

Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita: stále více otázek než odpovědí

Iva Hoffmanová

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita (NCG/PS) je syndrom definovaný intestinálními a extraintestinálními projevy vznikajícími krátce po konzumaci stravy obsahující lepek, resp. pšenici u jedinců, kteří nemají celiakii ani alergii na pšenici. Vzhledem k chybění specifického diagnostického markeru je diagnóza NCG/PS založena na hodnocení subjektivních obtíží a je nutno ji ověřit pomocí dvojité slepého, placebem kontrolovaného expozičního testu (Salernská kritéria). Článek shrnuje současné znalosti o patogenezi, diagnóze a léčbě tohoto syndromu.

Klíčová slova: gluten – choroby vyvolané glutenem – neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita – pšenice

Non-celiac gluten/wheat sensitivity: still more questions than answers

Summary

Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCG/WS) is a syndrome characterized by intestinal and extra-intestinal symptoms elicited by gluten/wheat ingestion in the persons, who are not affected by celiac disease and wheat allergy. Due to the lack of established biomarkers, the diagnosis of NCG/WS is based on the clinical picture, and it is necessary to validate it in well-defined double-blind, placebo-controlled challenge (The Salerno Experts' Criteria). In the article is discussed a current knowledge of NCG/WS in terms of pathogenesis, diagnosis and treatment.

Key words: gluten – gluten-related disorders – non-celiac gluten/wheat sensitivity – wheat

Úvod

Článek navazuje na předchozí sdělení s názvem Neceliakální glutenová senzitivita publikované v časopise Vnitřní lékařství v roce 2015 [1] a reviduje nové poznatky v mezidobí uplynulých 3 let.

Neceliakální glutenová, resp. pšeničná senzitivita (NCG/PS) je definována jako syndrom, který se projevuje širokým spektrem intestinálních i extraintestinálních obtíží vznikajících po požití stravy obsahující gluten (lepek), resp. pšenici či příbuzné obiloviny (ječmen, žito) u jedinců, kteří nemají celiakii ani alergii na pšenici.

Syndrom byl začleněn do spektra chorob vyvolaných lepem na konsenzuální konferenci odborníků v roce 2011 (schéma) [2]. I po 7 letech však zůstává řada otázek a kontroverzí spojených s touto nozologickou jednotkou.

Značný problém činí již terminologické označení. Zdá se, že gluten není jediným vyvolavatelem obtíží. Nejen pšenice, ale i ostatní příbuzné obiloviny (ječmen, žito) kromě glutenu obsahují i další imunogenní proteiny – inhibitory amylázy a trypsinu (amylase/trypsin inhibitors – ATI), které mají schopnost aktivovat střevní imunitní systém [3,4], či obtížně vstřebatelné sacharidy, označované zkratkou FODMAP (Fermentabilní Oligosacharidy, Disacharidy, Monosacharidy A Polyoly), které

jsou zpracovávány střevní mikrobiotou a mohou vyvolávat střevní distenzi a intestinální symptomatologii [5,6].

Proto se užívají různé názvy syndromu: neceliakální glutenová senzitivita, neceliakální pšeničná senzitivita, neceliakální glutenová/pšeničná senzitivita (NCG/PS), pšeničná senzitivita [7] nebo dokonce v anglosaské literatuře zkratka PWAG či PWCDAG (People Without Celiac Disease Avoiding Gluten/jedinci bez celiakie vyhýbající se lepku) [8,9]. Posledně zmíněné označení reflektuje fenomén popularity bezlepkové diety, kterou v současnosti dodržuje zhruba 20 % obyvatel Evropy a USA, aniž by tito jedinci měli diagnostikovanou celiakii [10]. Důvody tohoto trendu nejsou zcela známy. Existují náznaky, že disponovaní jedinci jsou citliví na zvýšenou imunogenitu glutenu v moderních odrůdách pšenice [11–13] či na celkově vyšší objem konzumace glutenu a pšenice. Tzv. vitální gluten (koncentrát glutenu), který je přidáván do pekařských výrobků za účelem zlepšení kvality těsta, či moderní technologie spojené se zkrácením doby fermentace těsta a nahrazováním kvásku kvasnicemi mohou vést ke zvýšení obsahu imunogenních glutenových epitopů v pekařských výrobcích [14,15].

Epidemiologie

Odhadovaná prevalence syndromu NCG/PS se pohybuje mezi 0,6–6 %, v závislosti na tom, zda byla diagnóza provedena na primárním či specializovaném pracovišti [16].

Skutečná prevalence je však neznámá. Recentní systematická metaanalýza [17] hodnotila 11 studií, které diagnostikovaly NCG/PS na základě dvojité slepých expozičních testů. Ukázalo se, že procento pacientů relabujících po opětovném zavedení stravy obsahující lepek se pohybovalo mezi 7 a 77. Relativní riziko relapsu po expozici glutenu bylo nesignifikantní ve srovnání s placebem (RR = 0,4; 95% CI = -0,15–0,9; p = 0,16). Mírně lepšího výsledku dosáhly studie, které dodržovaly (níže uvedená) Salernská diagnostická kritéria. Zde bylo relativní riziko relapsu po expozici glutenu signifikantně vyšší ve srovnání s placebem (RR = 2,8; 95% CI = 1,5–5,5; p = 0,002); po glutenu relabovalo 40 % jedinců a po placebo 24 %. Zdá se tedy, že prevalence syndromu NCG/PS je při provedení glutenového expozičního testu daleko nižší, než pokud by diagnóza byla založena jen na subjektivních údajích nemocného. Procento relapsů po glutenu se zásadně neliší od procenta relapsů po placebo, což může vypovídat o velkém psychogenním podílu na vzniku obtíží.

NCG/PS je nalézána 5krát více u žen než u mužů, nejčastěji se vyskytuje kolem 4. dekády a je vzácná v dětství [16].

Patogeneze

Patogeneze syndromu NCG/PS není zdaleka objasněna. Roli může hrát reakce imunitního systému tenkého střeva na gluten či inhibitory amylázy a trypsinu, porucha intestinální bariéry (vedoucí ke zvýšené propustnosti pro mikrobiální a potravní antigeny a k systémové imunitní reakci) i změny střevního mikrobiomu [16,18,19].

Přibližně u 50 % pacientů s NCG/PS bývají v séru nalézány antigliadinové protilátky ve třídě IgG (AGA IgG), což může svědčit o imunitní odpovědi na nativní gliadin [16]. AGA protilátky však nejsou považovány za specifický test. Jejich přítomnost je totiž prokazována i u jiných autoimunitních chorob, u onemocnění pojivové tkáně, u syndromu dráždivého tračníku, či dokonce ve 2–8 % u běžné populace [20].

Pro patogenetickou účast přirozeného imunitního systému hovoří nálezy zvýšené exprese toll-like receptoru 2 (TLR2) [21], TLR1, TLR4 a produkce cytokinů systému přirozené imunity (TNF α , IL10 a GM-CSF) [22] či aktivace ne-

utrofilů a eozinofilů [23] ve sliznici tenkého střeva či zvýšená sekrece chemokinu (CX-CL 10) mononukleárními buňkami periferní krve po jejich stimulaci pšeničným extraktem [13]. Na zapojení adaptivního imunitního systému ukazuje nález zvýšené duodenální exprese interferonu γ po expozici glutenu [24]. Jiné studie však abnormality přirozeného i adaptivního imunitního systému tenkého střeva neprokázaly [25].

Hypotézu o poruše intestinální bariéry a zvýšené propustnosti střevní stěny podporuje nález zvýšených sérových hladin zonulinu a FABP (Fatty Acid Binding Protein/protein vázající mastné kyseliny) u jedinců s NCG/PS [16].

Role FODMAP ve vyvolání syndromu NCG/PS je dosud sporná. Pšenice je významným zdrojem těchto sacharidů, avšak FODMAP obsahují i mléko a mléčné výrobky, luštěniny, med, a řada druhů ovoce a zeleniny [26]. Nedávná studie ukázala, že ke zmírnění obtíží spojených se střevní distenzí vede stejnou měrou dieta obsahující nízká množství FODMAP jako i tradiční dieta užívaná při léčbě syndromu dráždivého tračníku (vynechání velkých porcí, snížení příjmu nadýmavých potravin, tuku, nerozpustné vlákniny, kofeinu) [27].

Klinické charakteristiky

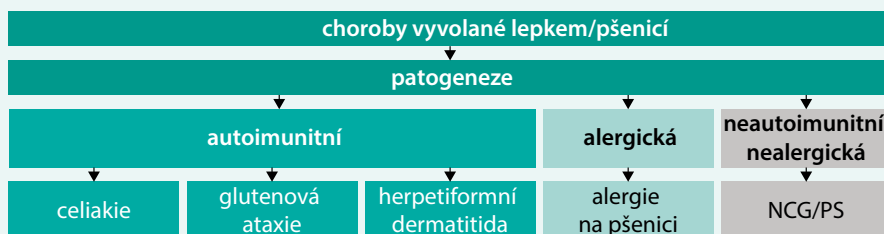
Klinická prezentace syndromu NCG/PS do určité míry připomíná celiakii i alergii na pšenici.

Mezi intestinálními obtížemi patří: pálení žáhy, kyselá regurgitace, říhání, nauzea či zvracení, bolesti břicha, břišní diskomfort, pocit rozepětí břicha, nadýmání, borborogymy, flatulence, zvýšená frekvence vyprazdňování, řídká stolice, průjem, ale i snížená frekvence vyprazdňování, tuhá stolice, časté nucení na stolicí či pocit nedostačitého vyprázdnění [2,7,20,28–30].

Extraintestinální projevy postihují zejména sliznice, kůži, nervový systém, svaly a klouby. Zahrnují vyrážky, afty v dutině ústní, bolesti hlavy, poruchy rovnováhy, pocity na omdlení, únavu, zmatenost, změny nálady, poruchy spánku, deprese, úzkost, brnění a poruchu citlivosti končetin, kloubní a svalové bolesti, fibromyalgie, dokonce byla popsána i anémie [2,7,16,20].

U 12–18 % pacientů s NCG/PS je v rodinné anamnéze přítomna celiakie. Zhruba 20 % jedinců s NCG/PS má pozitivní IgE protilátky proti různým potravinovým alergenům (proteinům kravského mléka, koryšů aj), což podporuje domněnku, že jde o polyvalentní potravinovou

Schéma. Rozdělení chorob vyvolaných lepkem/pšenicí podle patogeneze. Upraveno podle [2]



alergii zahrnující nejen komponenty pšenice, ale i řadu dalších složek potravy. Je rovněž možné, že NCG/PS je non-IgE mediovanou alergií. Formy NCG/PS s pouhými intestinálními příznaky jsou neodlišitelné od funkčních gastrointestinálních symptomů, zejména od syndromu dráždivého tračníku. Dechové testy u značného množství jedinců s NCG/PS prokazují laktózovou a fruktózovou intoleranci [16,28–30].

Je nutno rovněž uvážit, že řada potravin z mouky (včetně piva) obsahuje kvasnice, které jsou zdrojem biogenního aminu histaminu. Těstoviny či pizza jsou často konzumovány s rajčaty a kořením, jež rovněž obsahují vysoká množství histaminu. Při deficitu enzymu degradujícího histamin (diaminooxidáza) může nadměrná aktivace histaminových receptorů H1–4 vyvolat řadu intestinálních a extraintestinálních příznaků velmi podobných těm, které jsou popisovány u NCG/PS. Je tedy možné, že někteří jedinci ve skutečnosti reagují na histamin (syndrom histaminové intolerance) a nikoliv na obilné složky pokrmu [9].

Syndrom NCG/PS není (na rozdíl od celiakie) spojen s rizikem komplikací, jakými jsou ulcerativní jejunoileitis, kolagenní sprue, refrakterní celiakie, lymfom či adenokarcinom tenkého střeva [16]. Na rozdíl od původních pozorování [20,31] recentní studie ukázaly, že NCG/PS se (podobně jako celiakie) vyskytuje v koincidenci s autoimunitními chorobami (zejména s autoimunitní tyreoiditidou, psoriázou či alopecia areata) či s vyšším výskytem antinukleárních autoprotilátek (ANA – antinuclear antibodies) v séru [16,32]. Oproti celiakii však u NCG/PS nebyla prokázána silná asociace s geny HLA DQ2/8 [16]. HLA DQ2/8 jsou přítomny až u 99 % pacientů s celiakií, avšak u pacientů s NCG/PS byly nalezeny pouze ve 40–46 % [16,20], což je číslo velmi blízké jejich výskytu ve všeobecné populaci kavkazského původu (25–40 %) [33].

Diagnóza

Pro diagnózu NCG/PS dosud neexistuje žádný spolehlivý laboratorní, histologický či genetický test. Diagnostika je založena pouze na subjektivních symptomech, které vznikají relativně rychle (během několika hodin až jednoho dne) po požití stravy obsahující gluten/pšenici, stejně rychle vymizí po vynechání a opět se objeví po další konzumaci glutenu/pšenice. Nutností je důkladné vyloučení celiakie i alergie na pšenici, a to v době, během níž jedinec lepek v potravě neomezuje.

Vyloučení alergie na pšenici vyžaduje negativitu imunologických testů (tj. negativitu alergen-specifických IgE protilátek v séru a negativitu kožních testů). Vyloučení celiakie zahrnuje sérologický průkaz specifických celiakálních protilátek i histologické vyšetření duodena. Diagnózu NCG/PS podporuje negativita sérologického vyšetření, tj. negativita protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti-t-TG), proti endomyziu (anti-EMA), popřípadě proti deamidovaným gliadinovým peptidům (anti-DGP) ve třídách IgA. Současně je nutno stanovit hladinu celkového imunoglobulinu A (IgA). V případě deficitu celkového IgA

se totiž diagnostika opírá o uvedené autoprotilátky ve třídách IgG. I při negativitě celiakálních autoprotilátek (s ohledem na možnost existence tzv. séronegativní celiakie) je doporučováno provedení biopsie duodena při gastrofibroskopickém vyšetření a následné histologické vyšetření sliznice. NCG/PS je provázena buď normálním histopatologickým nálezem, nebo maximálně průkazem zvýšeného počtu intraepiteliálních lymfocytů (tj. do 40 intraepiteliálních lymfocytů na 100 enterocytů) – jde tedy o nález odpovídající stadiu 0–1 dle Marshovy klasifikace. Na rozdíl od celiakie není u NCG/PS prokazováno zvýšení γ/δ T receptoru na povrchu intraepiteliálních lymfocytů. V případě histopatologického nálezu stadia 2 a více dle Marshovy klasifikace je NCG/PS vysoce nepravděpodobná a je nutno diferenciatně diagnosticky uvažovat o jiných nozologických jednotkách spojených s vilózní atrofií sliznice tenkého střeva [1].

Skupina expertů na choroby vyvolané lepem vytvořila v roce 2014 diagnostický protokol, tzv. **Salernská kritéria** (The Salerno Experts' Criteria) s cílem maximálně objektivizovat diagnózu NCG/PS [7]. Základem je subjektivní hodnocení symptomů, které pacient kvantifikuje stupnicí 1 (nejlehčí) – 10 (nejtěžší) ve 3 krocích diagnostického algoritmu.

Krok 0: Během 6 týdnů konzumace stravy obsahující lepek/pšenici pacient identifikuje 1 až maximálně 3 hlavní symptomy, jejichž tíži hodnotí stupnicí 1–10. V následujících krocích se budou hodnotit pouze tyto vyhozí symptomy, a již žádné další, které by se ev. mohly vyskytnout.

Krok 1: 6týdenní bezlepková dieta, během které pacient hodnotí symptomy na konci každého týdne. Za respondéry se považují jedinci, u kterých dojde ke snížení stupně obtíží o více než 30 % alespoň u jednoho symptomu, aniž by se zhoršily ostatní sledované symptomy, a to minimálně v 50 % pozorovaného období (tj. minimálně ve 3 týdnech). U non-respondérů je syndrom NCG/PS považován v tomto kroku za vyloučený.

Krok 2: Tento krok se týká respondérů na bezlepkovou dietu a spočívá v provedení dvojité zaslepeného glutenového/pšeničného expozičního testu. Z důvodu zaslepení jsou používány 2 testovací výrobky: expoziční výrobek (E) a placebo výrobek (P), které jsou od sebe vzhledem, texturou a chutí neodlišitelné, a neobsahují FODMAP. Expoziční výrobek má přesně definované množství glutenu (8 g) a imunogenních ATI (0,3 g). Placebo výrobek je kompletně bezlepkový a neobsahuje ATIs. Jako testovací výrobek je vhodný chléb, müsli tyčinka či muffin. Jeden týden pacient konzumuje bezlepkovou stravu a jeden testovací výrobek denně (E nebo P), další týden dodržuje pouze bezlepkovou dietu – následující týden k bezlepkové dietě konzumuje denně opačný testovací výrobek (P nebo E). Během těchto 3 týdnů se denně zaznamenává tíže vstupních symptomů. Za rezpozivitu je po odslepení považována opět více než 30% variabilita symptomů mezi „bezlepkovými“ a „lepkovými“ týdny. Salernská diagnostická kritéria lze využít k precizní diagnóze

tice v rámci klinických studií. V denní praxi se provádějí velmi obtížně, zejména z důvodu nedostupnosti testovacích výrobků.

Léčba

Syndrom NCG/PS podobně jako jiné potravinové intolerance vyžaduje individuální dietní rozbor a pečlivé klinické hodnocení jednotlivých dietních intervencí. V tomto ohledu je nutná spolupráce pacienta s nutričním terapeutem. Individualizovaný přístup je v současnosti preferován více než striktní bezlepková dieta či dieta obsahující nízká množství FODMAP, byť ordínované jen na krátkou dobu [9]. Není známa žádná studie, která by prokazovala benefit bezlepkové diety u jedinců bez celiakie či alergie na složky pšenice [8]. Restrikce FODMAP znamená vyloučení mléka, mléčných výrobků, cereálií a řady druhů ovoce a zeleniny, což vede ke sníženému příjmu vlákniny, vápníku, železa, zinku, folátu, vitamínu B, D a přirozených antioxidantů [34]. Dlouhodobé odstranění FODMAP z diety může nepříznivě ovlivnit složení střevního mikrobiomu i metabolismus kolonocytů [9,34]. Kvalita důkazů, že dieta s nízkým obsahem FODMAP je při léčbě NCG/PS prospěšná, je slabá [34]. Bezlepkovou dietu či dietu s nízkým obsahem FODMAP je možno vyzkoušet jen jako krátkodobé opatření (trvajících 3–6 týdnů) k navození symptomatically úlevy [34,35]. Není objasněno, zda jedinci s NCG/PS reagují na stopová množství glutenu/pšenice. Spíše se zdá, že individuální tolerance je velmi variabilní [16]. Vhodným dietním opatřením může být konzumace přirozené stravy bez potravinových aditiv a konzervantů (glutamáty, sulfáty, nitráty), které mohou u osob s viscerální hypersenzitivitou vyvolávat gastrointestinální obtíže [16].

Nejasnosti stále vyvolává otázka, zda je NCG/PS permanentní či přechodný stav [16]. Některé klinické studie naznačují, že jen nevelké množství pacientů toleruje postupné zavádění malých množství lepku/pšenice i poté, co dosáhli úplné remise obtíží navozené (zhruba 2letou) eliminační dietou [7].

Závěr

I přes rozšířené povědomí o širokém spektru obtíží vyvolaných konzumací pšenice a příbuzných obilovin zůstává syndrom NCG/PS stále jakousi pracovní diagnózou, spojenou s řadou diagnostických a terapeutických otazníků, včetně možného placebo efektu bezlepkové diety.

Literatura

- Hoffmanová I, Sánchez D. Non-celiac gluten sensitivity. *Vnitř Lék* 2015; 61(3): 219–227.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>>.
- Junker Y, Zeissig S, Kim S et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012; 209(13): 2395–2408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20102660>>.

- Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M et al. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3):469–476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.002>>.
- Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(5): 657–666; quiz 667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.49>>.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145(2): 320–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.051>>.
- Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7(6): 4966–4977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7064966>>.
- Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE et al. Less Hidden Celiac Disease But Increased Gluten Avoidance Without a Diagnosis in the United States: Findings From the National Health and Nutrition Examination Surveys From 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc* 2016. pii: S0025-6196(16)30634-6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.012>>.
- Schnedl WJ, Lackner S, Enko D et al. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res* 2018; 67(4):279–284. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00011-017-1117-4>>.
- Fasano A, Sapone A, Zevallos V et al. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1195–1204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.049>>.
- de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65(5): 577–581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2014.886185>>.
- Valerii MC, Ricci C, Spisni E et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. *Food Chem* 2015; 176: 167–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.061>>.
- Alvisi P, Fazio L de, Valerii MC et al. Responses of blood mononucleated cells and clinical outcome of non-celiac gluten sensitive pediatric patients to various cereal sources: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 68(8): 1005–1012. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/09637486.2017.1315058>>.
- Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding? *J Agric Food Chem* 2013; 61(6): 1155–1159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1021/jf305122s>>.
- Kucek LK, VeenstraLD, Amnuaycheewa P et al. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Comprehensive Rev Food Sci Food Saf* 2015; 14(3): 285–302. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12129>>.
- Volta U, Caio G, Karunaratne TB et al. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(1): 9–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1260003>>.
- Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2017; 8: 621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00621>>.
- Hollon J, Puppa EL, Greenwald B et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7(3): 1565–1576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu7031565>>.
- Uhdé M, Ajamian M, Caio G et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016; 65(12): 1930–1937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>>.
- Volta U, Caio G, Tovoli F et al. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* 2013; 10(5): 383–392. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2013.28>>.