

CELIAKIJA IN LAKTOZNA INTOLERANCA

CELIAC DISEASE AND LACTOSE INTOLERANCE

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
mojca.lunder@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Na prvi pogled deluje nenavadno, da določen delež populacije slabo prenaša tako razširjeni živila, kot sta pšenica in mleko, vendar je to z evolucijskega vidika razumljivo. Obe živila človek uživa šele približno 10 tisoč let, od prehoda z lovsko-nabiralniškega načina življenja na živinorejo in poljedelstvo. V kontekstu evolucije je to zelo kratko obdobje, v katerem se vrsta še ni popolnoma prilagodila na hrano in geni, ki so vzrok za različne težave, se niso popolnoma izločili iz populacije (1).

Z žitaricami povezujemo trenutno tri bolezni: celiakijo, alergijo na pšenico in neceliakalno preobčutljivost na gluten ali preobčutljivost na žita. Čeprav si delijo nekatere skupne simptome, so po mehanizmu nastanka zelo različne. Mleko najpogosteje povezujemo z laktozno intoleranco pri odraslih ljudeh in z alergijami na proteine v kravjem mleku pri dojenčkih in otrocih.

POVZETEK

Celiakija in laktozna intoleranca sta povezani z žiti in mlekom, razširjenimi živila, ki jih iz evolucijskega vidika uživamo šele kratak čas, od pojava kmetijstva in živinoreje. Celiakija je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki nastane pri osebah z genetsko predispozicijo, v kombinaciji z nekaterimi okoljskimi dejavniki in vnosom glutena s hrano. Uspešno in smiselno zdravljenje celiakije je odvisno od pravilne diagnoze, pred katero vnosa glutena ne smemo omejiti. Glavni način zdravljenja celiakije je brezglutenska dieta. Navkljub iskanju novih načinov zdravljenja in velikemu napredku pri poznavanju mehanizmov celiakije farmakoterapije v klinični praksi še ni. Laktozna intoleranca je posledica nezadostne razgradnje laktoze v prebavnem traktu, zaradi zmanjšane delovanja laktaze. Primarna laktozna intoleranca je normalno stanje, do katerega pride pri 65-odstotkih odraslih. Pri odpravljanju prebavnih težav priporočajo zmanjšanje vnosa laktoze. Popolno izogibanje ni potrebno, saj lahko večina ljudi z laktozno intoleranco prebavi manjše količine laktoze. Na voljo so tudi mlečni izdelki brez laktoze in prehranska dopolnila z laktazo.

KLJUČNE BESEDE:

celiakija, gluten, brezglutenska dieta, laktozna intoleranca, laktazna persistenca

ABSTRACT

Celiac disease and lactose intolerance are closely related to wheat and milk, the two fundamental foods that entered human diet since the beginning of agriculture and animal husbandry ten thousand years ago. Celiac disease is chronic systemic autoimmune disorder that occurs among genetically predisposed subjects who are exposed to gluten-containing foods and other environmental factors. Correct diagnosis is essential for efficient and rational treatment and depends on non-avoidance of gluten containing foods beforehand. Despite novel treatment investigations and progress in understanding mechanisms of celiac disease, there is no pharmacotherapy in clinical practice yet. Lactose intolerance is a consequence of lactose malabsorption, due to reduced action of lactase. Primary lactose intolerance is a normal condition, present in



65 percent of adult population. To relieve gastrointestinal symptoms reduction of lactose intake is recommended. Complete restriction is unnecessary, since most lactose intolerant individuals can ingest small amounts of lactose. Lactose free milk products and supplements containing lactase are also available.

KEYWORDS:

celiac disease, gluten, gluten free diet, lactose intolerance, lactase persistence

Žita in mleko so se znašli v nenavadnem položaju. Živila, ki so prinesla človeštvu preživitvene prednosti in pomagala graditi civilizacije, vse več ljudi vidi kot nevarnost, kot vzrok za svoje zdravstvene težave. Pomembno je prepoznati, koga res ogrožajo in pri kom gre samo za nove prehranske kaprice.

2 CELIAKIJA

2.1 PATOGENEZA

Celiakija je kronična sistemska avtoimunska bolezen, ki nastane pri osebah z genetsko predispozicijo, v kombinaciji z nekaterimi okoljskimi dejavniki in vnosom glutena s hrano. Najpomembnejša gena, ki določata predispozicijo za razvoj celiakije sta HLA-DQ2 in HLA-DQ8, ki kodirata dva izmed proteinov poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda II, ki se nahajajo na površini antigen predstavitevni celic. Čeprav prisotnost katerega od teh dveh genov ni dovolj za diagnozo, saj je vsaj eden od njih prisoten pri 30 do 40-odstotkih splošne populacije, sta pomembna pri izključevanju diagnoze. Ob odsotnosti obeh alelov lahko 100-odstotno izključimo celiakijo (2).

Za razvoj bolezenskih znakov je ob genski predispoziciji nujen še vnos glutena s hrano. Gluten je skupno ime za monomerne proteine gliadine in polimerne agregirane proteine glutenine (3), ki se nahajajo v nekaterih žitih (v pšenici, ječmenu, rži) in prispevajo k raztegljivosti testa (4). Ti proteini so sestavljeni iz regij, bogatih z aminokislinama prolin in glutamin, ki se v prebavnem traktu ne razgradijo popolnoma. Če nastalim gliadinskim fragmentom uspe preiti epiteljsko bariero sluznice v prebavilih, jih tkivna transglutaminaza spremeni v imunogene molekule, ki aktivirajo

specifični imunski odziv. Gliadin aktivira tudi nespecifični imunski odziv, ki se kaže s povečanim izločanjem vnetnih citokinov. Kaskada vnetnih mediatorjev privede do atrofije črevesnih resic in značilne histološke slike pri celiakiji (2). Velik vpliv okoljskih dejavnikov na razvoj celiakije je razviden iz dejstva, da navkljub velikemu deležu nosilcev gena za HLA-DQ2 in/ali HLA-DQ8, pride do razvoja bolezni pri le 1-odstotku celotne populacije. V literaturi so omenjeni številni dejavniki, še posebej tisti, ki v zgodnji fazi razvoja otroka vplivajo na prebavila. Največ pozornosti so pritegnili vpliv dojenja (5) vpliv infekcij (6) in vpliv črevesne mikrobiote (7). Rezultati študij niso enotni in jasnega odgovora o vplivu omenjenih dejavnikov še nimamo.

Celiakija se lahko pojavi že v otroštvu ali pa šele v odrasli dobi. Prevladuje mnenje, da je bolezen pri tistih, pri katerih se pojavi šele v odrasli dobi, vse do izbruha v latentni obliki. Domnevajo, da jo sproži močna obremenitev z glutenom in povečana prepustnost sluznice, ki se pojavlja ob vnetjih prebavil (8).

ALI STE VEDELI?

- Za pravilno diagnozo pri sumu na celiakijo ne smemo spremeniti prehranjevalnih navad pred testiranjem, saj že po nekaj tednih brezglutenske diete značilnih protiteles v krvi ne zaznamo več.

2.2 DIAGNOZA IN KLINIČNA SLIKA

Zaradi atrofije resic sluznice ozkega črevesa pride do zmanjšanja funkcije črevesa in motnje v absorpciji hrane. Bolniki imajo zaradi tega prebavne motnje, velikokrat pa pride tudi do pomanjkanja osnovnih sestavin hrane, do pomanjkanja mineralov in vitaminov, kar prizadene tudi druge organske sisteme. Pojavijo se lahko zaostanek v razvoju in rasti, zapoznela puberteta in amenoreja, anemija zaradi pomanjkanja železa, zgodnja osteoporoza, nevrološke motnje, povišani jetrni encimi, artritis, dermatološke težave. Navkljub vedno večji ozaveščenosti o celiakiji in glutenu ocenjujejo, da veliko primerov celiakije ostaja neodkritih tudi zaradi znakov, ki pogosto niso očitno povezani s prebavnim traktom (9). Na te znake moramo biti še posebej pozorni, saj se pri 50-odstotkih odraslih s celiakijo prebavne motnje ne pojavijo. Relativno pogosto se pri odraslih pojavi anemija (12-20 %) in osteoporoza (40-50 %) (2). Za zanesljivo postavitve diagnoze preiskovanec pred tem ne sme omejiti vnosa glutena, saj lahko dobimo lažno negativne rezultate (10).

Pri izraženih znakih in sumu na bolezen najprej v krvi določijo prisotnost protiteles, ki so značilna za celiakijo. Test za

dokazovanje antiendomizijskih protiteles velja za najzanesljivejši serološki test, vendar zahteva usposobljene strokovnjake, saj je končni rezultat treba oceniti pod mikroskopom in diagnostični postopek ni avtomatiziran, kot je to pri testu za določanje protiteles proti tkivni transglutaminazi. Uporaba testov za dokazovanje prisotnosti klasičnih antigliadinskih protiteles se danes ne priporoča več, so pa na voljo zanesljivi testi za dokazovanje protiteles proti deamidiranim gliadinskim peptidom. Pri določanju prisotnosti značilnih protiteles vedno določijo tudi koncentracijo celokupnih imunoglobulinov razreda A, saj se njihovo pomanjkanje pojavi pri enem od štiridesetih pacientov in lahko vodi v lažno negativne rezultate testov in napačno oceno stanja (10). Na voljo tudi hitri testi za dokazovanje protiteles v kapilarni krvi, ki se dobijo v lekarnah in specializiranih trgovinah. Uporabnike teh testov je potrebno opozoriti, da test po nekaj tednih brezglutenske diete protiteles v krvi ne zazna več in da mora dokončno diagnozo potrditi zdravnik na podlagi dodatnih laboratorijskih preiskav.

Klinični pomen krvnih testov je treba potrditi s pregledom vzorcev sluznice ozkega črevesa. Značilne spremembe sluznice ozkega črevesa se kažejo z atrofijo črevesnih resic, poglobitvijo kript v sluznici in pomnožitvijo limfocitov med epitelnimi celicami. Le v redkih primerih lahko biopsijo opustijo in uporabijo dodatne laboratorijske teste. Takrat določijo še prisotnost antiendomizijskih protiteles in z genskim testiranjem določajo zapis za HLA-DQ2 ali HLA-DQ8. Gensko testiranje je tudi prvi test pri asimptomatskih posameznikih, pri katerih je večje tveganje za razvoj celiakije. Sem sodijo na primer otroci s sladkorno boleznijo tipa 1, Downovim sindromom, selektivnim pomanjkanjem imunoglobulinov razreda A in predvsem bližnji sorodniki znanih bolnikov s celiakijo (10).

2.3 ZDRAVLJENJE

ALI STE VEDELI?

- Glavni način zdravljenja celiakije je brezglutenska dieta. Med novimi načini zdravljenja preizkušajo tudi gliste *Necator americanus*, ki zavrejo imunski odziv na gluten.

2.3.1 Brezglutenska dieta

Glavni način zdravljenja celiakije je brezglutenska dieta, pri kateri izločimo vsa žita, ki vsebujejo gluten. Problematičen je lahko gluten ali moka, ki se najdeta kot dodatek v predpripravljenih živilih, ki ju naravno sicer ne vsebujejo.

V določenih postopkih priprave in obdelave žit lahko gluten odstranijo. Nadzorovani poskusi z dodajanjem glutena bolnikom z urejeno celiakijo na dieti so pokazali, da je 10 mg glutena dnevno tista količina, ki večini bolnikov še ne povzroči škode (11). Na tej osnovi je bila v zadnjih letih sprejeta enotna meja za vsebnost glutena v živilih, ki so označena kot »brez glutena«. Takšna živila vsebujejo manj kot 20 mg glutena na kg živila (ali 20 ppm; Uredba Komisije (ES) št. 41/2009 z dne 20. januarja 2009).

V zadnjem času je bolnikom s celiakijo na voljo vse več brezglutenskih živil, ki pa so povezana z višjo ceno in intenzivnim oglaševanjem, ki nekritično daje glutenu negativen prizvok. Tako so brezglutenska živila vse bolj popularna tudi pri ljudeh, ki nimajo celiakije. Velik delež prodaje tovrstnih izdelkov gre na račun ohlapno definirane in samo-diagnosticirane neceliakalne preobčutljivosti na gluten (2).

2.3.2 Novejše strategije zdravljenja

Raziskovanje novih farmakoloških strategij zdravljenja celiakije vodi v različne smeri. Ena izmed strategij zajema razgradnjo in deaktivacijo glutena v prebavilih z uporabo specifičnih endopeptidaz, ki popolnoma razgradijo imunogene peptide, ki nastanejo iz glutena. Za mešanico dveh rekombinantnih endopeptidaz so v randomizirani in placebo kontrolirani študiji pokazali, da prepreči spremembe na sluznici in specifični imunski odziv povezan z glutenom pri pacientih s celiakijo, med obremenitvenim testom z glutenom (12). Podoben pristop, ki se je dobro izkazal na živalskih modelih, prva faza klinične študije pa šele poteka, je uporaba polimerov, ki nase vežejo gluten, onemogočijo njegovo razgradnjo in absorpcijo (13).

Drugačen pristop je ojačanje pregradne funkcije črevesne sluznice in preprečevanje prehajanja gliadinskih peptidov. Larazotid acetat *in vitro* ojača tesne stike in prepreči prehajanje gliadinskih peptidov (14). V kliničnih študijah vpliva na permeabilnost sicer niso dokazali, pokazali pa so zmanjšanje koncentracije protiteles proti tkivni transglutaminazi in izboljšanje kliničnih simptomov (15).

Naslednjo smer raziskovanja združuje skupni cilj, in sicer onemogočiti prestavitev gliadinskih peptidnih antigenov in posledično aktivacijo imunskega odziva. V to skupino med drugim sodijo zaviralci proinflatatornega citokina IL-15 (16), zaviralci tkivne transglutaminaze (17), spojine, ki preprečujejo predstavitev deamidiranih gliadinskih peptidov T limfocitom (18) in vaccine, ki bi dosegle imunsko toleranco na gluten preko delovanja na regulatorne T limfocite. Vakcino NexVax2, ki jo sestavljajo trije glavni T celični epitopi gliadinskih peptidov, so že preizkusili v prvi fazi kliničnih študij (19).

Preizkusili so tudi različne probiotične seve (20, 21), ki bi preoblikovali sestavo mikrobiote in preko tega izboljšali simptome celiakije. Vendar trdnih dokazov o delovanju kakšnega probiotičnega seva še ni. Pokazalo se je, da lahko nekateri probiotični sevi razgradijo gliadinske peptide *in vitro*, vendar istega učinka *in vivo* niso dokazali (22).

Za zdravljenje celiakije preizkušajo tudi gliste. Parazitski helminti so se razvijali skupaj z imunskim sistemom sesalcev in so zato izjemno učinkoviti zaviralci imunskega odziva, saj s tem omogočijo svoje lastno preživetje. Namerna okužba z glisto *Necator americanus* je zavrla imunski odziv na gluten *in vitro* in *in vivo* (23). Klinična študija je pokazala, da terapija z glistami zmanjša vnetje črevesne sluznice. Zmanjšalo se je število intraepiteljskih levkocitov in T limfocitov, ki izločajo interferon γ . Povečalo pa se je število regulatornih T limfocitov (24).

Navkljub različnim pristopom pri iskanju novih načinov zdravljenja in velikemu napredku pri poznavanju mehanizmov celiakije nič od zgoraj naštetega še ni v klinični praksi. Ocenjujejo, da bo naslednje desetletje skupaj z novimi spoznanji o dejavnikih iz okolja, ki vplivajo na razvoj celiakije, prineslo prve odobrene farmakoterapevtike (25).

3 LAKTOZNA INTOLERANCA

ALI STE VEDELI?

- Primarna laktozna intoleranca je normalno stanje, do katerega pride pri 65-odstotkih odraslih.

3.1 LAKTOZA IN LAKTAZA

Laktoza je disaharid, sestavljen iz laktoze in galaktoze, ki se v različnih koncentracijah nahaja v mleku velike večine sesalcev. Izjema so le nekateri morski sesalci (26). Razen v mleku je laktoza zelo redek sladkor v naravi. Sestava mleka je prilagojena prehranskim potrebam posamezne vrste. Pri človeku laktoza v mleku predstavlja kar 30-odstotkov mlečnih kalorij.

Laktaza (ali tudi laktaza-florizin hidrolaza) spada v družino beta-galaktozidaz in je prisotna na luminalni membrani enterocitov v ozkem črevesu (27). Nastajanje laktaze, encima, ki razgradi laktozo na monosaharida in omogoči absorpcijo, je pri večini sesalcev tesno nadzorovan proces. Pri večini ljudi je aktivnost največja ob rojstvu in začne upadati med 2. in 3.

letom, kar potencialno spodbudi prehod na gosto hrano pri dojenčkih. V odrasli dobi aktivnost močno upade kot posledica normalnega zaviranja izražanja gena, ki kodira zapis za laktazo (28). Zmanjšana aktivnost laktaze in posledično nerazgrajena laktoza v prebavnem traku povzročita prebavne težave, ki jih opišemo z izrazom laktozna intoleranca. Vendar določen del populacije, ohrani večje izražanje laktaze tudi v odrasli dobi. Temu pravimo laktazna persistenca.

3.2 LAKTAZNA PERSISTENCA IN LAKTOZNA INTOLERANCA

Laktazna persistenca pomeni povečano izražanje in aktivnost laktaze tudi v obdobju odraslosti. Takšen fenotip omogoči razgradnjo velikih količin laktoze in je pogost pri potomcih populacij, ki so se tradicionalno ukvarjale z živinorejo. Pogost je v severni Evropi (več kot 90-odstotkov Skandinavcev in Nizozemcev) in upada proti južnejšim predelom Evrope (50-odstotkov Špancev, Italijanov). Laktazna persistenca je zelo redka v jugovzhodni Aziji (1-odstotek na Kitajskem) in južni Afriki, po drugi strani pa pogosta v vzhodno afriških pastirskih populacijah (28). Razvoj laktazne peristence je povezan z razvojem živinoreje. Uporaba mleka v prehrani je prinesla preživitvene prednosti. Mleko je postal pomemben vir mikrobiološko nekontaminirane hrane in pijače. Laktazna persistenca je predstavljala veliko selekcijsko prednost. Na področju Evrope je povečana aktivnost laktaze v odraslosti najpogosteje povezana z nastankom polimorfizma posameznih nukleotidov na področju regulatorne DNA približno 14 kb pred genom za laktazo. Fenotip laktazne peristence je dominanten, torej homozigoti -13910 T/T in heterozigoti -13910 C/T ohranijo povečano izražanje laktaze, medtem ko je genotip homozigota -13910 C/C povezan s pomanjkanjem laktaze v odraslosti (29). Na področju zahodne Afrike pa so nastali drugačni polimorfizmi, ki omogočajo isti fenotip. Laktazna persistenca se je med evolucijo razvila večkrat, neodvisno na različnih področjih sveta (30).

Primarna laktozna intoleranca pomeni nezadostno razgradnjo laktoze v prebavnem traktu, zaradi zmanjšane izražanja ali zmanjšane aktivnosti laktaze. Ocenjujejo, da se raven izražanja laktaze zniža pri 65-odstotkih odraslih (31). Nerazgrajena laktoza prehaja v debelo črevo, kjer jo črevesna mikrobiota delno spremeni v kratkoverižne maščobne kisline in pline. Sama laktoza sproži osmotsko diarejo, produkti bakterijske razgradnje pa sekrecijsko diarejo in raztezanje črevesja zaradi plinov. Vse to sproži nastanek značilnih kliničnih znakov, kot so diareja, slabost, napihnjenost, flatulenca in bolečine v abdomnu. Na nastanek kliničnih znakov poleg manjšega izražanja laktoze pomembno vplivajo tudi način prehrane, količina laktoze, ki jo zau-

žijemo, hitrost prehoda hrane skozi prebavila, sestava in distribucija mikrobiote in psihološki dejavniki (28).

Znaki laktozne intolerance se ne pojavijo, dokler je vsaj še 50-odstotna aktivnost laktaze. Večina ljudi z laktazno nepersistenco lahko prenese majhne količine laktoze (manj kot 12 g ali 250 ml mleka), še posebej porazdeljene tekom dneva in v kombinaciji z drugo hrano (32). Laktozna intoleranca je lahko tudi posledica raznih bolezni črevesja, strupov, operacij na črevesju in drugih dejavnikov, ki prizadenejo epiteljske celice črevesja in s tem normalno izločanje in delovanje encima laktaze. Tej obliki pravimo sekundarna laktozna intoleranca in izzveni, ko odstranimo primarne vzroke. Primarno in sekundarno laktozno intoleranco je treba ločiti od prirojene nesposobnosti razgradnje laktoze, ki je zelo redka avtosomna recesivna genska nepravilnost. Poročajo o okoli 40 primerov te bolezni, večinoma na Finskem (33). Preživetje od rojstva do uvedbe goste hrane omogočijo prehranske formule brez laktoze.

3.3 DIAGNOSTIKA

Diagnozo je težko postaviti le na podlagi kliničnih znakov, saj so dvojno slepe klinične študije pokazale, da je prekrivanje med samo-diagnozo laktozne intolerance in dejanskim odzivom na obremenitvijo z laktozo slabo (34). Za referenčno metodo velja testiranje aktivnosti laktaze v bioptih sluznice ozkega črevesa. Njena glavna omejitev je invazivnost, problematično je tudi neenakomerno izražanje laktaze v sluznici. Genski testi so uporabni pri evropski populaciji, saj je T -13910 alel v 86 do 98-odstotkih povezan z laktozno persistenco. Najpogosteje se uporablja dihalni test na obremenitev z laktozo, kjer preiskovanec zaužije laktozo, ki jo ob morebitnem pomanjkanju laktaze presnovijo bakterije. Ob tem se sprošča vodik, ki ga prek pljuč izdihamo. Večja, kot je količina izdihanega vodika, manjša je sposobnost prebavljanja laktoze. Krvni test na obremenitev z laktozo je manj zanesljiv. Merijo zvišanje vrednosti glukoze v krvi po zaužitju laktoze, do česar v primeru pomanjkanja laktaze ne pride. Pri obeh testih, kjer posameznika obremenimo z laktozo, lahko spremljamo tudi vse prebavne simptome (28, 32).

3.4 ZDRAVLJENJE

ALI STE VEDELI?

- Večina ljudi s primarno laktozno intoleranco prenese manjše količine laktoze, zato popolno izogibanje mlečnim izdelkom ni potrebno.

3.4.1 Zmanjšanje vnosa laktoze

Pri odpravljanju prebavnih simptomov priporočajo zmanjšanje vnosa laktoze. Popolno izogibanje ni potrebno, saj večina ljudi z laktozno intoleranco prenese manjše količine laktoze. Majhne količine laktoze (manj kot 0,5 g) v nekaterih farmacevtskih oblikah ne povzročajo prebavnih težav (35). Dolgoročno zmanjšanje vnosa laktoze z odrekanjem vsem mlečnim izdelkom lahko predstavlja tveganje za zmanjšan vnos kalcija. Zato je potrebno opozoriti paciente, da poskrbijo za zadosten vnos s kalcijem bogate hrane ali prehranskih dopolnil.

Zmanjšan vnos laktoze pri nekaterih ljudeh z motnjami prebavil, predvsem s sindromom razdražljivega črevesja in laktozno intoleranco, ni dovolj učinkovit za odpravljanje simptomov, saj laktoza ni edina spojina iz skupine oligo-, di- in monosaharidov ter poliolov, ki se slabo absorbirajo in fermentirajo v prebavnem traktu. Pri tej skupini ljudi je poleg zmanjšane vnosa laktoze smiselno uvesti v dieto zmanjšan vnos fruktoze, fruktanov, galaktanov in poliolov (28, 32). Vendar tovrstna sprememba prehrane spremeni tudi sestavo mikrobiote (36) in dolgoročne posledice teh sprememb niso poznane.

3.4.2 Nadomeščanje encima laktaze

Za ljudi z laktozno intoleranco, ki se ne želijo odreči mleku in mlečnim izdelkom, so na voljo prehranski izdelki, pri katerih laktozo s pomočjo laktaze razgradijo. Problematična je lahko sprememba okusa, saj sta nastali glukoza in galaktoza bolj sladki. Skladno z mnenjem organizacije EFSA lahko z oznako »brez laktoze« označijo živila, če vsebnost laktoze ne presega 0,1 g/100 g živila (37).

Laktazo je mogoče nadomeščati tudi s prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo laktazo, ki jo pridobivajo iz kvasovk in plesni, kot sta *Kluyveromyces lactis* ali *Aspergillus oryzae* (38). Različni izdelki so na voljo, vendar niso enako učinkoviti (39).

4 SKLEP

Uspešno in smiselno zdravljenje celiakije in laktozne intolerance je povezano z ustrežno diagnozo. Ker je glavni terapevtski pristop pri obeh stanjih restrikcija določenih živil, je pogosta samo-diagnoza, ki temelji na subjektivni oceni izboljšanja počutja po uvedbi diete. Samo-diagnozo celiakije omogočajo tudi hitri testi, ki so na voljo v lekarnah.

Uporabnike teh testov je potrebno opozoriti, da je po nekaj tednih brezglutenske diete pravilna diagnoza nemogoča in da mora dokončno diagnozo potrditi zdravnik. Pri odpravljanju prebavnih težav, povezanih z laktozno intoleranco, priporočajo zmanjšanje vnosa laktoze, popolno izogibanje, kot v primeru glutena in celiakije, ni potrebno. Za ljudi z laktozno intoleranco, ki se ne želijo odreči mleku in mlečnim izdelkom, so na voljo izdelki brez laktoze in prehranska dopolnila z laktazo.

Neustrezna samo-diagnoza vodi k nepotrebnemu izogibanju živil in s tem tveganju za zmanjšan vnos pomembnih snovi, kot je na primer kalcij iz mleka, hkrati pa sili ljudi v nepotrebne nakupe in uporabo dragih prehranskih izdelkov „brez glutena“ ali „brez laktoze“.

5 LITERATURA

- Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European Gastroenterol J* 2014; 2(4): 254-262.
- Green PH, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1099-1106; quiz 1107.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13.
- Barak S, Mudgil D, Khatkar BS. Biochemical and functional properties of wheat gliadins: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; 55(3): 357-368.
- Vrieling SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1304-1315.
- Riddle MS, Murray JA, Cash BD et al. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2013; 58(11): 3242-3245.
- Golfetto L, de Senna FD, Hermes J et al. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2): 139-143.
- Vivas S, Vaquero L, Rodriguez-Martin L et al. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6(4): 207-212.
- Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(10): 1538-1544; quiz 1537, 1545.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-160.
- Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(11): 1044-1052.
- Lahdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014; 146(7): 1649-1658.
- McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ et al. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PLoS One* 2014; 9(11): e109972.
- Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP et al. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides* 2012; 35(1): 95-101.
- 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 e1316.
- Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010; 120(6): 2131-2143.
- Dafik L, Albertelli M, Stamnaes J et al. Activation and inhibition of transglutaminase 2 in mice. *PLoS One* 2012; 7(2): e30642.
- Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem* 2007; 15(20): 6565-6573.
- Brown GJ, Daveson J, Marjason JK et al. A Phase 1 Study to Determine Safety, Tolerability and Bioactivity of Nexvax2 (R) in HLA DQ2+Volunteers With Celiac Disease Following a Long-Term, Strict Gluten-Free Diet. *Gastroenterology* 2011; 140(5): S437-S438.
- Smecul E, Hwang HJ, Sugai E et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 139-147.
- Olivares M, Castillejo G, Varea V et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014; 112(1): 30-40.
- De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(1): 80-93.
- McSorley HJ, Gaze S, Daveson J et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PLoS One* 2011; 6(9): e24092.
- Croese J, Giacomin P, Navarro S et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(2): 508-516.
- McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 25: 7-12.
- Reich CM, Arnould JP. Evolution of Pinnipedia lactation strategies: a potential role for alpha-lactalbumin? *Biol Lett* 2007; 3(5): 546-549.
- Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2: 18-25.
- Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013; 1(3): 151-159.
- Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol* 2007; 13(25): 3508-3512.
- Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet* 2009; 124(6): 579-591.

31. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol* 2010; 10: 36.
32. Deng Y, Misselwitz B, Dai N et al. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7(9): 8020-8035.
33. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219.
34. Zheng X, Chu H, Cong Y et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(8): 1138-1146.
35. Montalto M, Gallo A, Santoro L et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(8): 1003-1012.
36. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL et al. Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Nutrition* 2012; 142(8): 1510-1518.
37. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. *EFSA Journal* 2010; 8(9): 29.
38. Seyis I, Aksoz N. Production of lactase by *Trichoderma* sp. *Food Technology and Biotechnology* 2004; 42(2): 121-124.
39. Ramirez FC, Lee K, Graham DY. All lactase preparations are not the same: results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(4): 566-570.

