⁰

3.13.1.1 Dühringova dermatitida (dermatitis herpetiformis Dühring)

Jedná se o vzácné chronické, benigní kožní onemocnění. Je považováno za kožní projev celiakální sprue, jelikož se vyskytuje u 60-90 % nemocných.

Dühringova dermatitida je charakterizována výsevem drobných puchýřků, které se vyskytují jednotlivě nebo ve shlucích. Ložiska jsou zarudlá a intenzivně svědivá a nachází se na extenzorových oblastech jako jsou ramena, lokty, záda a hýždě. Mohou se objevovat i symptomy gastrointestinálního traktu – nechutenství, průjmy a úbytek váhy. Jsou zde identické změny střevní sliznice jako u celiakie – atrofie klků, zánětlivá lymfoplasmocytární infiltrace, edém lamina propria.

DHD může být potvrzena vyšetřením vzorku kůže. Kožní biopsie vykazuje pozitivitu granulárních IgA. V laboratorním nálezu je lehký stupeň anémie, snížení hodnot sérového železa a β -karotenu a také pozitivita protilátek proti gliadinu, endomyzium a tkáňové transglutamináze.

Základem terapie je dodržování úplné bezlepkové diety s přidáním medikamentózní léčby. Kožní nález ustupuje po podání sulfonů, např. Dapson a Disulone, ale po jejich vysazení se rychle obnovuje.^{18, 19, 27, 28, 29, 30}

3.13.1.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je řada chronických metabolických chorob, které mají společný znak – hyperglykémii. Patří k nejčastějším chronickým onemocněním dětí i dospělých. *Diabetes mellitus* vzniká na základě narušení sekrece nebo účinku inzulínu a je doprovázen poruchou metabolismu tuků, bílkovin, cukrů a dalších látek.^{56, 58, 59}

V současné době podle WHO (1999) a Americké diabetologické asociace (ADA, 1997) rozlišujeme čtyři základní typy diabetu.

DIABETES MELLITUS	
I.	Diabetes mellitus I. typu
	Imunitně podmíněný
	Idiopatický
II.	Diabetes mellitus II. typu
III.	Ostatní specifické typy diabetu
	Genetický defekt funkce β -buněk
	Genetické defekty účinku inzulínu
	Onemocnění exokrinního pankreatu
	Endokrinopatie
	Chemicky a léky indukovaný diabetes
	Infekce
	Neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu
	Genetické syndromy asociované s diabetem
IV.	Gestační diabetes mellitus

Tab. VI: Klasifikace *diabetes mellitus* podle WHO a ADA. (Převzata tabulka i její popis; Zamrazil, 2007)

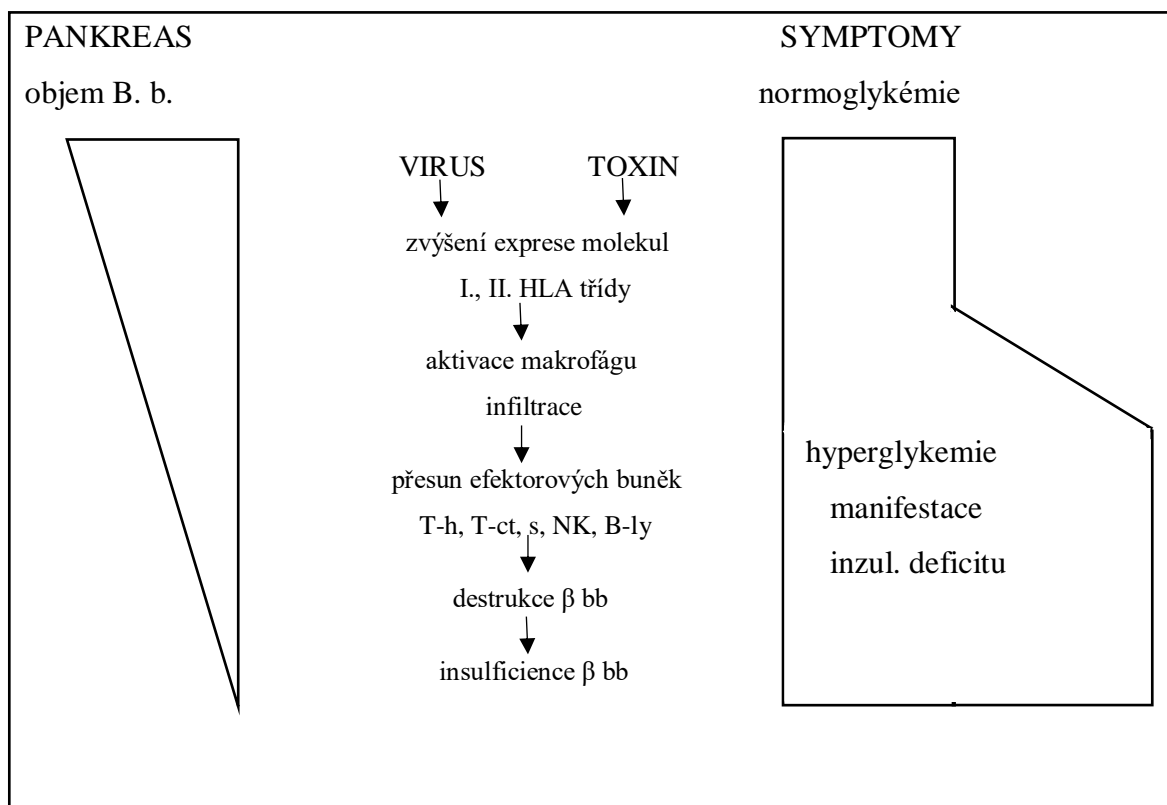
Diabetes mellitus I. typu je autoimunitní onemocnění, které vzniká na základě spojení genetických faktorů v kombinaci s vnějšími vlivy (infekce, výživa, chemikálie, stres a další). Základním znakem je hyperglykémie v důsledku selektivní destrukce β -buněk Langerhansových ostrůvků, která vede k úplnému nedostatku inzulínu. Genetickou predispozici k diabetu určuje spojení rizikových genů z HLA a non-HLA systémů a může se vyvinout v jakémkoliv věku. Riziko vzniku diabetu se zvyšuje přítomností specifických genů HLA systému, ležících na krátkém raménku 6. chromozomu.^{56, 58, 59, 60, 68}

GENOTYP	RIZIKO VZNIKU
HLA-DR3/4 : HLA-DQ2/8	vysoké
HLA-DR4/4 : HLA-DR1/4	střední

Tab. VII: Riziko vzniku imunitně podmíněného *diabetes mellitus I. typu*. (Převzata tabulka i její popis; Rybka, 2007)

Idiopatický *diabetes mellitus I. typu* je inzulín-dependetní diabetes bez přítomnosti autoprotilátek. **Imunitně podmíněný *diabetes mellitus I. typu*** je charakterizovaný přítomností protilátek a zánětem proti Langerhansovým ostrůvkům pankreatu s destrukcí β -buněk.

Spouštěcí faktor aktivuje B lymfocyty tvorbou protilátek namířených i proti vlastní pankreatické tkáni a T lymfocyty, které cytotoxickými účinky ničí β -buňky pankreatu a postupně je vyřazují z funkce. Protilátky proti inzulinu a Langerhansovým ostrůvkům jsou prokazatelné už na začátku onemocnění až u 90 % pacientů. Autoimunitní destrukcí mohou trpět i buňky dalších orgánů (štítná žláza, podvěsek mozkový, cévy).^{56, 58, 60, 61}



Obr. 15: Proces destrukce β -buněk vedoucí ke vzniku diabetu. (Převzat obrázek i jeho popis; Zamrazil, 1997)

Mezi **příznaky** diabetu patří horečnaté období nebo stresová situace, které proběhli dříve, únava, ospalost, pokles hmotnosti, nechutenství, neustávající žízeň, polyurie, bolesti břicha, nauzea až zvracení a přidružená infekce.⁶¹

Léčba diabetu má zlepšit kvalitu života nemocného a zajistit oddálení akutních i chronických komplikací onemocnění. Základní léčebné prostředky, které ovlivňují hyperglykémii, jsou dieta, fyzická aktivita, perorální antidiabetika a inzulin. **Dieta** musí odpovídat individuálním potřebám pacienta. Důležité je správné stravování s pravidelností a častými menšími dávkami jídla. **Fyzická aktivita** je důležitá pro rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie. Opět musí být přizpůsobena zdravotnímu stavu a zdatnosti pacienta.

Efektem fyzické aktivity je zvýšení vstřebání inzulínu v místě vpichu a využití glukózy bez další potřeby inzulínu. **Inzulinová terapie** kompenzuje vlastní sekreci endogenního inzulínu. Preparáty jsou podávány, ve vazbě s jídlem, několikrát denně. Doporučená místa pro aplikaci lišíme podle potřeby vstřebávání inzulínu, nejrychleji se vstřebává v podkoží na břicho a pažích, pomaleji na stehnech a v podkoží hýždí.^{56, 58, 69}

Inzulin je protein, který má hlavní roli v udržování glukózové homeostázy. Tvoří se v β -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu a je složen ze dvou polypeptidových řetězců, které pojí disulfidické můstky. Gen pro expresi inzulínu leží na krátkém raménku 11. chromozómu. Biosyntéza začíná v ribosomech, kde se tvoří pre-inzulin, jenž je vlivem proteáz v endoplazmatickém retikulu změněn na proinzulin. Ten se skládá z řetězců A a B, které jsou spojeny spojovacím C-peptidem. V sekrečních granulích β -buněk, kam je transportován proinzulin, je také proteázami rozštěpen na inzulin a C-peptid. Inzulin se uskládá jako pohotovostní zásoba v β -buňkách. Syntéza a sekrece inzulínu je spuštěna vzestupem ATP, způsobeným glukózou. Účinek inzulínu se projeví v buňkách cílových tkání po vazbě na inzulínový receptor.⁶¹

Na základě glykémie ve venózní plazmě stanovujeme **diagnózu** diabetu a vyhodnocujeme ji podle doporučení ADA a WHO. Onemocnění je možné potvrdit různými způsoby, a to pomocí náhodné glykémie, glykémie nalačno nebo glykémie měřené při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT).⁵⁶

3.13.1.3 Hashimotova thyreoiditida

Hashimotova thyreoiditida je nejčastější chronické autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Pro Hashimotovu thyreoiditu je typická lymfocytární infiltrace žlázy a průběžná destrukce tkáně autoimunitním zánětem, který zapříčiní snížení funkce štítné žlázy. V dospělosti je nejčastější příčinou hypothyreózy.

Diagnostika se opírá o sonografické vyšetření s charakteristickým vzhledem nehomogenní zánětlivé žlázy. Diagnózu je také možné potvrdit aspirační cytologií, ale musí být přítomna struma. K léčbě se používá levothyroxin, po kterém dochází ke zklidnění zánětu, zpomalení hypothyreózy a také ke zmenšení strumy.⁶¹

3.13.1.4 Gravesova-Basedowova choroba

Gravesova-Basedowova choroba je autoimunitní onemocnění, které je způsobeno přetrvávající zvýšenou koncentrací hormonů štítné žlázy v krvi a tkáních. Jedná se o nejzávažnější a velmi hojně onemocnění štítné žlázy. Důvodem je vznik protilátek proti TSH-receptoru, kdy se thyreotropiní hormon hypofýzy váže na specifický membránový receptor thyreoocyty a vede k jeho hyperfunkci. Po navázání protilátka řídí funkci štítné žlázy podobně jako TSH a způsobí thyreotoxikózu.^{55, 56, 57, 65}

Počátku onemocnění předchází fyzický nebo psychický stres, úraz, infekce a jiné. Symptomy tohoto onemocnění mohou být nervozita, poruchy spánku, pocení, bušení srdce, horkokrevnost, ztráty na váze, průjmy a následně i svalová slabost. Většina pacientů trpí očním onemocněním, endokrinní orbitopatií.

Diagnostika je založena na klinickém obrazu, laboratorním vyšetření koncentrací hormonů štítné žlázy fT_4 , fT_3 (zvýšené) a TSH (snížené). Léčba se skládá z tyreostatik, které ovlivňují produkci hormonů štítné žlázy. Podávají se i betablokátory, které zklidní zrychlený srdeční tep.^{55, 61}

3.13.2 Malignity

Nádorová onemocnění u pacientů s celiakální sprue mají vyšší procento vzniku ve srovnání se zdravou populací. Vznikají jako následek snížení imunologického dozoru a hyperstimulace antigenními substancemi při zvýšené propustnosti střeva.¹⁰

U postižených celiakální sprue se vyskytuje tzv. **s enteropatií asociovaný T lymfocytární lymfom** (EATL, Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma). Do malignit můžeme zařadit i **refrakterní sprue**, která neodpovídá na léčbu. **Adenokarcinom tenkého střeva** je výsledkem dlouhodobého poškození epitelových buněk.¹⁸

3.13.2.1 S enteropatií asociovaný T lymfocytární lymfom (EATL)

EATL postihuje tenké střevo, zpravidla proximální jejunum, vzácně je lokalizován v jiných částech trávicího traktu. Zánětlivý proces ve sliznici střeva vyvolává maligní transformace T lymfocytů. Stimulace a proliferace těchto T lymfocytů vede ke genovým poruchám, které jsou podstatou nádorové transformace. Nádorové buňky jsou obvykle fenotypově charakterizovány nepřítomností receptoru pro antigen na T lymfocytech a CD3 komplexů. Buňky mají často negativní CD8 a CD4.

Obvyklými symptomy je bolest v břiše a úbytek hmotnosti. EATL je často diagnostikován při ošetření akutní příhody břišní vzniklé na základě perforace nebo obturace.^{18, 49}

3.13.2.2 Refrakterní celiakální sprue

Osoby trpící refrakterní celiakální sprue neodpovídají na léčbu bezlepkovou dietou. Atrofické změny, ověřené histologicky, na sliznici tenkého střeva trvají delší dobu, než je obvyklé (více jak rok). Diagnóza se zakládá na potvrzení genotypu HLA-DQ2/-DQ8 a vyšetření IEL. Podle mnohastupňové teorie kancerogeneze u nemocných s refrakterní celiakální sprue se z interaepitelových T lymfocytů mohou vyvinout případy EATL lymfomu, který je plně rozvinutý.^{13, 18}

3.13.2.3 Adenokarcinom tenkého střeva

Adenokarcinom tenkého střeva je zhoubný nádor z výstelky střevních žláz.

3.13.3 Infertilita

Mnohé studie dokládají náchylnost reprodukčních obtíží komplikací v těhotenství u pacientů s celiakální sprue. Možným vysvětlením neplodnosti u pacientů s celiakální sprue je nedostatek železa, kyseliny listové a dalších živin a vitamínů. Ženy jsou vystaveny vyššímu riziku pozdního nástupu první menstruace, předčasné menopauze, endometrióze a komplikacím jako jsou spontánní potraty a špatný vývoj plodu. Muži jsou náchylní k atrofií reprodukčních orgánů a nízkému nezdravému počtu spermií.⁹⁰⁻⁹³

3.13.4 Neuropsychiatrické komplikace

Dominantními příznaky mohou být poruchy chování, deprese, záněty nervů až poruchy svalové koordinace. Příznaky jsou nevyjasněné, ale zjevně půjde o vztah opioidní aktivity malých peptidů zformovaných při štěpení gliadinu a kaseinu k dalším psychiatrickým záchvatům.³³

3.13.5 Ulcerózní jejunoileitida

Toto onemocnění tenkého střeva je vzácné a projevuje se hlubokými vředy v terénu celiakie, výsledkem jsou jizevnaté stenózy se zúžením průsvitu střeva. Může přecházet v maligní IgA lymfom nebo spontánně perforovat a zapříčinit akutní zánět pobřišnice.^{33, 103}

3.13.6 Hyposplenismus

Hyposplenismus neboli atrofie sleziny, je projevem pokročilé hypofunkce imunitního systému při konzumaci lepku u nedagnostikovaného pacienta. Projevuje se změnami erytrocytů a nálezem malé sleziny při břišní sonografii. Atrofie slezin je spojena s vysokým rizikem sepse.³³

4 DISKUZE

Zmíněné haplotypy HLA-DQ2 a -DQ8 představují nejvýznamnější a zatím jediný známý vrozený rizikový faktor pro onemocnění celiakální sprue, ačkoliv nemohou nikdy sloužit jako samostatný diagnostický prvek. A proto teprve kombinace genetických a sérologických testů potvrzuje nebo vylučuje diagnózu celiakální sprue. Nedávné studie prokázali, že 60 % dětí a 41 % dospělých jsou sice diagnostikováni, ale bez příznaků. Proto je velice důležitý screening celiakální sprue, který vyhledává nové potenciální pacienty v okruhu příbuzných celiaka (5-20 %) nebo se týká pacientů trpících asociovanými chorobami. V tomto případě jde nejvíce o onemocněním *diabetes mellitus*, kde je známá prevalence celiakální sprue i 3-10 %. Pozdní diagnostikou se nejen výrazně zhoršuje kvalita života jedince, ale dokonce se zkracuje jeho délka. Dále se objevuje se i zvýšené riziko rozvoje autoimunitní chorob, neurologických problémů, infertility, a dokonce i rakoviny.^{95-97, 102}

Celiakální sprue se dá zatím léčit pouze striktní bezlepkovou dietou. Kdy se z potravy vyloučí lepek, jehož část obsahující gliadiny, se proteolytickými enzymy štěpí na další frakce a z α -gliadinu vzniká peptid, který vyvolává změny střevní sliznice typické pro celiakální sprue. Výsledkem dodržování bezlepkové diety je obnova sliznice tenkého střeva a vymizení symptomů.

Musíme se zamyslet na tím, že obiloviny obsahující lepek se konzumovaly i dříve, a přitom postižených s celiakální sprue bylo minimum. Dnešní doba přináší jinou kvalitu i jiné zpracování potravin než dříve. Čerstvé pečivo dostupné často jako zmrazený a poté rozpečený polotovar, který obsahuje různé chemické látky, náhražky či alergeny prodlužující jeho trvanlivost. Také konzumujeme pečivo více než dříve, proto dochází k zahlcení tenkého střeva lepem, a to má špatný vliv na trávení. Pokud k tomuto nahromadění dojde, tělo reaguje na přebytek lepku zažívacími problémy a imunitními reakcemi, které vedou k intoleranci.

Jak už bylo řečeno hlavní roli v onemocnění celiakální sprue má genetická predispozice a konzumace lepku. A právě tyto poznatky umožňují navrhnout nové alternativní léčebné postupy a terapie. Zejména genové inženýrství se pokouší odstranit nebo aspoň omezit působení škodlivých složek lepku v obilných zrnech na senzitivní organismus.¹⁰⁸

V genetické laboratoři GENLABS bylo v letech 2014-2017 vyšetřeno celkem 97 lékařem neindikovaných jedinců, která si náklady na vyšetření hradily sami. Pozitivitu vykazovalo 56 vzorků (54,32 %) z 97. predispozice pro celiakální sprue tak byla prokázána u vyššího procenta jedinců, než je popisováno v odborné literatuře. Vyšetření jedinci byly převážně ženského pohlaví a středního věku.

RIZIKOVÉ ALELY	POČET JEDINCŮ	PROCENTA
DQ2	2	1,94 %
DQ8	7	6,79 %
DQ2.5	16	15,54 %
DQ2.x	15	14,55 %
DQX.5	14	13,58 %
DQX.x	2	1,94 %

Tab. VIII: Pozitivní záchyt jedinců s predispozicemi pro celiakální sprue v laboratoři GENLABS s.r.o.

Podle ÚHKT bylo v České republice v roce 2015 provedlo zhruba 3 500 genetických testů, které byly zaměřeny na diagnostiku onemocnění celiakální sprue. Pokud jsou genetické testy dostupné pro jedince s rizikem vzniku celiakální sprue, měly by být poskytnuty jako první. V České republice nepatří genetické testování HLA mezi diagnostické standardy. Genetické testování přítomnosti HLA-DQ2 a -DQ8 je prospěšné zejména pro vyloučení diagnózy onemocnění.¹⁰⁹

Pro nemocné s celiakální sprue existuje řada sdružení jako je např. Sdružení celiaků České republiky, Celiak.cz, Klub celiakie Brno a další, která pomáhají pacientům a jejich příbuzným. Tato sdružení se starají o osvětu, mají své webové stránky, na kterých poskytují informace o celiakální sprue, dále vydávají různé zpravodaje a organizují schůzky apod. V dnešní době přibývá stále více informací o tomto onemocnění zejména o jeho genetických aspektech a přesnějších diagnostických přístupech, které mohou působit preventivně a pomoci diagnostikovat skutečné případy celiakální sprue v populaci.

5 ZÁVĚR

V rámci bakalářské práce byly shrnuty poznatky o onemocnění celiakální sprue, což je závažné dědičné autoimunitní onemocnění postihující sliznici tenkého střeva s variabilními příznaky. Toto onemocnění se může rozvinout v jakémkoliv věku a v neléčených případech může být až život ohrožující.

Včasná diagnóza a léčba jsou nezbytné k zajištění dobré kvality života postiženého. Důležité je aktivní vyhledávání nemocných jedinců v populaci a provádění cíleného screeningu celiakální sprue. Je nutné věnovat pozornost symptomatickým i asymptomatickým pacientům, a také rizikovým skupinám.

SEZNAM ZDROJŮ A LITERATURY

1. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. 2. vyd. Praha: Grada, 2002. 470 s. ISBN 80-247-0143-X.
2. ILKÓOVÁ, Václava. *Kvalita života při onemocnění celiakie v dospělosti*. České Budějovice, 2008. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích. Zdravotně sociální fakulta. Vedoucí práce Miluše KOTALÍKOVÁ.
3. DYLEVSKÝ, Milan. *Somatologie*. 2. vyd. Olomouc: Epava, 2000. 480 s. ISBN 80-86297-05-5.
4. LUKÁŠ, Karel a kol. *Gastroenterologie a hematologie pro zdravotní sestry*. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. 380 s. ISBN 80-247-1283-0.
5. LUKÁŠ, Karel a kol. *Funkční poruchy trávicího traktu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003. 200 s. ISBN 80-247-0296-7.
6. KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství III*. 1. vyd. Praha: Informatorium, 2002. 196 s. ISBN 80-86073-98-X.
7. FERGUSON, A. *New perspectives of the pathogenesis of coeliac disease: evolution of a working definition*, *Journal of Internal Medicine*, 1996; 240, s. 315-318
8. Kordač, Václav a spolupracovníci. *Vnitřní lékařství II*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1988. 728 s. ISBN 08-051-88
9. Celiak.cz. *Bezlepková dieta. Jde to i bez lepku!* Společnost pro bezlepkovou dietu z.s. 2015.
10. KOHOUT, Pavel a PAVLÍČKOVÁ, Jaroslava. *Celiakie: Víte si rady s bezlepkovou dietou?* 1. přeprac. vyd. Praha: Forsapi, 2010. Rady lékaře, průvodce dietou. ISBN 987-80-87250-09-9.
11. Ledovcový model projevů celiakie. [cit. 25. 1. 2017] Dostupné z <<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/texty/celiak.htm>>.
12. FRŮHAUF, Pavel. *Celiakie v dětském věku*. 1. vyd. Olomouc: Solen Print pro Nestlé Česko, 2009. ISBN 978-80-87290-00-2.
13. Kohout, Pavel. *Diagnostika a léčba celiakie*. *Interní Med.* 2006; 7 a 8: 324-326.
14. Malkusová I, Blihar K. *Celiakie dospělých – často opomíjené onemocnění*. [online]. Sestra. 2010. Dostupné z <<http://zdravi.euro.cz/clanek/sestra/celiakie-dospelych-casto-opomijene-onemocneni-452656>>.

15. ČERVENKOVÁ, Renata. *Celiakie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-425-3.
16. KRAMER-PRIESCH, Herta a Ingrid KIEFER. *Laktóza a fruktóza: [co smím vůbec jíst a co mám vařit?]*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2009, 127 s. ISBN 978-80-247-2487-4.
17. FERENČÍK, Miroslav. *Imunitní systém: informace pro každého*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1196-6.
18. KREJSEK, Jan a KOPECKÝ, Otakar. *Klinická imunologie*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2004. ISBN 80-86225-50-X.
19. PROKOPOVÁ, Lucie. *Celiakie - co má vědět ambulantní internista. Interní medicína pro praxi*. Olomouc: SOLEN, 2008; 10(5): 233-239. ISSN 1212-7299.
20. MIM ID #212750, GeneTests, Links.CELIAC DISEASE; CD, 2011 Johns Hopkins University, [cit. 14. 3. 2017].
21. Arentz-Hansen, H., Komer, R., Molberg, O., Quarsten, H., Vader, W., Kooy, Y. M. C., Lundin, K. E. A., Koning, F., Roepstorff, P., Sollid, L. M., McAdam, S. N. *The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase*. J. Exp. Med. 191: 603-612, 2000.
22. Jonáš, Josef. *Tolerance pšeničného glutenu*. [online]. [cit. 15. 3. 2017].
23. HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTUŇKOVÁ. *Základy imunologie*. 4. vyd. Praha: Triton, 2009. ISBN 978-80-7387-280-9.
24. FUČÍKOVÁ, Terezie. *Klinická imunologie v praxi*. 1. vyd. Praha: Galén, 1995, 319 s. ISBN 80-85824-24-8.
25. STRAKOVÁ, Soňa. *Život s celiakií*. Florence, 2007, Roč. 3, č. 7-8, s. 328-329. ISSN: 1801-464X.
26. Horton V, Stratton I, Bottazzo G, Shattock M, Mackay I, Zimmet P, Manley S, Holman R, Turner R (1999). *Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. [online], Diabetologia 42 (5): 608–16. doi:10.1007/s001250051202. PMID 10333055.
27. DVOŘÁK, Miloš. *Dermatitis herpetiformis Dühring jako forma manifestace glutenové enteropatie* [online]. 2005. [cit. 17. 3. 2017].

28. DITRICHOVÁ, D. a kol. *Repetitorium dermatologie*. Olomouc: Epava, 2002. 304 s. ISBN 80-86297-08-X.
29. FRIČ P, DrSc., *O celiakii* [online], 2010, Klub celiakie Brno, Asociace rodičů a přátel zdravotně postižených dětí v ČR, o.s. [cit. 17. 3. 2017].
30. Dvořák M, *Informace pro pacienty Celiakie*, Česká gastroenterologická společnost, Česká lékařská společnost JEP, 2007 (aktualizováno: 26. 09. 2008) Celiakie, [online]. [cit. 17. 3. 2017].
31. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz JK, et al. *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease*. Arch Dis Childhood, 1990; 65: 909-911.
32. Konečný, Michal. *Nemoci duodena, diagnostika a léčba*. Interní Med. 2014; 16 (4): 148-150.
33. Frič, Přemysl a Keil Radan. *Celiakie pro praxi*. Med. Praxi. 2011; 8 (9):354-359.
34. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. *Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management*. Nutrients. 2015; 7(9):8020-35.
35. Kocna P., Vaníčková Z., Dvořák M. *Céliakie, screening a riziko u autoimunitních onemocnění*. [online] Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha, 4. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha. [cit. 18. 3. 2017].
36. Frühauf P., Bronský J., Dědek P., Nevoral J., Kotalová R., Sýkora J., Szitányi N., Šebková A., Zahradníček L. *Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících*. Čes-slov Pediat, 2016; 71 (3):175-183.
37. ZIMA, Tomáš. *Laboratorní metody: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2008*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2008. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-28-2.
38. Votava M, a kol. *Lékařská mikrobiologie II. Přehled vyšetřovacích metod v lékařské mikrobiologii*. Brno, Masarykova univerzita 2003: 309 s.
39. BASS, Stephanie. *Celiakie: úspěšná léčba nesnášenlivosti lepku*. Praha: Jan Vašut, 2013. ISBN 978-80-7236-839-6.
40. KOHOUT, Pavel, *Celiakie – Dieta bezlepková*, Nakladatelství Pavla Momčilová, 1994. ISBN 80-901137-6-1.

41. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, et al. TEDDY Study Group. *Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country*. N Engl J Med. 2014; 2014: 42-49.
42. FRIČ, P., ZAVORAL, M., DVOŘÁKOVÁ, T.: *Přehledný referát – Choroby způsobené lepem*. Vnitřní lékařství, 2013; 59(5):376–382.
43. Tatham AS, Shewry PR. *Allergens in wheat and related cereals*. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 1712–1726.
44. FRIČ, P. *Celiakie – celosvětová choroba mnoha tváří*. Česká a Slovenská Gastroenterologie a Hepatologie. 2008; 62(4), s. 187-189.
45. DVOŘÁK, Miloš. *Celiakální sprue*. Zdravotnické noviny. 2005, 4(54), 5. ISSN 0044-1996.
46. KOHOUT, Pavel a PAVLÍČKOVÁ, Jaroslava. *Celiakie*. 2. rozšířené vyd. Čestlice: Medica Publishing Čestlice, 1999. 110 s. Dieta. ISBN 80-85936-29-1.
47. FRIČ, Přemysl a MENGEROVÁ, Olga. *Celiakie*. 1. vyd. Čestlice: Medica, 2008. 188 s. ISBN 40-566-9107-4.
48. MARQUARDT, Trudel a Britta-Marei LANZENBERGER. *Vaříme zdravě bez lepku: jíme zdravě s celiakií*. Praha: Vašut, 2006. ISBN 80-7236-348-4.
49. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí*. 2., dopl. a zcela přeprac. vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2502-4.
50. NEVORAL, Jiří a KOTALOVÁ, Radana. *Celiakální sprue*. Postgraduální medicína. 2002; 4: 14-21.
51. Schuppan D. *Current concepts of celiac disease pathogenesis*. Gastroenterology. 2000; 119: 234.
52. Bai J, Zeballos E, Fried M, et al. *World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Celiac disease*. [online]. Dostupné z <www.worldgastroenterology.org> [cit. 20. 3. 2017].
53. NEVORAL, Jiří. *Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa*. Praha: Mladá fronta, 2013. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-2863-9.
54. BRDIČKA, Radim a William DIDDEN. *Genetika v klinické praxi*. Praha: Galén, 2016. ISBN 978-80-7492-182-7.

55. MARKALOUS, Bohumil a Marie GREGOROVÁ. *Nemoci štítné žlázy: otázky a odpovědi pro pacienty a jejich rodiny*. 2. vyd. Praha: Triton, 2004. ISBN 80-7254-492-6.
56. ZAMRAZIL, Václav a Terezie PELIKÁNOVÁ. *Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-478-2.
57. HEHLMANN, Annemarie. *Hlavní symptomy v medicíně: praktická příručka pro lékaře a studenty*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-2612-0.
58. BĚLOBRÁDKOVÁ, Jana a Ludmila BRÁZDOVÁ. *Diabetes mellitus*. V Brně: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-7013-446-1.
59. RUŠAVÝ, Zdeněk a Veronika FRANTOVÁ. *Diabetes mellitus, čili, Cukrovka: dieta diabetická*. Praha: Forsapi, 2007. Rady lékaře, průvodce dietou. ISBN 978-80-903820-2-2.
60. RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.
61. DÍTĚ, Petr. *Vnitřní lékařství: učebnice pro lékařské fakulty*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-496-6.
62. Megiorni F, Pizzuti A. *HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing*. J Biomed Sci. 2012; 19(1): 88.
63. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R. et al. *HLA-DQ and risk gradient for celiac disease*. Hum Immunol. 2009; 70:55–59.
64. KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství*. Praha: Karolinum, 1997. ISBN 80-7184-367-9.
65. STÁRKA, Luboslav. *Endokrinologie*. Praha: Maxdorf, 1997. ISBN 80-85800-77-2.
66. SILBERNAGL, Stefan a Florian LANG. *Atlas patofyziologie člověka*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-7169-968-3.
67. KLENER, Pavel. *Vnitřní lékařství*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Karolinum, c2006. ISBN 80-7262-430-x.
68. ZAMRAZIL, Václav, Aranka ŠIMEČKOVÁ a Karel VONDRA. *Časná stadia diabetes mellitus: diagnostika, prevence, perspektivy léčby*. Praha: Maxdorf, 1997. ISBN 80-85800-74-8.
69. BARTOŠ, Vladimír a Terezie PELIKÁNOVÁ. *Praktická diabetologie*. 3. rozš. vyd. Praha: Maxdorf-Jessenius, 2003. ISBN 80-85912-69-4.

70. BARTŮŇKOVÁ, Jiřina, PAULÍK, Milan a kolektiv: Vyšetřovací metody v imunologii, 2. přepracované a doplněné vydání, Grada Publishing, a.s., 2011. ISBN 978-80-247-3533-7.
71. VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie – vyšetřovací metody*. Brno: Neptun, c2010. ISBN 978-80-86850-04-8.
72. ZICHOVÁ, Marie. *Vyšetřovací metody in vitro v nukleární medicíně*. 2. přeprac. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1993. Učební text (Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví). ISBN 80-7013-149-7.
73. FASANO, A., CATASSI, C. *Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum*. *Gastroenterology*, 2001, roč. 120, s. 636-651.
74. Změny sliznice tenkého střeva. [cit. 25. 3. 2017] Dostupné z <http://2.bp.blogspot.com/_zIDF7N81bbQ/S9Dte7QMstI/AAAAAAAAASI/P6Yt6D_wA6w/s1600/MARSH.jpg>.
75. WOLTERS, V.M., WIJMENGA, C. *Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications*. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:190-195.
76. ABDULKARIM, A.S., MURRAY, J.A. *The diagnosis of coeliac disease*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003, roč. 17, s. 987-995.
77. SERRA, S., JANI, P.A. *An approach to duodenal biopsies*. *Journal of Clinical Pathology*, 2006, roč. 59, č. 11, s. 1133-1150.
78. MEDRANO, L. M., DEMA, B., LÓPEZ-LARIOS, A., MALUENDA, C., BODAS, A., LÓPEZ-PALACIOS, N., FIGUEREDO, M. A., FERNÁNDEZARQUERO, M., NÚÑEZ, C. *HLA and Celiac Disease Susceptibility: New Genetic Factors Bring Open Questions about the HLA Influence and GeneDosage Effects*. *Plos One*, 2012, roč. 7, č. 10, s. 1-5.
79. MAKOVICKÝ, P., RIMÁROVÁ, K. *Význam a možnosti skríníngu v diagnostike celiakie*. *Vnitřní lékařství*, 2011, roč. 57, č. 2, s. 183-187.
80. Označení bezlepkových potravin. [cit. 28. 3. 2017]. Dostupné z <<http://www.proalergiky.cz/alergie/clanek/bezlepkova-dieta>>.
81. Označení bezlepkových potravin. [cit. 28. 3. 2017]. Dostupné z <<http://www.celiac.cz/default.aspx?article=236>>.

82. Nepřímá imunofluorescence endomysia. [cit. 28. 3. 2017]. Dostupné z <https://en.wikipedia.org/wiki/Coeliac_disease#/media/File:ENDOMYSIAL_ANTI_BODIES.jpg>.
83. Vyhláška č. 35/2012 Sb., kterou se mění vyhláška č. 54/2004 Sb., o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití, ve znění pozdějších předpisů, [cit. 7. 4. 2017]. Dostupný z <<https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=76792&nr=35~2F2012&rp=15#local-content>>
84. Klein J, Sato A. *The HLA system. First of two parts.* N Engl J Med 2000; 343(10):702-709.
85. VOLLER, A. a D.E. BIDWELL AND A. BARTLETT. *The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)*. Alexandria, Va: Dynatech Laboratories, 1979. ISBN 0906036011.
86. General Sandwich ELISA Protocol. [cit. 10. 4. 2017]. Dostupný z <<https://www.thermofisher.com/cz/en/home/references/protocols/cell-and-tissue-analysis/elisa-protocol/general-elisa-protocol.html>>.
87. Schéma metody ELISA. [cit. 10. 4. 2017] Dostupný z <http://www.leinco.com/sandwich_elisa>.
88. Shyamala V, Ames GF. *Genome walking by single-specific-primer polymerase chain reaction: SSP-PCR.* Gene. 1989; 84(1): 1-8.
89. Shyamala V, Feroo-Luzzi Ames G. *Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction (SSP-PCR) and Genome Walking.* Methods Mol Biol. 1993; 15:339-48.
90. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, HällStröm O, Pikkareinen P. *Infertility and coeliac disease.* Gut 1996; 39: 382-384.
91. Ferguson R, Holmes GKT, Cooke WT. *Coeliac disease, fertility and pregnancy.* Scand J Gastroenterol 1982; 17: 65-8.
92. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. *Obstetric and gynaecological problems in women with untreated celiac sprue.* J Clin Gastroenterol 1990; 12: 37-9.
93. Sher KS, MayberryJF. *Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study.* Digestion 1994; 55: 243-6.
94. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, et al. *Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?* Lancet. 1999; 354:647-648.

95. Fasano A et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(3):286-92.
96. Green PH et al. *Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey.* *American Journal of Gastroenterology.* 2001; 96, 126-131.
97. Hernandez L., Green PH. *Extraintestinal manifestations of celiac disease.* *Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 383.
98. Barada K et al. *Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden?* *World J Gastroenterol.* 2010; 16(12): 1449-1457.
99. Hin H, Bird G, Fisher P et al. *Coeliac disease in primary care: case finding study.* *BMJ* 1999; 318:164-7.
100. Catassi C, Gatti S, Fasano A. *The new epidemiology of celiac disease.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 1: S7-9.
101. White LE, Merrick VM, Bannerman E et al. *The Rising Incidence of Celiac Disease in Scotland.* *Pediatrics* 2014 132; 4:1-8.
102. Gulral N, Freeman HJ, Thomson A. *Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment.* *World J Gastroenterol.* 2014; 18(42): 6036-6059.
103. Kopáčová, Marcela. *Onemocnění tenkého střeva: malasimilační syndrom a celiakie.* *Practicus 2.* 2016, roč. 15, č. 2, s. 15-18. ISSN 1213-8711.
104. Berndtson K. *Celiac Disease. Distinguishing Gluten Intolerance from Gluten Sensitivity.* MD. 2010.
105. FUCHS, Martin. *Potravinová alergie a intolerance.* Praha: Mladá fronta, 2016. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-3757-0.
106. KRAMER-PRIESCH, Herta a Ingrid KIEFER. *Laktóza a fruktóza: [co smím vůbec jíst a co mám vařit?]*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2487-4.
107. Kohout, Pavel. *Novinky v bezlepkové dietě.* *Interní Med.* 2008; 10 (3): 113-116.
108. Kaurinen K, Lindfors K, Mäki M. *Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective.* *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11, 36-44.
109. Vraná Milena. *Vyšetření HLA pro vazbu s chorobami – přehled a kvalita testů prováděných v ČR.* Odd. HLA, Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku, ÚHKT, Praha. 2017. [online].

Seznam obrázků a tabulek:

Obr. 1: Změny sliznice tenkého střeva. (Převzato) ⁷⁴	5
Obr. 2: Bílkoviny obilných zrn. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)....	6
Obr. 3: Ledovcový model projevů celiakie. (Převzato) ¹¹	9
Obr. 4: Lokalizace a organizace HLA komplexu na chromosomu 6. (Převzat obrázek i popis; Klein et al., 2000)	13
Obr. 5: S celiakií asociované rizikové DQ heterodimery kódované různými kombinacemi alel DQA1 a DQB1. (Převzat obrázek i jeho popis; Megiorni et al., 2012)	15
Obr. 6: Mechanismus reakcí katalyzovaných tkáňovou transglutaminázou. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)	17
Obr. 7: Struktura vazebného místa na molekule HLA-DQ2 a vazba imunogenního peptidu. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004)	18
Obr. 8: Imunopatogeneze celiakální sprue. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004).....	20
Obr. 9: Úloha autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004).....	21
Obr. 10: Diagnostický algoritmus celiakální sprue. (Převzat obrázek i jeho popis; Frühauf et al., 2016).....	23
Obr. 11: Schéma metody ELISA. (Převzato) ⁸⁷	26
Obr. 12: Nepřímá imunofluorescence endomysia. (Převzat obrázek i jeho popis) ⁸²	27
Obr. 13: Označení bezlepkových potravin. ^{80, 81}	30
Obr. 14: Asociace celiakální sprue s autoimunitními imunopatologickými nemocemi a malignitami. (Převzat obrázek i jeho popis; Krejsek a Kopecký, 2004).....	32
Obr. 15: Proces destrukce β -buněk vedoucí ke vzniku diabetu. (Převzat obrázek i jeho popis; Zamrazil, 1997).....	35

Seznam tabulek

Tab. I: Obsah glutaminu α -prolinu v prolaminech různých obilovin. (Převzato; Krejsek a Kopecký, 2004).....	6
Tab. II: Typické příznaky dětí a dospělých. ^{13, 15, 53}	8
Tab. III: Shrnutí klinických forem celiakální sprue. (Převzato; Klener, 2006).....	11

Tab. IV: Přítomnost a kombinace rizikových alel. (Megiorni et al., 2009; Berndtson, 2010)	16
Tab. V: Nevhodné a vhodné potraviny a výrobky při dodržování bezlepkové diety. ^{15, 47}	29
Tab. VI: Klasifikace diabetes mellitus podle WHO a ADA. (Převzata tabulka i její popis; Zamrazil, 2007).....	34
Tab. VII: Riziko vzniku imunitně podmíněného diabetes mellitus I. typu. (Převzata tabulka i její popis; Rybka, 2007)	34
Tab. VIII: Pozitivní záchyt jedinců s predispozicemi pro celiakální sprue v laboratoři GENLABS s.r.o.	41