

NOVINKY V BEZLEPKOVÉ DIETĚ

doc. MUDr. Pavel Kohout, CSc.

II. interní klinika a Centrum výživy, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Celiakie je autoimunitní choroba, při které dochází u predisponovaných jedinců k poškození enterocytů po podání lepku, resp. jeho toxických peptidů, v potravinách, které obsahují pšenici, žito, ječmen či oves. Toxické peptidy jsou při svém průchodu střevní stěnou deamidovány (působením tkáňové transglutaminázy) a v lymfatické tkáni střeva (GALT) dochází ke vzniku protilátek proti nim. Ty mají zkříženou aktivitu proti antigenům buněk tenkého střeva (enterocytů), jejich působením dochází k různě závažnému poškození střevní sliznice a ke vzniku různě vyjádřených klinických příznaků. Klinické příznaky můžeme ovlivnit eliminací lepku a jeho toxických peptidů z potravy, což v poslední době neznamená pouze hledání nových bezlepkových potravin.

Klíčová slova: celiakie, bezlepková dieta, lepek, gluten, gliadin, prolamine.

NEWS IN THE GLUTEN-FREE DIET

Celiac disease is an autoimmune disease, its manifestation starts in genetically predisposed individuals after gluten ingestion. During transmission of toxic gliadin peptides through small bowel mucosa and its deamidations (by action of tissue transglutaminase from enterocytes) are formed in gut associated lymphatic tissue antibodies against enterocytes. Its activity leads to small bowel mucosa damage of various relevance and formation of clinical symptoms. The manifestations of celiac disease may be influenced only with elimination of toxic gliadin peptides for the diet, at this time are the other ways than searching of new gluten-free foodstuffs.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, gluten, gliadin, prolamine.

Interní Med. 2008; 10 (3): 113–116

Úvod

Celiakie je autoimunitní choroba, jejíž projevy jsou spuštěny přítomností lepku, resp. jeho součástí (toxickými peptidy), v tenkém střevě u geneticky disponovaných osob. Při průniku těchto peptidů sliznicí dochází k jejich deamidaci (na tom se mimo jiné podílí tkáňová transglutamináza) a poté v lymfatické tkáni gastrointestinálního traktu (GALT) ke tvorbě protilátek, které mají zkříženou reaktivitu k antigenům tenkého střeva. Působením protilátek dochází k poškození sliznice tenkého střeva, resp. enterocytů, které má rozdílnou míru u různých osob, na jejím podkladě potom dochází ke vzniku klinických příznaků.

Příznaky celiakie lze proto odstranit pouze eliminací těchto škodlivých peptidů z diety pacientů s celiakií, což (jak se ukazuje v poslední době) nemusí znamenat pouze hledání nových potravin, které neobsahují gluten.

Lepek

Nejprve je nutné rozebrat základní pojmy, se kterými je v dalším textu pracováno. Zrno obilovin obsahuje bílkoviny, a to albuminy, globuliny, gluteniny a prolamine (poslední dvě skupiny tvoří gluten). Gluten je obsažen především v endospermu zrna obilnin, kde je spojen se škrobem (proto velmi často obilné škroby obsahují různé množství stopového lepku). Vzhledem k tomu, že je škrob na rozdíl od lepku rozpustný ve vodě, dají se tyto dvě základní součásti obilnin od sebe oddělit, podle způsobu pak mají škrob a gluten rozdílnou „čistotu“.

Lepek neboli gluten je součástí bílkoviny obilnin, je tvořen gluteniny a prolamine, které mají různou to-

xicitu. Prolamine pšenice se nazývají gliadiny, žito obsahuje hordeiny, ječmen secaliny, oves aveniny, kukuřice zeiny a rýže oryzeiny. Prolamine obsahují vysoké množství prolinu a glutaminu a jsou rozpustné jen v silných roztocích alkoholu (70% etanol). Některé z těchto prolaminů, především gliadin, ale též hordein a secalin obsahují sekvence, které vyvolávají vznik protilátek zodpovědných za vznik celiakie. Toxicita aveninů není dle různých prací jednoznačná, ostatní prolamine se zdají být z hlediska rizika pro pacienty s celiakií bezpečné. Mírou nebezpečnosti pro pacienty s celiakií se zdá být především různá míra rezistence toxických sekvencí jednotlivých prolaminů na působení proteáz obsažených v trávicím traktu.

Obiloviny

Obiloviny lze dělit podle různých hledisek, pro pacienty s celiakií je nejdůležitější obsah toxických prolaminů v nich.

Obiloviny (Gramineae), nově čeled' lipnicovitě (Poaceae), podčeled' lipnicokvětých neboli lipnicových (Pooideae), jsou pěstovány pro zrno, které se buď konzumuje v celku, nebo se různým způsobem upravuje (mletí, pufování apod.). Do této čeledi patří několik rodů, které se rozdělují do dvou skupin podle morfologických a fyziologických vlastností.

Do 1. skupiny patří pšenice (*Triticum*), žito (*Secale*), ječmen (*Hordeum*), oves (*Avena*) a mezdruhoví kříženci (*Triticale* a *Tritordeum*), do 2. skupiny kukuřice (*Zea*), rýže (*Oryza*), proso (*Panicum*), čirok (*Sorghum*), pohanka (*Fagopyrum*).

Obilniny z 1. skupiny obsahují toxické prolamine (gliadin, hordein, secalin, případně avenin), jejichž

požití může vést k projevům celiakie u geneticky predisponovaných jedinců.

Podle nejnovějších výzkumů (8, 11) se zdá, že původní odrůdy obilovin nejsou tak toxické jako nově vyšlechtěné. Prolamine z tetra-, resp. hexaploidních odrůd jsou mnohem více rezistentní k působení proteolytických enzymů než z odrůd původních. Navíc (12) deka-peptid z pšenice durum může u pacientů s léčenou celiakií vést k tomu, že dochází k přesmyku reakce Th1 na Th2.

Úloha tkáňové transglutaminázy

Tkáňová transglutamináza (TG2 neboli tTG) je enzym, který jako jiné transglutaminázy spojuje řetězce bílkovin (proteinů) mezi amino-skupinou lysinu a carboxamidovou skupinou glutaminu. Vytváří tak inter- i intramolekulární vazby, které jsou vysoce rezistentní k proteolýze. tTG má důležitou roli v buněčné diferenciaci i v jejich apoptóze, dále ve stabilizaci extracelulární matric, zároveň je autoantigenem u pacientů s celiakií. Tam hraje roli v deamidaci gliadinových peptidů a rozvoji celiakie.

Bezlepková dieta

Podstatou bezlepkové diety je odstranění toxických sekvencí prolaminů z diety pacientů s celiakií, případně její nastavení u disponovaných pacientů. Odstranění těchto bílkovin z potravy je možné v podstatě dvěma způsoby:

1. Doposud je doporučována dieta, jejíž podstatou je vyloučit obilniny, které obsahují gluten, a všechny výrobky z nich připravené.
2. Další možností je odstranit toxické sekvence z obilovin, které je běžně obsahují. To je možné

buď genetickou modifikací těchto plodin, nebo speciální přípravou těsta, kdy jsou při kvašení přidávány buď fungální proteázy, nebo probiotika.

Otázkou zůstává, jak přísní máme být při posuzování potravin, které obsahují méně toxické prolaminy (oves) či obsahují stopová množství lepku.

Jako bezpečkový je povolován výrobek, který obsahuje méně než 10 mg gliadinu ve 100 g sušiny výrobku nebo 100 g nápoje (vyhláška Ministerstva zdravotnictví 54/2004 Sb. o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití). Podle logiky tohoto zákona (který je podobný i v legislativě dalších zemí) je možné tyto potraviny volně užívat. Praxe však ukazuje u některých pacientů logicky nepochopitelnou nemožnost dosáhnout klidového stavu a normalizace sérologických markerů celiakie přes dodržování přísné bezpečkové diety. Problém bude pravděpodobně v požívání „stopových“ množství lepku, který je schopen udržet v běhu autoimunitní reakci s trvalým poškozením sliznice tenkého střeva.

Problematikou stopových množství lepku v potravinách a jejich vlivů na zdravotní stav pacientů s celiakií se zabývali autoři z Bari (2), kteří podávali 49 pacientům kapsle s gliadinem v různých množstvích. Studie byla dvojité slepá, randomizovaná, trvala celkem 90 dní, v kapslích byly dávky 0, 10, 50 mg gliadinu. Zjistili, že dávka kolem 10 mg gliadinu je ještě plně bezpečná, přestože její podání pacientům s celiakií vyvolá změny na sliznici tenkého střeva, ty jsou však jen dočasné. Dávka kolem 50 mg gliadinu již vede u všech vyšetřených k relapsu onemocnění, prohloubení krypt, snížení kĺků, zánětlivé infiltrace lamina propria.

Proto je nutné si uvědomit, že podstata léčby celiakie není přísné dodržování bezpečkové diety ve smyslu direktivního požívání bezpečkových výrobků, ale trvalá kontrola množství požívaného lepku v dietě. Tak například pivo, které podle současné legislativy splňuje podmínku bezpečkového výrobku, je běžně požíváno v množstvích, při kterých je denní příjem gliadinu vyšší než 50 mg. V České republice i některých dalších zemích je z těchto důvodů vyžadována dieta bez jakéhokoliv množství známého gliadinu (gluten zero diet). Předpokládá se totiž, že kontaminace výrobků stopovým lepem či množství lepku v potravinách, které jsou dle platné legislativy označeny jako bezpečkové, může být již dostatečné k tomu, aby u některých pacientů autoimunitní reakce přetrvávala.

S tím může souviset i možnost užívání surovin kontaminovaných lepem k výrobě léků. Výrobce by se proto měl vždy vyjádřit, zda je lék možné považovat za bezpečný z hlediska obsahu lepku.

Bezpečková dieta by měla vyloučit veškeré výrobky z pšenice, ječmene a žita a jejich mezidruhových kříženců (u nás především tritcale). Tento zákaz se týká i starších odrůd, včetně jednořadové pšenice, pšenice špaldy, kamutu apod. Měly by být vyloučeny i potraviny, ve kterých je pšeničný škrob kontaminovaný lepem, do kterých je lepek dodáván k udržení textury výrobku. Vzhledem k tomu, že lepek je FDA (Food and Drug Administration, úřad v USA, který se zabývá bezpečností potravin a léků) určen jako bezpečný (GRAS = generally recommended as safe), nemusela se příměs lepku v potravinách vůbec uvádět. Podle výše zmíněné vyhlášky (54/2004 Sb.) je nutné množství lepku vyšší než 10 mg/100 g uvádět na obalu.

Zajímavá je zcela recentní práce Silana (12), který v odrůdě pšenice durum našel dekaeptid, který dokáže u pacientů s celiakií změnit typ reakce T lymfocytů z Th1 na Th2, to znamená reakci, která naopak zánětlivou aktivitu tlumí.

V různých pracích je zmiňována možnost podávat pacientům s bezpečkovou dietou výrobky z ovsu. Prolamin v ovesné bílkovině (avenin) je mnohem méně nebezpečný než prolamin pšenice, žita či ječmene. Odpověď na tuto otázku není zcela jednoznačná. Zajímavá je práce Silana (11), který zjistil, že různé druhy ovsu mají různou imunogenicitu a mohou vyvolat různé reakce u různých pacientů. Dle stanoviska Kanadské společnosti pro celiakii (9) je bezpečná dávka 70 g ovsu pro dospělého a 25 g ovsu pro děti. Nutné je, aby výrobky z ovsu byly čištěny a nebyly kontaminovány jinými obilnými výrobky. Ve skandinávských zemích je oves běžně povolen, naopak v České republice není pacientům s celiakií doporučen. Americká společnost pro celiakii doporučuje, aby se pacienti po poučení rozhodli sami, zda oves v potravě budou či nebudou přijímat, rozhodně není vhodný pro nově diagnostikované pacienty.

Enterální výživa je většinou vyrobena na bezpečkové bázi, stejně tak většina léků. Jako doplňková surovina může být užít pšeničný škrob, u kterého záleží na způsobu a intenzitě čištění, zda v něm zůstanou komponenty lepku či nikoliv.

Bezpečková dieta je tedy poskládána z bezpečkových potravin, tedy především obilnin s nízkou toxicitou proťaminů – kukuřice, rýže, ale také pohanky, čiroku, tefu, dále pseudoobilnin – amarantu či quino, a dalších potravin, které jsou přirozeně bezpečkové, jako jsou brambory, luštěniny, zelenina či ovoce.

Další cestou je možnost využít běžných obilnin a obilných produktů, ze kterých jsou odstraněny toxické sekvence v prolaminech. Velmi nadějně jsou práce, které využívají bakterií mléčného kvašení k proteolýze, kterou se rozloží toxické sekvence aminokyselin v peptidech. Byly využívány především laktobacily a fungální proteázy, nejprve k odstranění

stopových množství lepku v bezpečkových potravinách. Později však bylo prokázáno, že dokážou lepek odstranit i z pšeničných jídel (10). V dalších pracích se zjistila účinnost i dalších substancí – například směsného probiotika VSL3 (3), účinnost peptidů apod.

Efekt kojení

a prvního setkání s lepem

Vzhledem k tomu, že dochází ke snížení počtu typických projevů celiakie v dětském věku a zároveň ke zvýšení počtu pacientů s celiakií vznikající v dospělém věku, bylo uvažováno, zda osvěta s pozdějším přidáním potravin s lepem do dětské výživy skutečně zmenší celkový počet pacientů s celiakií, či její symptomatologii odloží do dospělého věku.

Byl studován i efekt kojení v době prvního setkání s lepem. Bylo zjištěno, že pokud je lepek podán dítětem, které jsou v té době ještě kojeny, vede to k výraznému snížení počtu pacientů s celiakií (1).

Podle prospektivní studie, která proběhla u 1560 dětí v letech 1994–2004, bylo zjištěno, že pokud je lepek přidán do dětské výživy v prvních 3 měsících života, dochází u této skupiny k pětinasobnému zvýšení počtu pacientů s celiakií ve srovnání se skupinou, která lepek poprvé přijme mezi 4. a 6. měsícem věku. Také pokud je lepek přidán v 7. a dalších měsících, i u této skupiny je zvýšené riziko vzniku celiakie (7). To může, ale nemusí korespondovat s výsledky výše uvedené evropské studie s přidáním lepku do potravy ještě v době kojení. Celiakie se manifestuje častěji též u pacientů, kteří trpí gastrointestinální infekcí (například infekce rotaviry)

Závěr

Podle současných znalostí o celiakii a bezpečkové dietě se zdá, že v budoucnu bude možné využít genového inženýrství a bakterií mléčného kvašení k proteolýze toxických substancí k obohacení bezpečkové diety. Ne zcela jasný je vliv dlouhodobého kojení a současného přidání lepku do potravy dítěte, jsou třeba další prospektivní studie. Ne zcela jasný je také vliv ovsu, ten se v České republice nedoporučuje. Zdá se naopak, že je potvrzeno riziko i malých množství lepku v potravě, proto je velmi vhodné dodržovat dietu s nulovým známým obsahem lepku (gluten zero diet).

doc. MUDr. Pavel Kohout, CSc.

II. interní klinika a Centrum výživy, FTN
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: pavel.kohout@ftn.cz

Literatura

1. Akobeng AK, et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006; 91 (1): 39–43.
2. Catassi C, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (1): 160–166.
3. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1762 (1): 80–93.
4. Di Cagno R, de Angelis M, Alfonsi G, et al. Pasta made from durum wheat semolina fermented with selected lactobacilli as a tool for a potential decrease of the gluten intolerance. *J Agric Food Chem* 2005; 53 (11): 4393–4402.
5. Garsed K, Scott BB. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systemic review. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42 (2): 171–178.
6. Gobbetti M, Rizzello CG, Di Cagno R, De Angelis M. Sourdough lactobacilli and celiac disease. *Food Microbiol*. 2007; 24 (2): 187–196.
7. Norris JM, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction on the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*, 2005; 293 (19): 2343–2351.
8. Pizzuti D, Buda A, D’Odorico A, et al. Lack of intestinal mucosal toxicity of Triticum monococcum in celiac disease patients. *Scand J Gastroenterol.*, 2006; 41 (11): 1305–1311.
9. Rashid M, Bittner D, Burrows V, et al. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: a positron statement by the Canadian Celiac Association. *Can J Gastroenterol*, 2007; 21 (10): 649–651.
10. Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2007; 73 (14): 4499–4507.
11. Silano M, Di Benedetto R, Maialelli F, et al. Avenins from different cultivars of oats elicit response by coeliac peripheral lymphocytes. *Scand J Gastroenterol*, 2007; 42 (11): 1302–1305.
12. Silano M, Di Benedetto R, Maialelli F, et al. A 10-residue peptide from durum wheat promotes a shift from a Th1-type response toward a Th2-type response in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (2): 415–423.