

CELIAC DISEASE AND GLUTEN-FREE DIET

Eva Hybenová, Júlia Štofirová, Anna Mikulajová

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmunity inflammatory disorder of the small intestine caused by the ingestion of gluten in genetically predisposed individuals. The prevalence of the disorder is around 1 % of the Western population and is still increasing. The symptoms of celiac disease include chronic abdominal pain, diarrhoea, and growth retardation in children, and chronic fatigue and headache, bowel complaints, reduced fertility, dermatitis herpetiformis, osteoporosis, nerve and brain disorders, increasing risk of intestinal cancer. The clinical diagnosis of the disease is based on the serological tests and bowel biopsy. The treatment is a long-life gluten-free diet. It is necessary exclude from the diet wheat, rye, barley and probably oats and buckwheat and their products. The novel approaches for celiac disease are focused on the genetic manipulation of nontoxic gluten proteins, enzyme therapy, immune modulation, and induction of oral tolerance to gluten.

Keywords: celiac disease; epidemiology; pathogenesis; gluten-free diet

ÚVOD

Slovo celiakia (iné názvy: primárny malabsorpčný syndróm, gluténová enteropatia, idiopatická steatorea, netropická sprue, Herterova-Heubnerova choroba, intestinálny infantilizmus) pochádza z gréckeho slova koiliakos, t.j. trpiaci črevnými ťažkosťami (**Svačina, Bretšnajdrová, 2008**). Ide o zápalové autoimunitné ochorenie tráviaceho traktu, ktoré postihuje najmä sliznicu proximálnych častí tenkého čreva. V ťažkých prípadoch sa lézie šíria až do ilea, ale boli pozorované aj abnormality rektálnej mukózy (**Ciclitira et al., 2005a**).

Celiakia sa vyskytuje u geneticky predisponovaných jedincov, ktorí konzumujú potraviny obsahujúce lepok (glutén). Proteíny lepku, prolamíny a gluteníny, ktoré môžu vyvolať zápalové zmeny tenkého čreva, sa vyskytujú v zrnách pšenice, jačmeňa, raže, ovsu a pohánky (**Pekárková et al., 2009; Kanerva et al., 2012**).

Pri celiakii dochádza k poruche absorpcie živín z potravy. Dôsledkom sú chronické hnačky, podvýživa, hlavne u vitamínov skupiny B (kyselina listová, kobalamíny) a minerálnych látok (najmä Ca a Fe). Ochorenie je často spojené s inými autoimunitnými ochoreniami, ale aj s osteoporózou, zníženou fertilitou a Downovým syndrómom (**Howdle, 2003, Stachová et al., 2009; Páv, 2006**). Pri neliečenej celiakii je zvýšené riziko malígnych ochorení (**Páv, 2006; Presutti et al. 2007; Pekárková et al., 2009**).

Ochorenie sa vyskytuje celosvetovo najmä u príslušníkov kaukazskej rasy, u oboch pohlaví a v každom veku. Mnohí pacienti sú asymptomatickí a o ochoreni nevedia. Podľa odhadov, na jedného diagnostikovaného pacienta pripadá 7-10 pacientov s nepoznaným ochorením (**Ciclitira et al., 2005a; Presutti et al., 2007**).

Liečba celiakie spočíva v doživotnom bezlepkovom diétnom režime a prípadnej substitúcii chýbajúcich nutričných látok (**Pekárková et al., 2009; Páv, 2006**).

HISTÓRIA CELIAKIE

Prvý popis celiakie pochádza pravdepodobne z 2. storočia pred naším letopočtom, kedy Aretaeus z Cappadocie popísal pacienta s neprospievaním a chronickými hnačkami. Podrobnejšie popísal chorobu v roku 1887 Samuel Gee, pediater z londýnskej nemocnice Sv. Bartolomeja, ktorý ako prvý uviedol možnosť ovplyvnenia ochorenia stravou. V roku 1924 zaviedol Haas do liečby celiakie u detí diétu, ktorá sa používala až do 50. rokov 20. storočia (**Ciclitira et al., 2005a; Ciclitira, Moodie, 2003**).

Príčinný faktor rozvoja celiakie bol opísaný v roku 1950 pozorovaním zlepšenia stavu detí v Holandsku počas II. svetovej vojny, v čase nedostatku obilnín. Holandský pediater W. K. Dicke vtedy pozoroval zhoršenie zdravotného stavu u celiatických detí po tom, ako požili chlieb. To ho viedlo k záveru, že pšenica je toxická pre pacientov s celiakiou. Dicke aj s kolegami potom preukázal, že pšeničná múka bola tá nežiadúca zložka stravy a jej toxicita spočívala vo frakcii lepku (**Rimárová, 2005; Ciclitira et al., 2005a**).

Až po II. svetovej vojne Dicke v spolupráci s J. H. van de Kamerom a H. A. Vayersom dokázal, že gliadín, v alkohole rozpustná zložka vo vode nerozpustnej bielkoviny gluténu, je zodpovedná za patologické zmeny črevnej sliznice i za väčšinu klinických prejavov celiakie (**Rimárová, 2005**).

Histologické nálezy v čreve boli popísané pomerne neskoro, najmä kvôli domnienke, že abnormálne zmeny na sliznici pozorované pri pitve boli v dôsledku postmortálnych zmien. V roku 1954 Paulley so spolupracovníkmi popísal histológiu sliznice jejuna u celiatického pacienta. Skinner a Royer vyvinuli metódu biopsie duodena (**Ciclitira et al., 2005a**).

Aj keď tieto objavy dramaticky zlepšili diagnostiku

a prognózu ochorenia, zostáva okolo celiakie stále mnoho nejasností.

EPIDEMIOLOGIA

Podľa výskumu v 50-tych rokoch 20. storočia bola frekvencia celiakie vo svete stanovená v rozsahu 1 prípad na 4 000 až 8 000 obyvateľov. Za hlavné kritérium na stanovenie diagnózy sa považovala typická symptomatológia kompletného malabsorpčného syndrómu. Začiatkom 60-tych rokov sa zavedením enterobiopsie pohľad na výskyt celiakie zmenil. Napriek tomu, ostáva celiakia celosvetovo nedostatočne diagnostikovaným ochorením a počet diagnostikovaných prípadov je oveľa nižší ako reálne počty celiatikov (Lukáš, 2009; Makovický, Rimárová, 2011).

Celiakia je výsledkom pôsobenia dvoch faktorov: enviromentálneho (konzumácia pšenice) a genetického (HLA gény) a distribúcia týchto dvoch zložiek uľahčuje identifikáciu krajín s vyšším rizikom celiakie. Takže gluténová intolerancia je častá v Európe, severnej a južnej Amerike, severnej Afrike, Austrálii a juhozápadnej Ázii a naopak nie je veľmi bežná na ďalekom Východe, kde potraviny na báze pšenice nie sú súčasťou základnej stravy a výskyt haplotypov DQ2 a DQ8 je zriedkavý (výskyt haplotypu DQ2 v Číne je okolo 3 %), alebo absentuje (Japonsko), prípadne nie je známy (Kórea, Malajzia, Filipíny atď.) (Accomando, Cataldo, 2004).

Ochorenie bolo opísané hlavne u kaukazských národov, ale boli diagnostikované prípady vo všetkých etnických skupinách. Akékoľvek rozdiely medzi etnickými skupinami môžu byť v dôsledku genetickej rozdielnosti medzi populáciami, dostupnosti diagnostických zariadení a konzumácie príslušných obilnín, pretože celiakia sa môže prejavíť len u populácie, ktorá konzumuje pšenicu (Howdle, 2003).

Zaujímavé sú údaje, aj keď je ich obmedzené množstvo, o rozšírení celiakie v Afrike. Gluténová intolerancia je rozšírená v Magrebskej oblasti (severné regióny Afriky). Najvyšší výskyt celiakie 1:20 bol popísaný u ľudí kmeňa Saharawi zo saharského regiónu Afriky. Naproti tomu, obyvatelia centrálnej Afriky (Burkina Faso) sérologicky testovaní neboli pozitívni na protilátky. Sú však potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie týchto údajov (Accomando, Cataldo, 2004; Ciclitira, Moodie, 2003).

Tabuľka 1 Prevalencia celiakie v niektorých európskych krajinách (Krajčirová, 2007; Accomando, Cataldo, 2004)

Krajina	Prevalencia	%
Chorvátsko	1 : 500	2,00
Dánsko	1 : 394	2,50
Estónsko	1 : 88	11,36
Fínsko	1 : 99	10,00
Nemecko	1 : 500	2,00
Maďarsko	1 : 85	11,76
Írsko	1 : 122	8,20
Nórsko	1 : 340	2,94
Portugalsko	1 : 134	7,46
Španielsko	1 : 389	2,57
Švédsko	1 : 190	5,26
Švajčiarsko	1 : 132	7,56
Holandsko	1 : 192	5,20
Veľká Británia	1 : 100	10,00

Súčasný údaje o priemernej celosvetovej prevalencii sú 1:100 až 1:250 obyvateľov. V Tab. 1 je uvedený výskyt celiakie v rôznych európskych krajinách na základe skriningových štúdií. Skutočná frekvencia výskytu je len ťažko stanoviteľná, pretože symptomatickí pacienti tvoria len vrchol ľadovca. Najmä u dospelých sa celiakia prejavuje značne variabilne a atypické formy sú častejšie než klasická forma vyskytujúca sa najmä u detí. Na Slovensku bolo v roku 2008 diagnostikovaných 7 930 pacientov, čo predstavuje prevalenciu 1:677. Na základe údajov z iných európskych krajín sa predpokladá výskyt 1:250, čo znamená, že diagnostika celiakie stále nie je dostatočná a predstavuje len vrchol ľadovca (Ciclitira et al., 2005a; Pekárková et al., 2009; Makovický, Rimárová, 2011).

Veková distribúcia celiakie v dospelosti je bimodálna, prvý vrchol je v 3.-4. dekáde, druhý v 5.-6. dekáde. Rozdiel medzi pohlaviami je minimálny, o niečo viac sú postihované ženy (Stachová et al., 2009).

V súčasnosti sa hľadajú spôsoby, ako diagnostikovať ochorenie už v rannom štádiu, pričom hlavný dôraz sa kladie na presnosť, rýchlosť, minimálnu invazivnosť a samozrejme aj primeranú cenu vyšetrenia. Včasným stanovením diagnózy a okamžitým zavedením bezlepkovej diéty je možné u podstatnej časti pacientov dosiahnuť ústup klinických symptómov a znížiť výskyt závažných komplikácií choroby (Pekárková et al., 2009; Stachová et al., 2009).

PATOGENÉZA

Celiakia je komplexným autoimunitným ochorením postihujúcim najmä tenké črevo. Ide o zápalové ochorenie vyvolané príjmom lepku u geneticky citlivých jedincov. Tieto dva faktory ovplyvňujúce vznik celiakie sú v súčasnosti intenzívne skúmané. Potencionálne spúšťacie faktory patologickej imunitnej odpovede sú predmetom výskumu (Pekárková et al., 2009).

GENETICKÉ FAKTORY

Rozvoj celiakie je podmienený interakciou medzi génmi a prostredím, a teda vzniká u jedincov s genetickou predispozíciou. Tá je daná prítomnosťou jedného alebo oboch génov HLA (Human Leukocyte Antigens) komplexu II. triedy - HLA DQ2 a/alebo DQ8 (hlavné predisponujúce gény) (Trynka et al., 2010).

Molekuly HLA II. triedy patria k transmembránovým glykoproteínom, ktorých funkciou je prijať imunogénny fragment a transportovať ho k imunokompetentným (APC) bunkám. V genotype je každý gén zastúpený dvoma alelami, jednou od matky, druhou od otca. V etiopatogenéze celiakie stačí prítomnosť jednej alely predisponujúceho génu na vznik a rozvoj ochorenia, čím vzniká širší priestor pre enviromentálne faktory (Stachová et al., 2009).

Vyššie 98 % pacientov s celiakiou má jeden z uvedených HLA génov. HLA DQ2 má asi 90 % a HLA DQ8 menej ako 10 % pacientov. Hoci prítomnosť HLA génov je dôležitá pre rozvoj celiakie, nie je postačujúca. Vzhľadom na to, že dedičnosť celiakie sa odhaduje na 80 % a výskyt HLA génov predstavuje 35 %-né riziko, do celiakie musí byť zahrnutých viacero geneticky rizikových faktorov. To potvrdili štúdie s dvojčatami, ktoré preukázali veľké rozdiely vo výskyte celiakie u jednovaječných dvojčiat

v porovnaní s HLA identickými dvojjajecnými dvojčatami. Realizovali sa rozsiahle výskumy ľudského genómu, pri ktorých sa dosiaľ identifikovalo 39 nonHLA lokusov predisponujúcich celiakiu. Väčšina z nich nie je špecifická len pre celiakiu, ale súvisia aj s inými poruchami (van Heel et al., 2005; Trynka et al., 2010; Koning et al., 2005; Karell et al., 2003; Heap, van Heel, 2009).

Existuje viacero typov genetických testov, ktoré možno použiť v diagnostike celiakie. Na vyšetrenie je potrebná periférna krv alebo bunkový ster zo sliznice ústnej dutiny. Genetické vyšetrenie nemôže stanoviť diagnózu, ale preukáže, či pacient má, alebo nemá gény predisponujúce vznik ochorenia. Približne 25-40 % zdravej populácie má aspoň jeden z uvedených génov. Naopak, neprítomnosť týchto génov s vysokou pravdepodobnosťou vylučuje prítomnosť celiakie (Stachová et al., 2009).

ETIOPATOGENÉZA

Kľúčovým faktorom vonkajšieho prostredia nevyhnutným pre vznik ochorenia je lepok. Proteíny lepku interagujú s génmi pre celiakiu a spôsobujú abnormálnu imunitnú odpoveď, v dôsledku ktorej dochádza prostredníctvom aktivovaných imunitných buniek (T-lymfocytov a ich produktov) k poškodeniu sliznice tenkého čreva. Nejde priamo o alergiu na lepok, pretože imunitný systém vytvára protilátky súčasne aj proti endomýziu, časti črevnej svaloviny, ktorá je týmito protilátkami poškodzovaná (Stachová et al., 2009).

Lepok je komplex zásobných bielkovín obsiahnutý v obilných zrnách. Možno ho rozdeliť etanolom na rozpustnú frakciu, prolamíny a nerozpustnú, gluteníny. Prolamíny majú u cereálií rozličné názvy: gliadíny v pšenici, hordeíny v jačmeni, sekalíny v raži, aveníny v ovse. Gliadíny sa ďalej delia na alfa, beta, gama a omega podľa relatívnej elektroforetickej rýchlosti alebo podľa poradia aminokyselín na N-terminálnom reťazci. Všetky štyri subfrakcie gliadínu zhoršujú celiakiu. Štúdie poukazujú aj na úlohu nízko a vysokomolekulárnych glutenínov v patogenéze celiakie (Ciclitira et al., 2005b; Pekárková et al., 2009; Koning et al., 2005).

Gliadíny ťažko podliehajú tráveniu; takmer rezistentný na trávenie a enzymatickú degradáciu je 33 aminokyselinový fragment alfa-gliadínu, ktorý je naopak výborným substrátom pre tkanivovú transglutaminázu (Stachová et al., 2009; Krajčirová, 2007).

Aj keď presná štruktúra častí gluténu, ktoré spôsobujú celiakiu, zostáva nejasná, výskum v tejto oblasti poukázal na zrejme kľúčovú úlohu vyššieho obsahu glutamínu a prolínu. Dôkazom toho je, že úplná deamidácia gluténu odstráni jeho pre celiatikov toxické vlastnosti. Avšak parciálna deamidácia zvyšuje citlivosť glutén-senzitívnych T-buniek na tieto proteíny. Práve enzým tkanivová transglutamináza (tTG) zapríčiňuje selektívnu deamidáciu gluténových proteínov, čím zvyšuje ich účinok na glutén-senzitívne T-bunky u celiatikov (Ciclitira et al. 2005b; Koning et al., 2005).

V etiopatogenéze celiakie sa faktory vonkajšieho prostredia uplatňujú zrejme ako spúšťače ochorenia. Samy osebe nevyvolávajú chorobu, ale u predisponovaného jedinca môžu spustiť jej rozvoj, či modulovať jeho priebeh. Najčastejšie opísané faktory sú rôzne infekcie - vírusové, parazitické, bakteriálne, prekonaný fyzický, či

psychický stres, gravidita, pôrod, dojčenie, operácie, trauma, malignity (Stachová et al., 2009; Accomando, Cataldo, 2004; Koning et al., 2005; Pekárková et al., 2009).

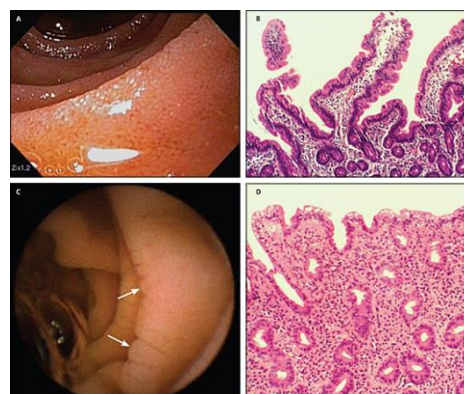
Veľmi dôležitým sa ukazuje dojčenie, jeho dĺžka a prípadne zloženie náhradnej dojčenskej výživy. Lepok je vhodné zaviesť do výživy najskôr po ukončení 4. a najneskôr do konca 7. mesiaca veku dieťaťa, pričom je dôležité v čase zavádzania lepku do stravy pokračovať v dojčení. Bolo dokázané, že deti, ktoré matky dojčili aspoň do obdobia zavedenia lepku do stravy, mali významne nižšie riziko vzniku celiakie. Súčasné porovnávacie štúdie tiež poukazujú na vplyv zloženia pokračovacej dojčenskej výživy. V krajinách, kde tieto výživy obsahujú vysoký podiel prolamínov (Švédsko, Taliansko), je prevalencia celiakie vyššia ako v krajinách, v ktorých dojčenské výživy majú nižší obsah prolamínov (Fínsko, Dánsko), a to aj napriek rovnakému genotypovému zloženiu obyvateľstva (Stachová et al., 2009; Accomando, Cataldo, 2004).

DIAGNOSTIKA

Dosiaľ neexistuje žiaden test univerzálne akceptovaný ako štandard na diagnostiku celiakie. Ale sérologické testy a biopsia tenkého čreva sú veľmi citlivé a špecifické najmä u pacientov s príznakmi celiakie a u ľudí so zvýšeným rizikom (napr. výskyt ochorenia v rodine a u ľudí s autoimunitnými ochoreniami) (Presutti et al., 2007).

Najčastejšími sérologickými markermi pri diagnóze celiakie sú imunoglobulín A (IgA) protilátky proti endomýziu a IgA protilátky proti tkanivovej transglutamináze (tTG). Testovanie na gliadínové protilátky sa neodporúča kvôli nízkej citlivosti a špecifite (Presutti et al., 2007; Pekárková et al., 2009).

Selektívny deficit IgA sa vyskytuje u 2-5 % celiatikov, takže časť pacientov by mohla pri sérologickej diagnostike vykazovať falošnú negativitu. Preto je potrebné aj súčasne stanovenie hladiny celkového IgA. Najnovšie sa používa aj vyšetrenie protilátok triedy IgG. Vysoko špecifické a citlivé sú protilátky proti tkanivovej transglutamináze a proti endomýziu (Ciclitira, Moodie, 2003; Páv, 2006; Hill, 2004; Presutti et al., 2007).



Obrázok 1 Endoskopické a bioptické nálezy u pacientov s a bez celiakie: (A, vľavo hore) endoskopická fotografia normálneho tenkého čreva. (B, vpravo hore) bioptická vzorka normálneho tenkého čreva. (C, vľavo dole) obrázok tenkého čreva celiatika s viditeľnou atrofiou vlí. (D, vpravo dole) bioptická vzorka tenkého čreva celiatika s atrofiou vlí (Presutti et al., 2007)

Na potvrdenie diagnózy je nevyhnutná biopsia tenkého čreva a adekvátny histologický nález. Sú potrebné najmenej 4 vzorky tkaniva odobraté zo sliznice duodena pri gastrofibroskopickom vyšetrení, alebo jejuna pri enteroskopii (Páv, 2006; Presutti et al., 2007; Ciclitira et al., 2005a).

Vzorky sa hodnotia podľa Marshovej klasifikácie, ktorá popisuje 5 základných vzhľadov mukózy od typu 0, ktorý zodpovedá normálnej slizničnej a vilóznej architektúre až po typ IV, hypoplastický stupeň, charakteristický totálnou atrofiou vil a hypopláziou krýpt, ktorý sa môže rozvinúť do malígnych komplikácií (Páv, 2006; Pekárková et al., 2009; Ciclitira et al., 2005a). Na obr. 1 sú zobrazené endoskopické a bioptické nálezy u pacientov s a bez celiakie. Lézie tenkého čreva sú charakteristické morfológiou, ale to sa môže líšiť od pacienta k pacientovi v závislosti od závažnosti a rozsahu ochorenia.

KLINICKÉ PREJAVY

Celiakia je autoimunitná porucha, ktorá vedie k zápalovým procesom v tenkom čreve. Okrem črevných príznakov je spojená s rôznymi mimočrevnými komplikáciami, vrátane kostí a kožných ochorení, anémie, deficitu vitamínov a minerálnych látok, zníženou fertilitou, endokrinnými poruchami a neurologickými deficitmi, či Downovým syndrómom (Briani et al., 2008; Samaroo et al., 2010).

Celiakia je spájaná s inými autoimunitnými ochoreniami ako sú *diabetes mellitus* I. typu, autoimunitná tyreoiditída, autoimunitná hepatitída, kardiomyopatia, Adisonova choroba (Tab. 2) (Páv, 2006; Presutti et al., 2007).

Dühringova herpetiformná dermatitída predstavuje kožnú formu manifestácie celiakie. Zo zhubných nádorov sa u celiatikov najčastejšie vyskytuje nonHodgkinov lymfóm. Menej častý je karcinóm tenkého čreva, pažeráka alebo hltanu (Pekárková et al., 2009; Catassi, 2004; Ciclitira, Moodie, 2003; Presutti et al., 2007).

Mortalita u nekomplikovaných, správne liečených pacientov, sa nelíši od bežnej populácie. U neliečených pacientov je uvádzaná mortalita v rozmedzí 10-30 %, po zavedení bezlepkovej stravy klesá na 0,4 % (Ciclitira et al., 2005a).

Tabuľka 2 Rizikové faktory celiakie (Presutti et al., 2007)

Rizikový faktor	Prevalencia celiakie (%)
<i>Dermatitis herpetiformis</i>	100
Autoimunitné ochorenie štítnej žľazy	1,5 - 14
Downov syndróm	5 - 12
Turnerov syndróm	2 - 10
<i>Diabetes mellitus</i> typu 1	
Deti	3 - 8
Dospelí	2 - 5

Formy celiakie tvoria typický obraz ľadovca. Asi 10 % pacientov manifestuje typickými prejavmi ochorenia, 90 % pacientov je bez klinických príznakov. Rozoznávame tieto klinické formy celiakie: typická (klasická), atypická (subklinická), tichá, latentná a potenciálna. Všetky vykazujú pozitívne protilátky proti endomýziu, resp.

tkanivovej transglutamináze (Ciclitira et al., 2005a; Pekárková et al., 2009).

Klinické prejavy celiakie sú veľmi variabilné. V detskom veku sa ochorenie často prejavuje neprospievaním, malým vzrastom, oneskorenou pubertou, chronickými hnačkami, nadúvaním, anémiou. U dospelých sa môžu vyskytnúť klasické prípady tohto ochorenia s chronickými hnačkami, nadúvaním a bolesťami brucha, slabosťou a malabsorpciou. Avšak mnoho pacientov má iba málo, alebo žiadne gastrointestinálne príznaky, pri ktorých sa vyskytujú rozličné extra-intestinálne poruchy (Tab. 3). Je preto vhodnejšie považovať celiakiu za multisystémovú, nie iba za gastrointestinálnu poruchu (Briani et al., 2008; Krajčírová, 2007).

Tabuľka 3 Príznaky a symptómy celiakie (Presutti et al., 2007)

Príznak/symptóm	Výskyt u celiatikov (%)
Bežné	
Hnačka	45 - 85
Únava	78 - 80
Abdominálne bolesti	34 - 64
Strata hmotnosti	45
Nadúvanie	28
Zriedkavé alebo vzácne	
Osteopénia/osteoporóza	1 - 34
Abnormálna funkcia pečene	2 - 19
Zvracanie	5 - 16
Anémia z nedostatku železa	10 - 15
Neurologické poruchy	8 - 14
Zápcha	3 - 12

LIEČBA CELIAKIE

Základom liečby celiakie je prísna celoživotná bezlepková diéta. Vzhľadom na to, že diéta predstavuje veľký zásah do stravovacích návykov tak detí, ako aj dospelých, je potrebné pacientom zdôrazniť jej nevyhnutnosť a následky pri jej porušovaní. Hlavným problémom pri liečbe je nedodržovanie diéty, ktoré sa vyskytuje u 50-80 % pacientov. Pacienti pokračujú v strave obsahujúcej lepok kvôli nedostatku motivácie alebo informácií. Kľúčová je teda motivácia pacienta, prístup lekára a spolupráca s gastroenterológom alebo dietológom, ktorí majú odborné znalosti v oblasti bezlepkovej diéty. Porušovanie diéty a aj občasná konzumácia lepku nevedie k úprave poškodenej sliznice čreva, čo môže predstavovať permanentný zápal a systémové poškodenie organizmu s ďalšími následkami, ktoré prináša neliečená celiakia (Ciclitira et al., 2005b; Pekárková et al., 2009; Čierna, 2009; Presutti et al., 2007).

U väčšiny pacientov diétne opatrenia vedú k normalizácii klinického, laboratórneho aj enterobioptického nálezu, a to v rôzne dlhom čase od zavedenia bezlepkovej diéty. Asi u 70 % pacientov je zreteľné klinické zlepšenie už po 14 dňoch od začiatku liečby, intestinálna permeabilita sa zlepší po 2 mesiacoch, ale zlepšenie sliznice vyžaduje najmenej 3-6 mesiacov. Predchádzajúce trvanie expozície lepkom významne ovplyvňuje prognózu ochorenia, ako aj výskyt závažných komplikácií celiakie (Pekárková et al., 2009; Ciclitira, Moodie, 2003).

Na začiatku stanovenia diagnózy okrem bezlepkovej diéty majú pacienti dodržiavať aj diétu s obmedzením laktózy. Keďže pacient má poškodenú sliznicu tenkého čreva, vyplýva z toho aj znížená aktivita črevných enzýmov, ku ktorým patrí aj laktáza. Po začatí bezlepkovej diéty nastáva úprava črevnej sliznice a zvyšuje sa aj aktivita laktázy a mlieko a mliečne výrobky sa môžu opäť zaradiť do jedálneho lístka (Ciclitira, Moodie, 2003; Čierna, 2009).

BEZLEPKOVÉ POTRAVINY

Každodennou úlohou celiatikov je výber vhodnej bezlepkovej stravy, pričom stále nezodpovedanou otázkou zostáva akceptovateľný obsah gluténu v potravinách. V januári 2009 prijala Európska Únia Nariadenie Komisie (ES) č. 41/2009, v ktorom sa špecifikujú kritériá pre potraviny určené na osobitné výživové účely so špeciálnym zložením, vhodným aj pre celiatikov. Záväzné pravidlá boli prijaté na 31. zasadnutí Komisie Codex Alimentarius v júli 2008, kde bol prijatý Kódex noriem. V Nariadení sa uvádza, že „potraviny pre osoby trpiace neznášanlivosťou gluténu, ktoré obsahujú jednu alebo viac zložiek vyrobených z pšenice, raže, jačmeňa, ovsu alebo ich krížených druhov, alebo sú z nich zložené, a ktoré boli špeciálne spracované tak, aby v nich bol znížený obsah gluténu, nesmú obsahovať viac ako 100 mg.kg⁻¹ gluténu v potravine vo forme, v akej sa predáva konečnému spotrebiteľovi.“ Vtedy sa na ich označenie použije termín „veľmi nízky obsah gluténu“. Pojem „bezgluténový“ sa môže použiť vtedy, ak obsah gluténu v potravine nepresahuje 20 mg.kg⁻¹. Toto nariadenie sa uplatňuje od 1. januára 2012 (Ú.v.E.Ú. L16, 2009). Bezlepkové potraviny sa označujú logom znázorňujúcim preškrtnutý pšeničný klas.



Obrázok 2 Označovanie bezlepkových potravín

Celiakia je celoživotné ochorenie charakterizované permanentnou intoleranciou lepku. Základným kameňom úspešnej liečby je zavedenie bezlepkovej diéty. To znamená vylúčiť zo stravy pšenicu, raž, jačmeň a triticale a podľa najnovších údajov aj pohánku a výrobky z nich (Pekárková et al., 2009; Ciclitira et al., 2005b; Kanerva et al., 2012).

Aj starobylé odrody pšenice ako kamut, špald a einkorn, ktoré dnes prežívajú renesanciu, sú pre celiatikov škodlivé, pretože majú spoločný genetický základ a podobné aminokyselinové zloženie ako moderné odrody pšeníc (Ciclitira et al., 2005b).

Ovos predstavuje riziková a často diskutovanú potravinu. Štúdie o konzumácii ovsenej múky u pacientov s celiakiou nie sú jednotné a táto otázka je predmetom prebiehajúceho výskumu. Podľa Nariadenia EÚ ovos v potravinách určených pre celiatikov musí byť špeciálne vypestovaný, pripravený a/alebo spracovaný tak, aby sa predišlo kontaminácii pšenicom, ražou, jačmeňom alebo ich kríženými variantmi, pričom obsah gluténu nesmie

presiahnuť 20 mg.kg⁻¹ (Ciclitira et al., 2005b; Čierna, 2009; Ú.v.E.Ú. L16, 2009).

Bezlepková diéta nepredstavuje len vylúčenie pekárskeho výrobku z uvedených obilnín, ale treba si uvedomiť, že múka sa pridáva aj do veľkého množstva ďalších potravín. Zložky obilnín sú súčasťou mnohých hotových pokrmov, polotovarov aj prísad; lepok môžu obsahovať potravinové prísady, emulgátory a stabilizátory, ktoré sa môžu nachádzať v jogurte, kečupe, údeninách, zmrzline, sladkostiach, čokoláde a rôznych konzervovaných potravinách (Čierna, 2009; Pekárková et al., 2009).

Ako náhradu možno použiť potraviny vyrobené z kukurice, sóje, zemiakov, ryže, amarantu a iných plodín, ktoré neobsahujú lepok (Pekárková et al., 2009; Čierna, 2009; Krajčířová, 2007; Ciclitira, Moodie, 2003).

MODERNÉ PRÍSTUPY VO VÝSKUME A LIEČBE CELIAKIE

Zistenie, že črevná mikroflóra pacientov s celiakiou sa líši od zdravých jedincov, poskytuje nové možnosti v použití probiotických mikroorganizmov, ktoré sa môžu podieľať na zlepšení zdravotného stavu celiatikov rôznymi mechanizmami.

Vybrané laktobacily so špecifickými peptidázami boli použité napr. pri výrobe kváskového chleba. Výsledky štúdie preukázali, že pacienti s celiakiou tolerovali takýto chlieb lepšie v porovnaní s „klasickým“ chlebom (Ciclitira et al., 2005b).

Rozsiahle možnosti v príprave bezlepkových surovín prinášajú moderné genetické metódy. Genetická manipulácia a prenos netoxických gluténových frakcií do kukurice, je jednou z možností, ako vytvoriť produkt s dobrými pekárskeymi vlastnosťami (Ciclitira et al., 2005b; Schuppan et al., 2009).

Jednou z navrhovaných možností liečby celiakie bola inhibícia tkanivovej transglutaminázy. Ukázalo sa však, že tento enzým má rôznorodú biologickú úlohu a aj lokálna inhibícia môže spôsobiť nepredvídané nežiaduce účinky. V súčasnosti sa skúmajú najmä možnosti obnovy imunologickej tolerancie na glutén, čo by bolo ideálnym liekom pre liečbu celiakie. Podanie antigénu s cieľom desenzitizovať auto-reakciu voči vlastným antigénom v pokusoch na zvieratách preukázalo ochranu pred vznikom niektorých autoimunitných ochorení. Pochopenie mechanizmov, ktoré vedú k strate tolerancie na glutén, umožní identifikovať jednotlivcov s potenciálnym rozvojom tohto ochorenia a v budúcnosti vyvinúť imunomodulačné postupy na liečbu celiakie šité na mieru (Dewar et al., 2004; Schuppan et al., 2009).

LITERATÚRA

Accomando, S., Cataldo, F. 2004 The global village of celiac disease. *Digestive Liver Disease*, vol. 36, no. 7, p. 492-498. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2004.01.026> PMID: 15285531

Briani, C., Samaroo, D., Alaedini, A. 2008. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, vol. 7, no. 8, p. 644-650. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.05.006> PMID: 18589004

Catassi, C. 2004. Association of Celiac Disease and Gastrointestinal (GI) Lymphomas and Other GI Cancers. *NIH Consensus development conference on celiac disease*. Bethesda: National Institutes of Health, p. 69-72.

- Ciclitira, P. J., Johnson, M. W., Dewar, D. H., Ellis, H. J. 2005a. The pathogenesis of coeliac disease. *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 26, no. 6, p. 421-458. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2005.05.001>
- Ciclitira, P. J., Ellis, H. J., Lundin, K. E. A. 2005b. Gluten-free diet - what is toxic? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 19, no. 3, p. 359-371. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.01.003>
- Ciclitira, P. J., Moodie, S. J. 2003. Coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 17, no. 2, p. 181-195. [http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6918\(02\)00147-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6918(02)00147-6)
- Čierna, I. 2009. Liečba celiakie – celoživotná bezlepková diéta. *Detský lekár*, vol. 16, no. 1, p. 8-10.
- Dewar, D., Pereira, S. P., Ciclitira, P. J. 2004. The pathogenesis of coeliac disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 36, p. 17-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00239-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00239-5)
- Heap, G. A., van Heel, D. A. 2009. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Seminars in Immunology*, vol. 21, no. 6, p. 346-354. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2009.04.001>
- Hill, D. I. 2004. What Are the Sensitivity and Specificity of Serological Tests for Celiac Disease? Do Sensitivity and Specificity Vary in Different Populations? *NIH Consensus development conference on celiac disease*. Bethesda: National Institutes of Health, p. 27-32.
- Howdle, P. D. 2003. Celiac (Coeliac) Disease. *Encyclopedia of Food Science and Nutrition*. 2ed. Oxford: Academic Press, p. 987-994. ISBN: 978-0-12-227055-0.
- Kanerva, P., Brinck, O., Salovaara, H., Sontag-Strohm, T. 2012. Analysis of oat and buckwheat proteins by sandwich R5 ELISA. *Proceedings of the 25th Meeting. Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity*. Freising: German Research Centre for Food Chemistry, p. 43-46. ISBN 078-3-938896-54-9. Available on the web: http://www.wgpat.com.ar/proceeding_25th.pdf
- Karell, K., Louka, A. S., Moodie, S. J. et al. 2003. HLA Types in Celiac Disease Patients not Carrying the *DQA1*05-DQB1*02* (DQ2) Heterodimer: Results From the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human Immunology*, vol. 64, no. 4, p. 469-477. [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(03\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(03)00027-2)
- Koning, F., Schuppan, D., Cerf-Bensussan, N., Sollid, L. M. 2005. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 19, no. 3, p. 373-387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.02.003>
- Krajčirová, M. 2007. Celiakálna choroba v primárnej starostlivosti. *Pediatrica pre prax*, vol. 8, no. 5, p. 268-269.
- Lukáš, M. 2009. Autoimunitné podmienené zánety střevního traktu. *Gastroenterológia pre prax*, vol. 8, no. 3, p. 159-165.
- Makovický, P., Rimárová, K. 2011. Význam a možnosti skríningu v diagnostike celiakie. *Vnitřní lékařství*, vol. 57, no. 2, p. 183-187.
- Nariadenie komisie (ES) č. 41/2009 z 20. januára 2009 o zložení a označovaní potravín vhodných pre osoby trpiace neznášanlivosťou gluténu. *Úradný vestník Európskej únie*, L16/3-L16/5, 21.1.2009. Available on the web: <http://eur-lex.europa.eu>
- Páv, I. 2006. Celiakia v ambulatnej praxi. *Via practica*, vol. 3, no. 1, p. 22-24.
- Pekárková, B., Pekárek, B., Kabátová, J. 2009. Racionálna diagnostika a liečba celiakie. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 46. *Metodický list racionálnej farmakoterapie*, vol. 13, no. 1-2, p. 1-7.
- Presutti, R. J., Cangemi, J. R., Cassidy, H. D., Hill, D. A. 2007. Celiac disease. *American Family Physician*, vol. 76, no. 12, p. 1795-1802. Available on the web: <http://www.aafp.org/afp/2007/1215/p1795.html> PMID: 18217518
- Rimárová, K. 2005. Úvod do celiakie. *Celiakia časopis všetkých celiatikov*, 1, p. 4-5.
- Samaroo, D., Dickerson, F., Kasarda, D. D. et al. 2010. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 118, no. 1-3, p. 248-255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.009>
- Schuppan, D., Junker, Y., Barisani, D. 2009. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology*, vol. 137, no. 6, p. 1912-1933. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>
- Stachová, I., Bánovčin, P., Hyrdel, R. 2009. Celiakia ako autoimunitné ochorenie tráviaceho traktu. *Gastroenterológia pre prax*, vol. 8, no. 3, p. 137-146.
- Svačina, Š., Bretšnajdrová, A. 2008. Dieta pri onemocnení tráviaceho traktu. Svačina, Š. a kol.: *Klinická diétologie*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, p. 209-221. ISBN 978-80-247-2256-6.
- Trynka, G., Wijmenga, C., van Heel, D. A. 2010. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends in Molecular Medicine*, vol. 16, no. 11, p. 537-550. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2010.09.003>
- van Heel, D. A., Hunt, K., Greco, L., Wijmenga, C. 2005. Genetics in coeliac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 19, no. 3, p. 323-339. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.01.001>

Acknowledgments:

This work was part of the project funded by the Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of The Slovak Republic for EU Structural Funds entitled „Evaluation of natural substances and their choice for the prevention and treatment of lifestyle diseases“ (ITMS 26240220040).

Contact address:

Ing. Eva Hybenová, PhD., Institute of Biochemistry, Nutrition and Health Protection, Department of Nutrition and Food Assessment, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology in Bratislava, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovakia, 02/59325436, E-mail: eva.hybenova@stuba.sk

Ing. Júlia Štofirová, Institute of Biochemistry, Nutrition and Health Protection, Department of Nutrition and Food Assessment, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology in Bratislava, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovakia, 02/59325436, E-mail: xstofirova@stuba.sk

Ing. Anna Mikulajová, PhD., Institute of Biochemistry, Nutrition and Health Protection, Department of Nutrition and Food Assessment, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology in Bratislava, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovakia, 02/59325512, E-mail: anna.mikulajova@stuba.sk