Celiakie v roce 2018

Jan Bureš

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

V současné době je popsáno více než 50 onemocnění a poruch asociovaných s glutenem anebo s jinými komponentami pšenice nebo ostatních obilnin. Dokonce ani celiakie není jedna choroba, ale skupina nejméně 3 příbuzných onemocnění. Tento přehledný referát nabízí současný pohled na celiakii a její diferenciální diagnostiku.

Klíčová slova: alergie na lepek – celiakie – refrakterní sprue – s glutenem asociované choroby

Celiac disease in 2018

Summary

Currently more than 50 diseases and disorders are associated with gluten and/or other wheat (cereals) components. Even celiac disease is not just one illness but a group of at least three different related entities. This review provides highlights of celiac disease and its differential diagnosis.

Key words: allergy to gluten – celiac disease – gluten-associated diseases – refractory sprue

Úvod

Celiakie (celiakální sprue) je chronická multiorgánová autoimunitní choroba u geneticky predisponovaných osob, dětí i dospělých. Onemocnění je vyvoláno potravou obsahující gluten (lepek) [1].

Gluten je směs více než 100 glykoproteinů (prolaminy a gluteliny). U pšenice se jedná o směs gliadinů (pšeničné prolaminy; ve vodě rozpustné) a gluteninů (pšeničné gluteliny; ve vodě nerozpustné). Gliadiny z hlediska pekařských vlastností mouky zajišťují tažnost těsta, gluteniny zajišťují pružnost a bobtnavost těsta. V případě ječmene se glutenové prolaminy nazývají hordeiny (*Hordeum* spp.), žitné prolaminy se označují sekaliny (*Secale* spp.) a ovesné aveniny (*Avena* spp.) [2].

U různých chorob asociovaných s glutenem mohou být spouštěčem onemocnění různé komponenty glutenu (např. u celiakie to jsou α - a γ -gliadiny, zatímco u pekařského astmatu ω -gliadiny). U jiných poruch mohou být spouštěčem neglutenové proteiny, případně další látky, které obiloviny obsahují (např. oligofruktany aj) [3].

Celiakie Epidemiologie

Celiakie je velmi časté onemocnění. V Evropě je průměrná prevalence 1 %, nízká je v řadě rozvojových zemí (0–0,2 %), nejvyšší je v oblasti západní Sahary (5,6 %) [1].

Prevalence v posledních letech celosvětově roste. V Evropě je zajímavý severo-jihní rozdíl, např. ve Finsku je prevalence 1 : 50, v Itálii 1 : 400, v Chorvatsku 1 : 500. V České republice je prevalence odhadována na 1 : 200 až 1 : 250

(World Gastroenterology Organisation uvádí 1 : 218) [1,4]. Zajímavý je vývoj v Indii, kde je nyní prevalence 1 : 100–1 : 300. Incidence celiakie v Indii začala rychle stoupat, poté co v potravě obyvatelstva začala drahou rýží nahrazovat levnější pšenice. Prevalence celiakie Pandžábanů žijících ve Velké Británii je vyšší (3 %) než u nativních Britů (1 %). Onemocnění je častější u žen než u mužů (1,5 : 1–3 : 1), u 70 % nemocných se projeví do 20 let věku [1].

Prevalence celiakie u příbuzných 1. řádu je 1 : 20. I přes aktivní přístup lékařů, přes cílený screening a přes vyšší informovanost veřejnosti, je celiakie stále nedostatečně diagnostikována. Je to dáno i tím, že onemocnění často probíhá oligosymptomaticky (bez gastrointestinálních příznaků) nebo zcela asymptomaticky. Celiakie je správně a včas rozpoznána stále pouze asi u 10–15 % nemocných [5]. Na Slovensku je prevalence celiakie odhadována 1 : 250, ale podle oficiálního slovenského registru byla v roce 2008 prevalence 1 : 677 [39], rozdíl mezi předpokládanou a zjištěnou prevalencí dokladuje nutnost intenzivnějšího zaměření se na tuto chorobu [39].

Etiologie a patogeneze

Celiakie je autoimunitní choroba u geneticky predisponovaných osob, onemocnění je vyvoláno potravou obsahující lepek. Genetickou predispozici představují HLA-antigeny II. třídy HLA-DQ2 (u více než 90 % pacientů s celiakií) a HLA-DQ8. Jedním ze spouštěcích faktorů celiakie může být infekce – adenovirus 12 (některé jeho aminokyselinové sekvence jsou shodné s aminokyselinovými sekvencemi α -gliadinu). Patogeneze vyžaduje

interakci 3 složek: gliadinových peptidů, tkáňové transglutaminázy a povrchových glykoproteinů DQ2 a DQ8 T-lymfocytů střevní sliznice. V patogenезi se uplatňují:

- **T-lymfocyty reagující na gliadin** – dominantním epitopem zodpovědným za T-buněčnou odpověď jsou rezidua deamidovaného glutaminu (Q65E) α -gliadinu a gluteninové peptidy; imunodominantním peptidem je 33-mer z α 2-gliadinu (aminokyselinová sekvence α 2-gliadinu 56–88)
- **faktory vrozené imunity** – jsou zodpovědné za spuštění specifické adaptivní T-buněčné reakce na gliadin u geneticky predisponovaných osob (pattern recognition receptors)
- **intraepiteliální lymfocyty** – jedná se o abnormální γ - δ -receptory a zvýšenou expresi interferonu γ a interleukinu 10
- **gliadinové receptory** – gliadinové receptory (CD71) na povrchu enterocytů umožňují transport gliadinových peptidů do lamina propria, kde jsou aktivovány T-lymfocyty [3,5]

Patologie

Pro histologický obraz celiakie je charakteristická vilózní atrofie, zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů a hyperplazie Lieberkühnských krypt. V současné době se používá Oberhuberova modifikace [7] původní Marshovy klasifikace z roku 1992 (tab. 1).

Někteří autoři ještě uvádějí typ 4 původní Marshovy klasifikace: hypoplastický typ s totální vilózní atrofií, hypoplazií krypt, celulární infiltrací lamina propria, popřípadě s depozity kolagenu a zpravidla nezvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů [8].

Dalšími zjednodušenými systémy (které se zdají být i více reprodučibilní) jsou hodnocení podle Ensariho nebo Corazzy [9].

Hodnocení dle Corazzy [9]:

- grade A/typ 1: zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů, ale bez vilózní atrofie

komentář autora: Takovýto nález bývá u pacientů na bezlepkové dietě (s pravděpodobnou konzumací minimálních dávek lepku), u nemocných s Duhringovou chorobou, u rodinných příslušníků celiaků; nejedná se o specifický nález, může být přítomen i u infekcí.

- grade B1/typ 2: klky jsou zachovány, ale jsou zkrácené
komentář autora: Jedná se o spektrum změn symptomatické celiakie.
- grade B2/typ 3: kompletní vilózní atrofie
komentář autora: Jedná se o spektrum změn symptomatické celiakie.

Klinický obraz

Pacienti s klasickou celiakií mají plně vyjádřené projevy a příznaky malabsorpce, včetně průjmů, steatorey, sideropenické anémie, hubnutí a opožděného růstu (u dětí) [37].

Další klinická symptomatologie může být velmi pestrá (a mnohdy zavádějící). Jedná se především o tyto projevy: distenze a bolesti břicha, nepřiměřená únava, anorexie, zácpa (u dětí), kožní projevy, migrény, periferní neuropatie, opožděná puberta a pozdní menarche, infertilita, potraty, předčasné porody, afty v dutině ústní, poruchy chrupu, deprese a úzkosti. V laboratorním vyšetření mohou být vyšší hodnoty aminotransferáz a deficit folátů [1,11].

Ukazatele aktivity celiakie

Striktní bezlepková dieta i nadále zůstává základní léčbou celiakie. Zdá se však, že stojíme na prahu éry nových možností farmakoterapie celiakie (imunomodulátory, biologie, vakcíny, specifické proteolytické enzymy a další). Dosud není shoda, které ukazatele jsou vhodné k posouzení aktivity celiakie, a to nejen pro účel klinických studií. Ani rozsáhlá analýza 286 prací (včetně 24 klinických randomizovaných studií) nepřinesla definitivní odpověď [12]. Žádný z histologických a endoskopických skórovacích systémů nemá dostatečnou validitu. Kvantitativní morfometrická histologická analýza poskytuje vyšší spolehlivost.

Tab. 1. Marshova klasifikace histologických nálezů celiakie. Upraveno podle [7]

typ	IEL/100 enterocytů jejunum	IEL/100 enterocytů duodenum	hyperplazie krypt	klky
0	< 40	< 30	krypty normální	normální
1	> 40	> 30	krypty normální	normální
2	> 40	> 30	zvýšená	normální
3a	> 40	> 30	zvýšená	mírná atrofie
3b	> 40	> 30	zvýšená	výrazná atrofie
3c	> 40	> 30	zvýšená	kompletní atrofie

IEL/100 enterocytů – počet intraepiteliálních lymfocytů na 100 enterocytů

komentář autora:

- Typ 0: normální nález, celiakie je vysoce nepravděpodobná
- Typ 1: takovýto nález bývá u pacientů na bezlepkové dietě (s pravděpodobnou konzumací minimálních dávek lepku), u nemocných s Duhringovou chorobou, u rodinných příslušníků celiaků; nejedná se o specifický nález, může být přítomen i u infekcí
- Typ 2: velmi zřídka nález, příležitostně se může najít u Duhringovy choroby
- Typ 3: spektrum změn u symptomatické celiakie

Jako nejvhodnější se ukazují skórovací indikátory Celiac Disease Symptom Diary (CDS) a Celiac Disease Patient-Reported Outcome (CeD PRO), v USA byly schváleny i Federálním úřadem pro kontrolu léčiv (FDA) [12].

Choroby asociované s celiakií

Duhringova choroba (dermatitis herpetiformis Duhring-Brocq) je vzácné autoimunitní kožní onemocnění asociované s lepkem. Donedávna byla tato nemoc některými autory považována za extraintestinální formu celiakie. Dnes je jasné, že to je samostatná chorobná jednotka. Asociace s haplotypy HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 je přítomna u 80–90 % případů. Asociace s celiakií byla v minulosti uváděna v rozmezí 75–90 %. Postižení tenkého střeva (vilózní atrofie) u Duhringovy choroby v průběhu posledních 45 let kleslo ze 42 % (v roce 1970) na pouhých 29 % (v roce 2015).

Glutenová ataxie je autoimunitní onemocnění u geneticky predisponovaných osob vyvolané lepkem, postihující mozeček, zadní míšní provazce a periferní nervy. Současně prokazatelnou celiakií má přibližně 40 % nemocných, ani u nich však gastroenterologická symptomatologie nebývá v popředí klinického obrazu.

Celiakie je často asociována s dalšími autoimunitními chorobami, jako jsou diabetes mellitus 1. typu, autoimunní tyreoiditida, autoimunní hepatitidy, selektivní IgA deficit, s dalšími onemocněními s imunopatologickým podkladem (idiopatické střevní záněty) a s některými vrozenými nemocemi (Downův a Turnerův syndrom) [4,17,19,33,39]. U výše uvedených autoimunitních chorob a dalších onemocnění je indikován cílený screening celiakie [39]. Mezi choroby spojované s glutenem někteří autoři řadí také autismus, schizofrenii a depresi.

U další padesátky chorob se dnes spíše než „asociace s celiakií“ razí označení „asociace s glutenem“ [5].

Diagnostika

Diagnostika celiakie je založena na základě sérologie (autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze, endomysiu, retikulinu a protilátky peptidům deamidovaného glutenu) [1,4,5,6,11] a na základě histologického vyšetření biopsie distálního duodena nebo proximálního jejunu [1,4]. Preferováno je vyšetření autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (pro mírně vyšší senzitivitu a specifitu), je však nezbytné vždy vyloučit současný IgA deficit (přítomen u 3 % celiaků). V případě IgA deficitu je třeba autoprotilátky vyšetřovat ve třídě IgG [1]. Genetické vyšetření má doplňkový charakter, důležitá je však negativní prediktivní hodnota absence HLA-DQ2 a HLA-DQ8 [39].

Při gastroskopii je možno odebrat cíleně pod kontrolou zraku biopsie z distálního duodena nebo proximálního jejunu k histologickému vyšetření [16,17]. Je-li to možné, odběr by měl být proveden vždy z vrcholků Kerkringových řas (u těžce atrofické sliznice jsou příčné řady vyhlazené a nelze je spolehlivě identifikovat). Endoskopický obraz je charakteristický, vedle redukce počtu (nebo ztráty) příčných řas zahrnuje mozaikový

reliéf, vroubkování anebo rýhování sliznice. V duodenu může být patrná abnormální cévní kresba a nodulární reliéf (způsobený hypertrofií Brunnerových žláz). V případě nejasného nativního endoskopického obrazu může být prospěšné imerzní zobrazení (vynikne chybění klků) anebo chromoendoskopie (zvýrazní se mozaikový reliéf atrofické sliznice) [17].

Endoskopie je velmi důležitá pro správné rozpoznání celiakie omezené na D1 duodenum, a pokud je v duodenu makroskopický obraz normální a typický endoskopický obraz je až v proximálním jejunu [17]. Kapslová enteroskopie a metody hluboké enteroskopie (dvojbalonová a intraoperační enteroskopie) mají zásadní význam pro diagnostiku komplikací, především lymfomu a adenokarcinomu [18,19].

Ultrasonografické (USG) vyšetření břicha a další zobrazovací metody (CT, MRI) mohou upozornit na možnost celiakie. Při USG vyšetření jsou pro symptomatickou celiakii charakteristické klíčky tenkého střeva, které jsou dilatované, s vyšším objemem tekutiny, s vyšší peristaltikou (nalačno), řasy jejunu jsou redukovány a řady ilea zvýšené (tzv. jejunalizace ilea). Mohou být patrné zvětšené mezenterální uzliny a rozšířená a. mesenterica sup.

Pro diagnostiku a léčbu celiakie byla vydána celá řada doporučených postupů [1,6,15,20,21,37]. V poslední době se rozvinula rozsáhlá diskuse, zda je možno diagnózu celiakie u dětí stanovit pouze na základě sérologie, bez nutnosti biopsie tenkého střeva [20,22]. V naší praxi považujeme biopsii tenkého střeva u dospělých za zcela nezbytnou. Naopak v současné době jsme zavedli pravidelné endoskopické kontroly s odběry biopsií z distálního duodena nebo proximálního jejunu. První kontrola by měla následovat po 1 roce striktní bezlepkové diety (kontrolované normalizací původně vysokých hodnot autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze a nově stanovením 33-mer gliadinu ve stolici nebo v moči). Pokud se histologický obraz po 1 roce podstatně nezlepší (přetrvává atrofie typu 3a nebo vyšší dle Marshovy-Oberhuberovy klasifikace), je třeba diagnostiku a případnou další terapii zaměřit na možnou refrakterní sprue či jinou komplikaci. Při podstatném zlepšení nebo normalizaci histologie další bioptické kontroly tenkého střeva postačí jednou za 3–5 let (za předpokladu normálních kontrol sérologických).

Celiakie omezená na D1 duodenum (ultra-short celiac disease) má vilózní atrofii pouze v D1 duodenu. Jsou pozitivní autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze. Onemocnění je zpravidla oligosymptomatické. Charakteristická je deplece folátů a nízké sérové koncentrace feritinu [23].

Diagnostika tzv. séronegativní celiakie je obtížná. Při negativní sérologii a pozitivitě DQ2/DQ8, je vyjádřen „klasický klinický obraz“, histologický nález odpovídá celiakii a projevuje se příznivý efekt bezlepkové diety. Onemocnění je častější u starších osob s autoimunitní diatézou [24–26].

Diagnostika refrakterní sprue I. a II. typu se opírá o imuno-histochemii a průtokovou cytometrii bioptického vzorku

tenkého střeva. U refrakterní sprue I. typu jsou zachovány intraepiteliální lymfocyty s normální membránovou expresí znaků CD3 a CD8. U refrakterní sprue II. typu se jedná o aberantní populaci intraepiteliálních lymfocytů, znak CD3 je zachován pouze v cytoplasmě, exprese CD8 kompletně chybí. Jedná se premaligní stav, který někteří autoři označují jako kryptogenní lymfom, „okno do lymfomu“ (window to lymphoma) [3,5]. Autoprotilátky proti tkáňové transglutamináze vymizí, u malé části pacientů mohou přetrvávat zvýšené protilátky proti deaminovaným gliadinovým peptidům. Důležité je vždy ověřit, zda nemocný dodržuje striktní bezlepkovou dietu (negativní 33-mer gliadin ve stolici nebo v moči), viz dále.

Klasifikace

Celiakii je možno klasifikovat z několika aspektů. Podle klinických projevů, protilátek a histologie je možno rozlišit 5 základních forem celiakie (tab. 2).

Jiné možné členění je na klasickou celiakii, celiakii omezenou na D1 duodenum (ultra-short celiac disease) [23] a séronegativní celiakii [26]. Toto členění lépe reflektuje skutečnost, že celiakie není jedna nemoc, ale skupina (nejméně 3) příbuzných onemocnění.

Světová gastroenterologická organizace (World Gastroenterology Organisation – WGO) nedávno doporučila zjednodušenou klasifikaci celiakie na klasickou, neklasickou (monosymptomatické nebo oligosymptomatické projevy) a asymptomatickou formu celiakie [1]. Byla také doporučena jednotná mezinárodní terminologie (Oslo Definitions for Coeliac Disease and Related Terms) [37].

Diferenciální diagnostika

Diagnostika a tedy i diferenciální diagnostika celiakie je snadná v případě klasického klinického obrazu, pozitivní sérologie a při jasném histologickém nález. Značně obtížná může být v případě celiakie postihující pouze D1 duodenum a při séronegativní celiakii. Velmi obtížná je také diagnostika celiakie, pokud je asociována s imunodeficit (IgA deficit, běžný variabilní imunodeficit, těžká kombinovaná imunodeficeience – SCID, chronická mukokutánní kandidóza – APECED, HIV a další), jiným autoimunitním onemocněním postihujícím tenké střevo (viz níže v této podkapitole) anebo je komplikována superinfekcí (lamblóza, cytomegalovirová infekce, infekce asociované s HIV – *Cryptosporidia*, *Microsporidia* aj).

Obtížnou kapitolu tvoří diferenciální diagnostika dalších onemocnění spojených s vilózní atrofií. Mimo jiné i proto, že v poslední době byla rozpoznána řada nových chorobných jednotek. Ve studii 72 pacientů s vilózní atrofií a negativním sérologickým vyšetřením na celiakii byla vilózní atrofie v 26 % navozena léky, z nich pak 16/19 (84 %) olmesartanem [26]. Olmesartanová (sprue-like) enteropatie byla poprvé popsána v roce 2012 [40]. V popředí klinického obrazu jsou průjemy (100 %), hubnutí (90 %), únava (60 %), zvracení (45 %) a bolesti břicha (35 %). Histologicky se zjistí vilózní atrofie (100 %), intraepiteliální lymfocyty jsou zvýšeny v 65 %, častá jsou subepiteliální depozita kolagenu. Onemocnění nese autoimunitní rysy (100 %), antinukleární protilátky jsou pozitivní v 80 %, polyklonální intraepiteliální CD3⁺CD8⁺ lymfocyty ve 100 % a dále HLA-DQ2 (70 %) a HLA-DQ8 (40 %), v těchto případech je prevalence DQ2/DQ8 ve všeobecné populaci 30–40 %. Po vysazení olmesartanu se stav zpravidla normalizuje v průběhu několika měsíců. Bezlepková dieta je bez efektu, v některých případech je třeba přechodně podat systémové glukokortikoidy anebo azatioprin. Enteropatie s vilózní atrofií byla popsána také při terapii telmisartanem [27].

Autoimunitní enteritida dospělých s vilózní atrofií je vzácné onemocnění. Dosud platí diagnostická kritéria z roku 1985: těžká vilózní atrofie nereagující na dietetické restriktce (lepek, mléko, vajíčka); cirkulující auto-protilátky proti střevu (GECA – anti-gut epithelial cell antibodies; AEA – anti-enterocyte antibodies; AGCA – anti-goblet cell antibodies) anebo je přítomen jiný autoimunitní stav a je vyloučena celiakie a imunodeficit. Terapie je úspěšná pouze asi u dvou třetin nemocných, zkouší se systémové glukokortikoidy, azatioprin, cyklofosfamid, takrolimus, cyklosporin A a infliximab. Podávání intravenózních imunoglobuliny je bez efektu [3].

Vilózní atrofií může být také komplikován systémový lupus erythematoses. Méně často je v diferenciální diagnostice třeba odlišit chorobné jednotky, jako jsou lymfocytární enteritida a kolagenní enteropatie, primární a sekundární exsudativní enteropatie, syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, tropická sprue/tropická enteropatie, eozinofilní enteritida, potravinová alergie, laktázová deficeience, lamblóza, Whippleova choroba a postižení tenkého střeva při proteino-energetické malnutrici (typu kwashiorkor). Diferenciálně diagnostické problémy zpravidla nečiní Crohnova choroba, enteropa-

Tab. 2. Formy celiakie. Upraveno podle [5]

forma	protilátky	biopsie – histologie	příznaky
klasická	+	+	+
subklinická	+	+	atypické (mimostřevní)
silentní	+	+	0 (často pozitivní rodinná anamnéza celiakie)
latentní	+	zvýšené IEL	0
potenciální	+ nebo 0	zvýšené IEL nebo 0	většinou 0

IEL – γ/δ -intraepiteliální lymfocyty

tie z nesteroidních antiflogistik, tumory tenkého střeva (kromě malignit komplikujících celiakii), amyloidóza, Zollingerův-Ellisonův syndrom a reakce štěpu proti hostiteli (GVHD). V diferenciální diagnostice celiakie je cenná negativní prediktivní hodnota vyšetření HLA-DQ2 a DQ8 (vylučuje celiakii téměř se 100% jistotou) [3].

Terapie

Základem terapie celiakie je celoživotní striktní bezlepková dieta. U těžkých stavů je třeba v úvodu krátkodobě (~ 3 měsíce) podávat systémové nebo topické glukokortikoidy a nutriční léčbu (nejvhodnější je enterální výživa polymerními přípravky nazojejunální sondou) [3,14,28]. Přehled povolených (vhodných) bezlepkových a nevhodných (zakázaných) potravin přináší řada publikací, z posledních např. doporučení Světové gastroenterologické organizace [1].

Novou léčebnou možností je larazotid acetát, který ovlivněním pevných spojení (tight junction) kontroluje paracelulární permeabilitu a apiko-bazolaterální polaritu epitelálních buněk. Podle prvních klinických studií larazotid brání reaktivaci celiakie po zátěži lepem (gluten challenge) a příznivě ovlivňuje symptomy nemocných léčených bezlepkovou dietou [29]. Hodnocení symptomů podle Celiac Disease Gastrointestinal Symptom Rating Scale Score je uvedeno výše [12].

U refrakterní sprue I. typu je indikován azatioprin, topické glukokortikoidy a enterální výživa. Alternativou u stavů nereagujících na léčbu by mohl být infliximab, dosavadní zkušenosti jsou však jen kazuistické. Podání interleukinu 10 se neosvědčilo [3].

Léčba refrakterní sprue II. typu je svízelná, vyžaduje mezioborový přístup se zapojením především gastroenterologa, hematologa, onkologa a imunologa. Většina autorů doporučuje rituximab (anti-CD20 monoklonální protilátka), dále se zkouší kladribin (purinový nukleozidový analog, dosud užívaný k terapii vlasatobuněčné leukemie) a alemtuzumab (anti-CD52 monoklonální protilátka, dosud užívaná k léčbě chronické lymfatické leukemie). Transplantace alogenních krvetvorných buněk se v terapii refrakterní sprue II. typu neosvědčila, studie byly přerušeny [3].

U každého pacienta se celiakií je důležité pravidelně kontrolovat, zda dodržuje bezlepkovou dietu. Významný pokles sérových autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze anebo protilátek proti deamidovaným gliadinovým peptidům je dlouhodobým ukazatelem. Rychlejší změny vykazuje střevní typ I – FABP (intestinal fatty-acid-binding protein), jedná se však o nespecifický marker intestinálního poškození (je exprimován v enterocytech). Novým ukazatelem je stanovení 33-mer gliadinu ve stolici nebo v moči (označení „mer“ znamená počet aminokyselin v peptidovém zbytku; v tomto případě 33 aminokyselin v pozici 56–88). 33-mer gliadin je rezistentní vůči štěpení střevními peptidázami. Při striktní bezlepkové dietě je 33-mer gliadin negativní, zvýšená hodnota je úměrná množství konzumovaného lepku v potravě.

Kardiovaskulární rizika u celiakie

Neléčená celiakie je spojena s řadou kardiovaskulárních rizik. Nejčastější je kardiomyopatie. Ve srovnání se všeobecnou populací jsou častější žilní trombózy a tromboembolismus, ischemická choroba srdeční, cévní příhody mozkové a srdeční arytmie.

Některé z nich, především kardiomyopatie, se mohou při striktní bezlepkové dietě kompletně upravit nebo alespoň zlepšit. Při pozdní diagnóze celiakie však může být kardiovaskulární postižení nevratné [30]. Další kardiovaskulární rizika vyplývají z dalších chorob asociovaných s celiakií, především diabetes mellitus 1. typu [30].

Komplikace

Celiakii může provázet celá řada komplikací. Mezi hlavní patří komplikace metabolické, nutriční a hormonální. Pravidelně je přítomna laktózová intolerance/deficit laktázy. Mezi další závažné komplikace patří metabolická kostní nemoc, neurologické komplikace (především epilepsie), psychiatrické komplikace (depresivní stavy s těžkým průběhem). Poměrně častým nálezem je také hyposplenismus (atrofie sleziny) [1,7,5]. Vzácnou, ale obávanou komplikací je celiakální krize. Může být navozena infekcí či traumatem. Klinický průběh připomíná choleru, s rozvrtem vnitřního prostředí (s těžkou metabolickou acidózou), časté jsou i příznaky neurologické (status epilepticus, hypokalemická paraparéza) a krvácivá diatéza [3].

Závažnou komplikací je refrakterní sprue. Část pacientů nereaguje na striktní bezlepkovou dietu, s perzistující malabsorpcí a vilózní atrofií tenkého střeva. Nezbytné je vyloučit jiné příčiny vilózní atrofie [3] (viz kapitoly diagnostika a diferenciální diagnostika).

Závažnou, potenciálně fatální komplikací, je ulcerózní jejunoileitida. Pacient je ohrožen fatálním krvácením nebo perforací tenkého střeva [16,17]. Dříve jedinou možnou terapií bylo akutní chirurgické řešení – totální enterektomie. Nyní je jako záchranná léčba ulcerózní jejunoileitidy doporučován infliximab [3].

Častou komplikací celiakie je syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě. Tento syndrom je přítomen až u poloviny celiaků neodpovídajících na striktní bezlepkovou dietu [6]. Léčba rifaximinem se v této indikaci v případě celiakie neosvědčila [3].

Nejzávažnější komplikace celiakie představují malignity, a to adenokarcinom tenkého střeva a non-Hodgkinovy lymfomy. Jednu třetinu lymfomů komplikujících celiakii tvoří T-buněčný lymfom (EATL – enteropathy-associated T-cell lymphoma) [1,13,17,19]. Méně časté jsou spinocelulární tumory (orofaryngeální a jícnové) a hepatobiliární a pankreatické [3].

Pacienti s celiakií dodržující bezlepkovou dietu nemají vyšší riziko kolorektálního karcinomu, podle některých autorů je toto riziko dokonce nižší než ve všeobecné populaci [3].

Cílený screening celiakie v České republice

České republice je dán program cíleného screeningu celiakie metodickým pokynem Ministerstva zdravotnictví

ČR z roku 2011 [4]. Ke screeningu jsou indikovány následující skupiny:

A. Rizikové choroby a skupiny: příbuzní celiaků 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti), při jejich pozitivitě také 2. stupně (prarodiče, strýcové, tety), zejména při výskytu podezřelého symptomu nebo jiné autoimunitní choroby; dermatitis herpetiformis (Dühring); mikrocytová anémie nereagující na léčbu preparáty železa; předčasná osteoporóza; terapeuticky rezistentní průjemová forma syndromu dráždivého střeva; polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie; ataxie nejasné etiologie; deprese a poruchy chování; amenorea, pozdní menarche; infertilita a poruchy reprodukce; Downův a Turnerův syndrom.

B. Podezřelé symptomy: opožděný psychosomatický vývoj; nevysvětlený úbytek tělesné hmotnosti; nízké sérové železo; výrazné izolované zvýšení sérových aminotransferáz (AST, ALT); izolovaný deficit IgA; recidivující aftózní stomatitida; hypoplazie zubní skloviny.

C. Přidružené autoimunitní choroby: diabetes mellitus 1. typu; autoimunitní tyreoiditida a jiné autoimunitní endokrinopatie; autoimunitní hepatitida; systémový lupus erythematosus; primární sklerozující cholangitida; primární biliární cirhóza (primární biliární cholangitida); Sjögrenův syndrom; choroby pojiva; IgA nefropatie.

Screening realizují praktičtí lékaři, praktičtí lékaři pro děti a dorost, internisté, gastroenterologové a řada dalších specialistů. Vyšetření je dvoustupňové:

- vyšetření autoprotilátek proti tkáňové transglutamináze a sérová koncentrace IgA; v případě positivity
- biopsie a histologické vyšetření sliznice duodena [4]

Nemocní s nově diagnostikovanou celiakií se odesílají podle věku k zahájení léčby a dlouhodobé dispenzarizaci na gastroenterologické pracoviště pro děti a dorost nebo na gastroenterologické pracoviště pro dospělé [4].

Sociální otázky a kvalita života pacientů s celiakií

V České republice (na rozdíl například od Slovenska a dalších zemí) není základní léčba celiakie – tedy bezlepková dieta – hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Zdravotní pojišťovny České republiky k této otázce přistupují značně odlišně, poskytují v roce 2017 dětem a některé pojišťovny i studentům do 26 let příspěvek v širokém rozmezí (od 300 do 6 000 Kč ročně) pro jednu osobu na potraviny s označením bezlepková nebo bez lepku (příspěvek se nevztahuje na přirozeně bezlepkové potraviny – <https://www.celiak.cz/zdravotni-pojistovny-celiakum-v-roce-2017>). Nákladná bezlepková dieta negativně ovlivňuje socioekonomický status pacientů a jejich rodin.

Kvalita života u pacientů s celiakií je výrazně snížena, příčiny jsou multifaktoriální [33]. Po jednom roce striktní bezlepkové diety se kvalita u části nemocných zlepšila [34].

Pacientské organizace a informační portály

V České republice a na Slovensku je aktivní celá řada pacientských organizací, s informačními internetovými

portály a vlastními časopisy. Jejich úroveň je v naprosté většině velmi vysoká. Uvádíme alespoň některé z nich: pod patronací České gastroenterologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně působí Společnost pro bezlepkovou dietu, z.s. (<http://www.cgs-cls.cz/pacientske-organizace>), nejdéle působící pacientskou organizací je Sdružení celiaků České republiky (www.celiak.cz). Na Slovensku Občianske združenie celiatikov (www.celiakia.sk) vydává velmi kvalitní časopis Celiakia.

Perspektivy

V terapii celiakie je v posledních letech objevila celá řada nových směrů. Do pšeničné mouky jsou přidávány bakteriální transglutaminázy nebo je používána hydrolyzovaná pšeničná mouka (ošetřena fungálními enzymy). Dalším novým směrem je chemo-enzymatická detoxifikace glutenu (transamidace glutaminu n-butylaminem) a podání glutenas. Nově se také zkouší monoklonální protilátky proti interleukinu 15 [3].

Prozatím pouze na myším modelu byla testována látka BL7010. Jedná se o P(HEMA-co-SS): kopolymer poly(hydroxyethyl metakrylát-ko-styren sulfonát). Tato látka váže ve střevě gliadin, nevstřebatelný komplex se vylučuje stolicí [3].

Prognóza

Prognóza celiakie je značně variabilní. Při včas diagnostikovaném onemocnění a následné striktní bezlepkové dietě a nekomplikovaném průběhu je prognóza excellentní, délka života je srovnatelná se všeobecnou populací, příčina úmrtí v takových případech s celiakií většinou nesouvisí [32]. Podle některých studií je mortalita pacientů s celiakií vyšší než ve všeobecné populaci [35], podle dalších nikoliv [10]. Neléčená celiakie s vyjádřeným malabsorpčním syndromem má prognózu závažnou, proteinoenergetická malnutrice může být v takových případech komplikována fatální infekcí. Prognóza refrakterní sprue je rovněž závažná. Pětiletá kumulativní letalita (z jakékoliv příčiny) je 30%. Mezi nepříznivé prognostické faktory patří vyšší věk (hazard ratio 2,2) a nález abnormálních intraepiteliálních lymfocytů (hazard ratio 2,85), prognosticky příznivým faktorem je vyšší sérový albumin (hazard ratio 0,7) [35]. Jsou-li přítomny komplikace celiakie anebo asociované choroby, prognóza je jimi výrazně nepříznivě ovlivněna.

Malignity komplikující celiakii mají prognózu velmi nepříznivou. Medián přežití T-buněčného lymfomu (enteropathy-associated T-cell lymphoma – EATL) i adenokarcinomu tenkého střeva, přes veškerou komplexní léčbu, je kratší než 1 rok [3].

Alergie na lepek a další komponenty pšeničné mouky

Alergie na mouku patří mezi časté alergie. Podle poslední nomenklatury (WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database) bylo identifikováno 21 různých alergenů obsažených v pšeničné mouce. Podle cesty expozice alergenům je alergie na složky pšeničné mouky čle-

něna na profesionální asthma bronchiale (tzv. pekařské astma) a alergickou rinitidu, potravinovou alergii, cvičením indukovanou s lepkem asociovanou anafylaxi a kontaktní urtikarii. Může se jednat jak o IgE mediovanou alergii, tak i o non-IgE mechanismy alergické reakce [25,2].

Potravinová alergie je častá u dětí, méně častá u dospělých. U dětí se objeví zpravidla na konci předškolního věku, často spolu s alergií na kravské mléko a vejce. Většina dětí trpí atopickou dermatitidou. Po požití pšeničné mouky u alergika dojde k typické okamžité IgE mediované alergické reakci s typickými příznaky (urtikaria, angioedém, bronchiální obstrukce, nevolnost, bolest břicha). U dospělých bývají příznaky potravinové alergie na pšeničnou mouku méně vyjádřené, a proto může být správné stanovení diagnózy obtížné. Zpravidla se jedná o plynatost a průjem. Cvičením indukovaná s lepkem asociovaná anafylaxe se vyskytuje v dospělosti. Kromě fyzického cvičení může být vyvolána také nesteroidními antiflogistiky nebo alkoholem [25].

Astma bronchiale pekařů bylo známo již v antickém Římě. Jedná se o alergickou reakci na vdechovanou mouku. V současné době postihuje 10–15 % mlynářů, pekařů a cukrářů. Vzácně může vzniknout i po požití potravy kontaminované moukou, která nebyla považována [25].

V roce 2011 bylo vydáno Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) o poskytování informací o potravinách spotřebitelům [8], v České republice platí od listopadu roku 2014. Mimo jiné ukládá povinnost poskytnout informaci o obsahu hlavních alergenů v potravinách. Jedná se o 14 látek nebo produktů nejčastěji vyvolávajících alergii nebo intoleranci. Jako první jsou v tomto seznamu uvedeny obiloviny obsahující lepek nebo jejich hybridní odrůdy anebo výrobky z nich. V rámci této skupiny jsou ještě dále uvedeny podskupiny: 1a (pšenice), 1b (žito), 1c (ječmen), 1d (oves), 1e (špalda) a 1f (kamut).

Neceliakální glutenová senzitivita

Koncept glutenové senzitivity byl formulován již v roce 1980. Neceliakální gluten senzitivní enteropatie jako klinická jednotka byla přesněji definována teprve nedávno (roku 2007). Jedná se o heterogenní skupinu gastrointestinálních a extraintestinálních symptomů způsobených lepkem [25].

Epidemiologie

Přesná prevalence neceliakální gluten senzitivní enteropatie není známa. Část nemocných vyhledá lékaře až v době, kdy již delší čas dodržuje bezlepkovou dietu. Na druhou stranu je však doložen klinický překryv s dráždivým tračníkem, podle některých studií se až jedna pětina pacientů s dráždivým tračníkem zlepšila při bezlepkové dietě. Neceliakální gluten senzitivní enteropatii však nelze považovat za variantu dráždivého tračníku. Podle některých odhadů by v USA mohla být prevalence neceliakální gluten senzitivní enteropatie až 6 % dospělé populace [3,25].

Patogeneze

Patogeneze neceliakální gluten senzitivní enteropatie není beze zbytku objasněna. Předpokládá se porucha vrozené imunity s abnormální reakcí na některé složky obilovin, zejména oligofruktany a polypeptidy exorfiny (produkty fermentace glutenu). Psychiatrická symptomatologie neceliakální gluten senzitivní enteropatie je vysvětlována skutečností, že glutenové exorfiny interferují s metabolismem serotoninu v mozku [25].

Klinický obraz

V klinickém obraze mohou být v popředí bolesti břicha, říhání, meteorismus, průjem (méně často zácpa), nevolnost a zvracení. Častěji jsou pozorovány anální fisury. Z extraintestinálních příznaků to jsou především bolesti hlavy (migrény), muskuloskeletální bolest, nekardiální bolest na hrudi, svědění kůže/exantém, změny nálady (deprese) a poruchy kognitivních funkcí. Vedle lepku (nebo obilovin) je častá potravinová intolerance fermentovatelných oligosacharidů, disacharidů a monosacharidů anebo polyolů (tzv. FODMAPs) [3].

Diagnostika

Diagnostika neceliakální gluten senzitivní enteropatie je obtížná, protože dosud není k dispozici žádný spolehlivý klinický biomarker nebo laboratorní ukazatel [25]. Diagnóza je založena na klinickém obraze, zlepšení příznaků při bezlepkové dietě a recidivě obtíží po opětovném příjmu obilovin. Spolehlivé potvrzení diagnózy přinesou testy se zaslepeným zkříženým podáním standardních dávek lepku nebo placeba. K reakci dochází během několika málo hodin (na rozdíl od potravinové alergie, při níž je reakce rychlá, během několika minut až desítek minut). V běžné klinické praxi se však tyto zátěžové testy neprovádějí [3].

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika může být svízelná. V širším kontextu je nutno v úvodu vyloučit celiakii, jiné enteropatie (s vilózní atrofií nebo bez ní), chronické tenkostěnné infekce, dráždivý tračník, syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě a potravinovou intoleranci FODMAPs. Obzvláště obtížné může být správně rozpoznat psychopatické osoby, které se mylně domnívají, že jejich obtíže jsou způsobeny lepkem. V užší diferenciální diagnostice je třeba odlišit především séro negativní celiakii a skutečnou alergii na lepek a další alergen obilovin [3].

Léčba

Terapie spočívá v bezlepkové dietě, extraintestinální příznaky jsou řešeny symptomaticky. Klinické zlepšení se objevuje v horizontu 4 týdnů bezlepkové diety. Důležitá je edukace pacienta a konzultace s nutričním specialistou, aby se zabránilo karetní dietě anebo malnutrici v dlouhodobém časovém horizontu [3].

Prognóza

Neceliakální gluten senzitivní enteropatie nepochybně zhoršuje kvalitu života nemocných. Prognóza quoad

vitam je příznivá, quoad sanationem nejistá. Není doloženo, že by neceliakální gluten senzitivní enteropatie představovala rizikový faktor pro vznik závažných somatických komplikací nebo pro rozvoj závažného organického onemocnění [3].

Bezlepková dieta u osob bez chorob asociovaných s glutenem

Bezlepková dieta se stala v současné společnosti jakýmsi „módním trendem“, podporována některými sportovci a kulturními celebritami. Bezlepkovou dietu dodržují i někteří lidé, u kterých k tomu není žádný medicínský důvod (podle průzkumů v USA bezlepkovou dietu preferuje až třetina dospělé populace). Tyto trendy jsou podporovány také masivní komerční reklamou, roční obrát za bezlepkové potraviny v USA v roce 2013 představoval 1,8 mld. USD.

Kardiovaskulární rizika neléčené celiakie jsou shrnuta výše. Nicméně ani bezlepková dieta není bez rizik. Tato dieta zpravidla obsahuje vyšší proporce lipidů a sacharidů a vyšší obsah soli, aby se zlepšila palatabilita a konzistence bezlepkových potravin. Také celkový příjem energie potravou je zpravidla vyšší, než je energetická potřeba organismu. Bezlepková dieta tak s sebou může přinášet rizika obezity, dyslipoproteinemie, inzulinové rezistence, metabolického syndromu a aterosklerózy [36]. Rozsáhlá kohortová studie (110 000 osob; Nurses' Health Study a Health Professionals Follow-up Study) v průběhu 26 let neprokázala jasnou souvislost mezi bezlepkovou dietou a ischemickou chorobou srdeční. Nicméně upozorňuje, že bezlepková dieta může být z dlouhodobého aspektu karencí [38]. Z výše uvedených důvodů bezlepkovou dietu nelze všeobecně doporučit osobám bez chorob asociovaných s lepkem.

Závěry

Choroby asociované s glutenem tvoří velmi závažnou oblast medicíny, a to jak po stránce klinické, tak i vědecko-výzkumné. Prevalence těchto onemocnění trvale stoupá. Tyto nemoci kladou velké nároky na správnou a včasnou diagnostiku, adekvátní léčbu, dispenzarizaci a prevenci komplikací. Striktní bezlepková dieta, která je základem terapie těchto chorob, je finančně náročná a představuje ekonomické břemeno pacientů a jejich rodin. Přislíbem do budoucna jsou nové terapeutické možnosti pro stavy nereagující na bezlepkovou dietu anebo k léčbě komplikací celiakie. Důležitými novými přístupy jsou personalizovaná medicína a větší zohledňování kvality života nemocných.

Práce vznikla v rámci projektu PROGRES Q40–15 (Univerzita Karlova), dále podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

Literatura

1. Bai JC, Ciacci C, Corazza GR et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac disease. Milwaukee: World Gastroenterology Organisation 2016. Dostupné z WWW: <[http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english)

[celiac-disease-english](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english)>.

2. Šetinová I. Obilné mouky. In: Fuchs M et al. Potravinová alergie a intolerance. Mladá fronta: Praha 2016: 291–302. ISBN 978–80–204–3757–0.

3. Bureš J. Celiakie a další s glutenem asociované choroby. In: Rokyta R, Höschl C (eds). Moderní medicína – prevence nebo léčba? Axonite CZ: Praha 2017: 12–39. IBSN 978–80–88046–14–1.

4. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR; 28.2.2011; částka 3. Cílený screening celiakie (metodický pokyn). Ministerstvo zdravotnictví ČR: Praha 2011. Dostupné z WWW: <http://www.celiakie-jih.cz/fotky2772/novy_design/dokumenty/Cileny_screening.pdf>.

5. Frič P. Celiakální sprue. In: Bureš J et al. Gastroenterologie 2006. Collectio novissima. Triton: Praha 2006: 219–238. ISBN 80–7254–598–1.

6. Bures J, Cyran J, Kohoutova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J Gastroenterol 2010; 16(24): 2978–2990.

7. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(10): 1185–1194.

8. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) o poskytování informací o potravinách spotřebitelům 1169/2011. Dostupné z WWW: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&from=CS>>.

9. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(7): 838–843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>>.

10. Canavan C, Logan RF, Khaw KT et al. No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(8): 1012–1019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04811.x>>.

11. Drastich P, Honsová E, Lodererová A et al. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study. World J Gastroenterol 2012; 18(43): 6255–6262. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6255>>.

12. Hindryckx P, Levesque BG, Holvoet T et al. Disease activity indices in coeliac disease: systematic review and recommendations for clinical trials. Gut 2018; 67(1):61–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312762>>.

13. Bunganič I et al. Choroby tenkého čreva. Grafotlač: Prešov 2005. ISBN 80–89215–00–9.

14. Frič P. Malabsorpční syndromy. Státní zdravotnické nakladatelství: Praha 1969.

15. Frühauf P, Bronský J, Dědek P et al. Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. Čes-slov Pediatr 2016; 71(3): 175–183 a Pediatrie pro praxi 2016; 17(3): 214–220.

16. Bureš J, Rejchrt S, Morris AJ. Vyšetření tenkého střeva a enteroskopický atlas. Grada: Praha 2001. ISBN 80–7169–990–X.

17. Bureš J, Rejchrt S, Kopáčková M et al. Endoscopic features of coeliac disease. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3(1): 32–41.

18. Kopáčková M, Bureš J, Vykouřil L et al. Intraoperative enteroscopy: ten years' experience at a single tertiary center. Surg Endosc 2007; 21(7): 1111–1116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00464-006-9052-4>>.

19. Tachecí I et al. Kapslová endoskopie. Nucleus HK: Hradec Králové 2008. ISBN 978–80–87009–45–1.

20. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. [ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee]. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2012; 54(1): 136–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>>. Erratum in J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(4): 572.

21. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ et al. [US Preventive Services Task Force]. Screening for Celiac Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017; 317(12): 1252–1257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.1462>>.

22. Nevorál J, Kotalová R, Hradský O et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2014; 173(4): 497–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-2215-0>>.
23. Mooney PD, Kurien M, Evans KE et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1125–1134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>>.
24. Dore MP, Pes GM, Dettori I et al. Clinical and genetic profile of patients with seronegative coeliac disease: the natural history and response to gluten-free diet. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4(1): e000159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000159>>.
25. Elli L, Branchi F, Tomba C et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21(23): 7110–7119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7110>>.
26. Volta U, Caio G, Boschetti E et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; 48(9): 1018–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024>>.
27. Cyrany J, Vašátko T, Machač J et al. Letter: telmisartan-associated enteropathy – is there any class effect? *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 569–570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12850>>.
28. Mulder CJ, Wierdsma NJ, Berkenpas M et al. Preventing complications in celiac disease: our experience with managing adult celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 459–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.006>>.
29. Leffler DA, Kelly CP, Green PH et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1311–1319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.008>>.
30. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol* 2017; 9(8): 652–666. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v9.i8.652>>.
31. Bureš J, Palička V. Metabolická kostní nemoc u chorob gastrointestinálního traktu. *Postgrad Med* 2009; 11(1): 79–83.
32. Biagi F, Schieppatti A, Malamut G et al. PROgnosticating COeliac patients Survival: the PROCONSUL score. *PLoS One* 2014; 9(1): e84163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084163>>.
33. Olén O, Bihagen E, Rasmussen F et al. Socioeconomic position and education in patients with coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44(6): 471–476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.01.006>>.
34. Lee J, Clarke K. Effect of clinical and laboratory parameters on quality of life in celiac patients using celiac disease-specific quality of life scores. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52(11): 1235–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1350283>>.
35. Rubio-Tapia A, Malamut G, Verbeek WH et al. Creation of a model to predict survival in patients with refractory coeliac disease using a multinational registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(7): 704–714. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13755>>.
36. Anania C, Pacifico L, Olivero F et al. Cardiometabolic risk factors in children with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Clin Pediatr* 2017; 6(3): 143–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v6.i3.143>>.
37. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63(8): 1210–1228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>>.
38. Lebowitz B, Cao Y, Zong G et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1892. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1892>>.
39. Pekárková B, Pekárek B, Kabátová J. Racionálna diagnostika a liečba celiakie. 46. Metodický list Ústrednej komisie racionalnej farmakologie a liekovej politiky MZ SR. MZ SR: Bratislava 2009; 13(1–2): 1–8. Dostupné z WWW: <<http://www.herba.sk/stiahni/metodicky-46-celiakia.pdf>>.
40. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF et al. Severe spru-elike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(8): 732–738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.06.003>>.

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., FCMA

✉ buress@lfhk.cuni.cz

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 6. 11. 2017

Přijato po recenzi: 18. 4. 2018