

Nedostatak laktaze i cistinurija
SEMINARSKI RAD

SADRŽAJ

1. Uvod (NEDOSTATAK LAKTAZE) -----	1
2. Važni pojmovi -----	2
3. Uzroci nastanka -----	2
4. Klinička slika -----	3
5. Dijagnoza -----	4
5.1. Laktoza tolerans test -----	5
6. Tretman -----	6
7. Povezanost intolerancije na laktozu sa nastankom kancera jajnika, dojke i pluća-----	7
8. Povezanost intolerancije na laktozu sa nastankom bolesti digestivnog sistema, kostiju i mentalnim poremećajima -----	8
9. Zaključak (NEDOSTATAK LAKTAZE) -----	9
10. Uvod (CISTINURIJA) -----	10
11. Klasifikacija cistinurije -----	11
12. Dijagnostička obrada pacijenta sa potvrđenom cistinskom litijazom -----	12
13. Liječenje cistinske litijaze -----	13
13.1. Aktivno odstranjivanje kamenca -----	13
13.2. Profilaksa recidiva kamenca -----	14
14. Zaključak (CISTINURIJA) -----	15
15. Prilozi -----	16
16. Literatura -----	17

NEDOSTATAK LAKTAZE

1. UVOD

Laktoza je disaharid koji se u velikoj količini nalazi u mlijeku i neophodan je za ishranu novorođenčadi. On se hidrolizuje intestinalnim enzimom iz membrana, laktazom, u apsorbirajuće šećere, odnosno glukozu i galaktozu. Kod većine dojenčadi, aktivnost crijevne laktaze je maksimalna tokom perinatalnog perioda; međutim, nakon 2-12 godina starosti, pojavljuju se u dvije različite grupe, tj. grupa "lactase non-persistence" sa malom laktaznom aktivnošću (hipolaktazijom) i grupom "lactase-persistence" osoba koje zadržavaju svoj neonatalni nivo laktazne aktivnosti u odraslo doba. Smanjenje aktivnosti laktaze uzrokuje primarnu maldigestiju laktoze, stanje koje je povremeno asimptomatsko. Kada su simptomi prisutni, dijagnostikuje se intolerancija laktoze. Važno je razlikovati primarnu hipolaktaziju i sekundarne uzroke maldigestije laktoze, uključujući celiakiju, zarazni enteritis ili Kronovu bolest, koji imaju različite patogene i terapijske pokazatelje. Štaviše, primarnu hipolaktaziju treba razlikovati od kongenitalnog nedostatka laktaze, rijetke autosomne recesivne bolesti sa posebnim molekularnim mehanizmom koji utiče na dojenčad od rođenja.

2. VAŽNI POJOMI

Smanjena laktoza: Kod većine ljudi, aktivnost enzima laktaze se smanjuje nakon prolaska kroz dio tankog crijeva. U nekim slučajevima, ova smanjena aktivnost može prouzrokovati simptome nakon unošenja laktoze.

Tolerancija laktoze: Visoka aktivnost enzima laktaze u odraslo doba. Ovaj fenotip olakšava varenje većih količina laktoze.

Malapsorpcija laktoze: Nemogućnost varenja laktoze zbog intolerancije na laktozu ili drugih crijevnih patologija.

Maldigestija laktoze: Nemogućnost varenja laktoze usljed loše apsorpcije laktoze.

Intolerancija laktoze: Gastrointestinalni simptomi kod pojedinaca sa lošom asorpcijom laktoze. [1]

3. UZROCI NASTANKA

Najčešći uzrok malapsorpcije laktoze je neaktivnost laktaze, često stanje u kojem se nivo laktaze smanjuje tokom djetinjstva.

Nasuprot tome, kongenitalni deficit laktaze zbog potpunog nedostatka enzima je rijetko stanje koje je praćeno teškim simptomima kod novorođenčadi.

Pored toga, malapsorpcija laktoze može biti sekundarna usljed stečenih stanja uključujući prekomjeren rast bakterija u tankom crijevu, zarazni enteritis (tj. Giardia) ili oštećenje sluzokože zbog bolesti celijakije, upale tankog crijeva, lijekova, gastrointestinalne operacije, sindrom kratkog tankog crijeva ili radijacijski enteritis, svi uslovi koji dovode do smanjenja apsorpcione sposobnosti ili smanjenja nivoa laktaze u tankom crijevu.[2]

Na slici 1. je prikazana zastupljenost ovih dijagnoza u svijetu. [3]

4. KLINIČKA SLIKA

Kod sindroma urođenog nedostatka laktaze, koji je relativno rijedak, simptomi netolerancije mlijeka kao što je dijareja i mršavljenje, javljaju se ubrzo posle rođenja. Kod ovog sindroma aktivnost laktaze u mukozi je niska ili nedostaje na rođenju djeteta. Simptomi se javljaju odmah po uzimanju mlijeka; stolica pokazuje nisku pH vrijednost i sadrži glukozu nastalu bakterijskim djelovanjem na nedigerisanu laktozu.

Stečeni nedostatak laktaze se sreće kasnije u djetinjstvu. Normalno aktivnost laktaze se smanjuje posle pete godine života. Međutim, kod stečene neaktivnosti laktaze zapaža se nepodnošljivost mlijeka, posle uzimanja jedne do dvije čaše mlijeka, veće porcije mliječnog sladoleda ili jogurta zapaža se flatulencija, abdominalne smetnje, osjećaj nadutosti abdomena ili dijareja.

Simptomi laktozne intolerancije nastali su usled bakterijske fermentacije nerastvorne laktoze u debelom crijevu, što dovodi do stvaranja viška gasova, povećanog broja pražnjenja i rijetkih stolica. Mehanizam rijetke stolice, izazvan neapsorbovanim ugljenim hidratima, uglavnom je rezultat osmotskim opterećenjem ugljenih hidrata, što uzrokuje sekreciju fluida i elektrolita dok se ne postigne osmotska ravnoteža.

Dilatacija creva, izazvana osmozom, uzrokuje ubrzanje tranzita kroz tanko crijevo. Tranzit dodatno smanjuje hidrolizu laktoze, jer je vreme kontakta između laktoze i rezidualnog enzima smanjeno. Simptomi, takođe, zavise od starosti pacijenta- stariji pacijent, više simptoma. Pojava simptoma je povećana sa količinom laktoze u ishrani, ostatkom laktozne aktivnosti u crijevima, unosom hrane uz laktozu, sbosobnosti flore debelog crijeva da fermentiše laktozu, viscelarna osjetljivost i postojanje funkcionalnih poremećaja crijeva, kao i individualna osjetljivost na produkte laktozne fermentacije. Osobe sa hipolaktazijom mogu podnositi umjerene količine mlijeka bez ikakvih simptoma.

Iako postoji hipoteza da sastojci mliječne masti sprečavaju razvoj simptoma, to nije potvrđeno kasnijim studijama. Mnogi pojedinci sa ovakvim stanjem izbjegavaju konzumiranje velikih količina mlijeka. Simptomi se manifestuju nakon uzimanja većih količina mlijeka/mliječnih proizvoda. Manifestovanje intolerancije/malapsorpcije laktoze ne mora obavezno ukazivati na to da će osoba biti simptomatična. [4]

5. DIJAGNOZA

Dijagnoza intolerancije na laktozu često se vrši po kliničkoj osnovi i kao odgovor na empirijski test izbjegavanja laktoze u ishrani. [5]

Međutim, ovo se smatra kao nepouzdan metod. Na osnovu velikog broja testova, danas se može pouzdano utvrditi malapsorpcija laktoze.

Može se dijagnostikovati tako što se osobi da određena doza laktoze nakon posta. Nesvarena laktoza fermentiše se uz pomoć mikroflore debelog crijeva uz proizvodnju hidrogena koji se otkriva pri izdisaju iz pluća. Test mjerenja hidrogena pri izdisaju danas se smatra vrlo jednostavnim i korisnim testom kod osoba sa sumnjom na malapsorpciju laktoze.

Drugi način je mjerenje glukoze u krvi ili urinu prije i poslije unosa laktoze. Direktna aktivnost laktaznih enzima, mjerena na uzorcima bioloških tkiva tankog creva se može koristiti, ali je to invazivna procedura, a njegova pouzdanost može biti niska, jer aktivnost disaharidaza u malom biohemijskom uzorku ne odražava nužno aktivnost tankog crijeva u cjelini. Ipak, ovo se smatra zlatnim standardom za druge testove.

Nedavni dokazi sugerišu da se genetski test polimorfizma 13 910 C / T može koristiti kao prvi stadijum skrining testa za odrasle sa hipolakazijom. [6]

Varijanta C/C 13910 određuje hipolakaziju, a C/T 13910 i T/T 13910 toleranciju na laktozu. C alel je najčešći alel (urođeni gen), a manje čest T alel je dominantno povezan sa tolerancijom na laktozu. [7]

5.1. Laktoza tolerans test

Ovaj test se koristi za dokazivanje deficita laktaze. Oboljelom djetetu, ili pacijentu, daje se 2g laktoze na kilogram tjelesne mase per os u vidu 10% vodenog rastvora. Prije davanja laktoze uzima se krv za određivanje glukoze, glukoza se mjeri i kasnije, posle opterećenja 30, 60, 90, 120 minuta. U toku prvog sata kod zdravih osoba glikemija se povećava za 25 mg% (1,38 mmol glukoze /litar) u odnosu na nultu vrijednost, prije davanja laktoze, da bi se glikemija normalizovala na kraju drugog sata testa. Kod oboljelih beba ne dolazi do očekivanog povećanja glikemije, na račun razgrađene laktoze, a istovremeno se javljaju učestale dijareje.

Najdirektniji dijagnostički test za utvrđivanje deficita intestinalnih enzima je histohemijsko ispitivanje „brush border-a“ intestinalnog epitelijuma. Biopsija je međutim teška i invazivna metoda zbog čega je nepoželjna i veoma rijetko primjenljiva. [8]

Algoritam pomenutih dijagnostičkih testova je prikazan na slici 2. [9]

6. TRETMAN

Intolerancija laktoze je stanje koje se dijagnostifikuje kada su simptomi nedostatka laktaze prisutni. Tretman inolerancije na laktozu ne bi trebao biti usmjeren na smanjenje malapsorpcije, već na poboljšanje probavnih simptoma. Preporučuje se smanjenje unosa laktoze (Tabela 3), a ne isključivanje, jer, testovi sprovedeni nad pacijentima (bez njihovog znanja) koji se žale na intoleranciju na laktozu pokazuju da oni mogu unijeti najmanje 12g laktoze (jednako 250ml mlijeka) do 18g laktoze unijetih uz ostalu hranu bez izražavanja simptoma.[10,11]

Treba naglasiti da će količina laktoze u tabletama(<500 mg) vrlo rijetko izazvati gastrointestinalne tegobe pod bilo kojim okolnostima, dok simptomi nakon unosa male količine mliječnih proizvoda mogu uvećati sumnju na alergiju na protein iz kravljeg mlijeka.[12]

Međutim, metodom slučajnog uzorka nije utvrđeno značajno poboljšanje kod pacijenata koji su liječeni terapijom i suplementima. Ovaj nedostatak efikasnosti u dobro osmišljenim testovima može biti upravo taj zato što je laktoza samo jedan od mnogo loše svarljivih, fermentabilnih ugljenih hidrata i dijetetskih vlakana u ishrani.[13]

Nedostajući enzim, laktaza, može se dodati ishrani u formi tableta ili sirupa, kao što je Laktaid.

Jako je bitno da se održi adekvatan unos kalcijuma. Korisno je unositi suplemente kalcijuma i vitamina D.

7. POVEZANOST INTOLERANCIJE NA LAKTOZU SA NASTANKOM KANCERA JAJNIKA, DOJKE I PLUĆA

U Švedskoj je identifikovano od 1987. – 2010. 22788 osoba sa intolerancijom na laktozu. Više je žena nego muškarca otkriveno i prosječne godine dijagnoze su 12 godina. Primijećeno je da je kod osoba sa LI smanjen je rizik od pojave raka dojke, pluća i jajnika, dok kod njihovih roditelja i braće i sestara nije primijećena nikakva promjena, ni porast ni smanjenja rizika.

Diskusija:

Na ovoj studiji ukupan broj osoba sa dijagnozom je 22788. Ovo je prva studija koja ispituje povezanost između LI i raka pluća, dojke i jajnika. Glavno otkriće je da kod individua sa intolerancijom na laktozu šansa za pojavu raka je znatno smanjena, dok šansa kod njihovih rođaka i roditelja je ista u poređenju sa opštom populacijom. Znatno smanjenje pojave raka kod osoba sa intolerancijom na laktozu ukazuje na to da do ovoga dolazi zbog smanjenog unosa proizvoda koji sadrže laktozu. Otkriveno je da je restrikcija kalorija povezana sa smanjenom učestalošću od pojave raka dojke i jajnika. U suštini, mlijeko i mliječni proizvodi sadrže velike količine masti, posebno nezasićene masti, i neke faktore rasta kao što je faktor rasta sličan insulinu, i te dijetalne komponente su povezane sa razvojem raznih vrsta kancera. Faktor rasta sličan insulinu može da promoviše rast tumor ćelija do same smrti ćelije, velike ćelijske proliferacije i angiogeneze, i primijećuje se da je velika koncentracija IGF-1 faktora povezana sa većim rizikom od kancera dojke. Prethodna ispitivanja su otkrila da je konzumiranje velikih količina mlijeka povezana sa koncentracijom IGF-1 faktora plazme, ukazujući na to da smanjena konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda kod osoba sa intolerancijom na laktozu može biti povezana sa smanjenim rizikom raka dojke. Dakle, izbjegavanje mlijeka može izazvati promjenu ljudskog mikrobioma, koji može uticati na razvoj tumora. Bitnost ove studije jeste da podaci koji su prikupljeni iz švedskih registara imaju visok kvalitet i pokriće. Skorašnja anketa je ukazala na visoku tačnost dijagnoze u švedskim bolničkim registrima sa pozitivnom stopom predviđanja. Dakle, broj ispitanika je dovoljno velik da garantuje pouzdane stope rizika. Jedini nedostatak ove studije je manjak informacija o faktorima rizika kod nekih osoba kao što su pušenje, konzumiranje alkohola, dijetalne navike, psihosocijalni faktori, ponašanje. [14]

8. POVEZANOST INTOLERANCIJE NA LAKTOZU SA BOLESTIMA DIGESTIVNOG SISTEMA, KOSTIJU I MENTALNIM POREMEĆAJIMA

Kontrolisane su dvije grupe, jedna grupa od 3379 pacijenata sa dijagnozom netolerancije na laktozu i druga grupa od 3379 ljudi koji su bez dijagnoze. Pratila se pojava određenih stanja kod obje grupe, kako bi se utvrdilo da li su osobe sa dijagnozom intolerancije na laktozu sklonije tim stanjima. Pojava bolesti digestivnog sistema, mišića i kostiju, kao i mentalni poremećaji su ispitivani u obje grupe.

Najčešći simptomi na koje su se žalile osobe sa intolerancijom su nelagodnost u abdomenu, nadutost i gorušica. Ovi pacijenti pate od tzv. „irritable bowel sindromy“ mnogo više od osoba bez dijagnoze. Takođe je potvrđeno da se kod ovih pacijenata više javlja osteoporza. Zbog korišćenja redukovanih količina mlijeka, pacijenti unose premale količine kalcijuma, jer se velike količine nalaze upravo u mlijeku. Neadekvatan unos kalcijuma dovodi do demineralizacije kostiju i naknadnog smanjenja gustine kostiju. Ova pojava se prvenstveno pokazala kod djece između 3 i 10 godina. Djeca koja su na dijeti smanjenog unosa mliječnih proizvoda su manja i imaju tanje kosti, manje mineralne gustine, u odnosu na djecu koja unose mlijeko i mliječne proizvode. Suštinski, veza između intolerancije na laktozu i osteoporeze postoji. Osim toga, i mentalne bolesti su češće. Ovo se najviše odnosi na depresiju, anksioznost i napade panike. Pokazano je da se depresija i intolerancija javljaju zajedno. Brojne studije potvrđuju značajnu korelaciju između netolerancije fruktoze i depresije. Pacijenti sa netolerancijom fruktoze češće pokazuju nedostatak serotonina, "hormona sreće". Veće koncentracije crevne fruktoze utiču na metabolizam L-triptofana smanjujući dostupnost triptofana za biosintezu serotonina. Biohemijski pristup stoga pruža pouzdano objašnjenje za korelaciju između depresije i malapsorpcije fruktoze. Kao što je već pomenuto, netolerancija laktoze i fruktoze često se javlja zajedno. Prema tome, psihološke promene se vjerovatno ne pripisuju intoleranciji, već istovremenoj netoleranciji fruktoze.

Pošto je ovo bila rutinska analiza podataka, ne postoji jasna izjava u vezi sa pitanjem da li intolerancija izaziva druge bolesti, tj. Da li je mogući pokretač za dalje bolesti. Da bi odgovorili na ovo pitanje, potrebne su dalje studije koje uključuju praćenje bolesnikatokom dužeg vremenskog perioda i istovremeno bilježe svoje navike života. [15]

9. ZAKLJUČAK

Nedostatak laktaze je uobičajen i važan klinički sindrom. Mnogi ljudi sa ovim poremećajem ne unose mlijeko i mliječne proizvode, a samim tim ne unose ni dovoljne količine kalcijuma i vitamina D, što značajno može uticati na kosti i nastanak osteoporoze. Mada, u većini slučajeva ove osobe nemaju potrebe za potpunom eliminacijom mlijeka i mliječnih proizvoda iz ishrane. Danas su dostupni osjetljivi i specifični testovi za deficit laktaze. Zbog visokih stopa samodijagnoze netolerancije mliječnih proizvoda i činjenice da čak i pacijenti sa nedostatkom laktaze često mogu tolerisati do 20 g laktoze, takvi testovi se najbolje mogu izvoditi kao serija neformalnih testova ponovljenih više puta.

CISTINURIJA

10. UVOD

Cistinurija je oboljenje koje se nasljeđuje autozomalno recesivno, a karakteristika oboljenja je poremećaj u transportu, prvenstveno cistina, a onda i nekih drugih aminokiselina u proksimalnim tubulima. Aminokiseline se filtriraju u glomerulu i gotovo potpuno se reapsorbiraju u proksimalnom tubulu mehanizmom aktivnog i pasivnog transporta. Za transport dibaznih aminokiselina u tubulima opisana su dva sistema: niskospecifični visokokapacitetni transport (reapsorpcija 80– 90% filtrata dibaznih aminokiselina) i visokospecifični niskokapacitetni sistem (reapsorpcija 10 – 20% filtrata dibaznih aminokiselina). Usled poremećaja u transportu, ova aminokiselina se ne apsorbiraju zbog čega se putem urina izlučuje iz organizma. Glavna klinička manifestacija je formiranje urinarnih kalkulusa zbog ograničene rastvorljivosti cistina. Širom svijeta, ukupna prevalenca je 1 na 7000 osoba, a češće se javlja kod bijelaca.

11. KLASIFIKACIJA CISTINURIJE

Cistinurija je autozomalno recesivna bolest obilježena defektom bubrežnog i crijevnog transporta dibaznih aminokiselina cistina, metionina, ornitina i arginina. Cistinska urolitijaza je jedina klinička manifestacija cistinurije.[16]

Prva klasifikacija cistinurije prema fenotipu oboljelih predložena je još i prije nego što je opisana genska podloga bolesti. Najprije su opisana tri tipa cistinurije prema količini izlučenog cistina kod roditelja oboljele osobe (obavezni heterozigoti). U tipu I roditelji imaju normalnu ekskreciju cistina bubrežima, dok u tipu II i III roditelji imaju povišeno izlučivanje cistina urinom. Tip II je obilježen izrazitim, a tip III minimalnim povišenjem cistina izlučenog urinom. Molekularnom i genskom analizom uočeno je da takva podjela ne zadovoljava i da postoje preklapanja između opisanih tipova.

Kod svih opisanih oblika cistinurije povećano je izlučivanje cistina urinom koje dovodi do kristalizacije cistina i formiranja cistinskih kamenaca. Cistin je dimer dvije molekule cisteina i znatno je manje rastvorljiv u urinu od cisteina.

Normalne vrijednosti cistina u urinu su 40 – 80mg/24 sata, a cistinurija je definisana kao vrijednosti više od 250mg u 24-satnom urinu. Kod osoba sa homozigotnom cistinurijom zabilježene su vrijednosti od 500 do 900mg u 24-satnom urinu. Rastvorljivost cistina raste s porastom vrijednosti pH urina (pH cistina je 8,3): kod pH 6,0 je 200 mg/L, kod pH 7,0 je 400 mg/L, a kod pH većeg od 9,0 je 1 g/L. [17]

12. DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENTA SA POTVRĐENOM CISTINSKOM LITIJAZOM

Nakon što je analizom sastava kamenca potvrđena cistinska litijaza potrebno je provesti proširenu obradu bolesnika. Cilj je obrade odrediti tip cistinurije, kao i uticaj drugih faktora u stvaranju cistinskih kamenaca.

a) Obrada članova porodice

Podrazumijeva: anamneza, klinički pregled, mikroskopska analiza sedimenta urina, kao i analiza 24-satnog urina kod braće i sestara bolesnika, u slučaju potvrđene cistinurije treba snimiti UZ bubrega i rendgenogram urotrakta

b) Metabolička obrada bolesnika

Podrazumijeva: analiza seruma (ureja, kreatinin, kalcijum, fosfor, PTH, bikarbonati, glukoza, natrijum, hlor, urična kiselina, magnezijum, vitamin D), ponovljena analiza urina (kvalitativno, kvantitativno i bakteriološki), analiza 24-satnog urina (cistin, natrijum, kalijum, kalcijum, fosfati, magnezijum, citrati, oksalati, ureja, kreatinin, pH), samoanaliza pH urina od strane bolesnika u više navrata tokom dana, određivanje ukupnog volumena 24-satnog urina u više navrata

c) Genska analiza

Savremeni dijagnostički algoritam kod bolesnika s dokazanom cistinskom urolitijazom svakako bi trebao obuhvatiti i gensku analizu. Za sada je genotipizacija tek od akademskog značenja, ali predvidljiva je rutinska klinička upotreba ove metode u skorijoj budućnosti. Prije sprovođenja genske analize radi utvrđivanja tačno zahvaćenoga gena i klasifikacije prema tipu (A, B, AB) potrebno je usmjeriti istraživanje. [18]

13. LIJEČENJE CISTINSKE LITIJAZE

Liječenje bolesnika s cistinskim kamencem zahtijeva dva jasno odvojena postupka:

- 1) aktivno odstranjivanje kamenca
- 2) profilaksu stvaranja recidivnog kamenca.

13.1. Aktivno odstranjivanje kamenca

Aktivno odstranjivanje kamenca provodi se ponajprije minimalno invazivnim metodama (ESWL i endoskopski zahvati). Pažljivom selekcijom bolesnika, posebno kad se uzmu u obzir morfologija cistinskog kamenca i lokacija unutar urotrakta, moguće je uspješno liječenje cistinske litijaze ESWL-om. Prema usaglašenim preporukama ESWL je metoda prvog izbora za kamence do 300 mm ili najvećeg promjera do 20 mm. Kod bolesnika s većim kamencima ($> 300 \text{ mm}^2$ ili najvećeg promjera $> 20 \text{ mm}$) u kanalnom sistemu bubrega preporučuje se obavljanje perkutane nefrolitotomije. Kamence u mokraćovodu primarno tretiramo ESWL-om, a u slučaju izostanka zadovoljavajućeg rezultata preporučuje se uraditi ureterorenoskopiju s destrukcijom kamenca i odstranjivanjem fragmenata. Endoskopska retrogradna intrarenalna hirurgija (RIRS – Retrograde IntraRenal Surgery) ili fleksibilna ureterorenoskopija (FURS – Flexible UreteroReno-Scopy) uz primjenu lasera postupno preuzimaju mjesto metode prvog izbora i u liječenju cistinske litijaze.

Cistinski kamenci mogu se otopiti in situ primjenom THAM-a (trihidroksimetilaminometan) ili acetilcisteina. Solubilna acetilcistein aplicikuje se putem prethodno postavljenog nefrostomijskog katetera, retrogradnog katetera ili putem RIRS-a. Klinička primjena ove metode u današnje je vrijeme zanemariva. [19]

13.2. Profilaksa recidiva kamenca

Liječenje cistinske litijaze je doživotno. Bez adekvatne profilakse recidiv cistinskog kamenca je neizbježan. Profilaksa se sastoji od dijetalnih mjera, adekvatne hidratacije, alkalizacije urina i medikamentnog liječenja. Bolesniku je izuzetno važno objasniti da navedene mjere nemaju alternativu.

Dijetalnim mjerama potrebno je postići smanjen unos proteina životinjskog porijekla. Preporučuje se dijeta siromašna metioninom iako je saradnja bolesnika na takvu dijetu niska. Dnevni unos soli potrebno je ograničiti na manje od 2 grama.

Cilj je održavanje adekvatne hidratacije s postizanjem dnevne diureze > 3,5 litre. Preporučuje se uzimati alkalizirajuća pića i pića s citrusima. Dnevni unos tečnosti trebao bi biti od 3,5 do 4 litra (250 ml na sat), a potrebno je piti prije spavanja i prije svakoga noćnog mokrenja.

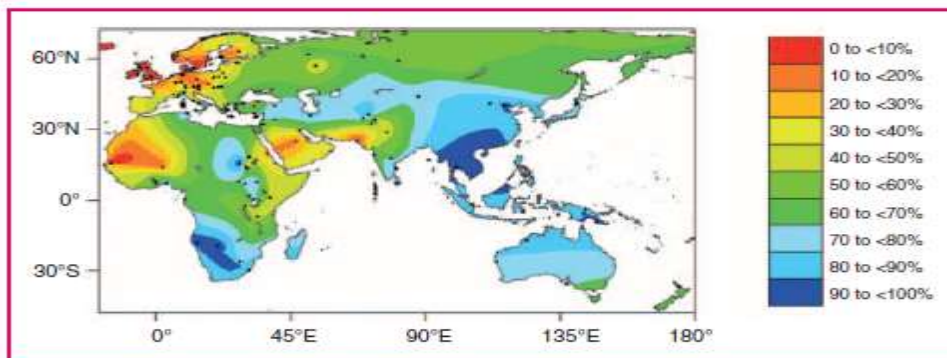
Ciljani i održivi pH urina u bolesnika s cistinurijom je 7,5. Za alkalizaciju urina koriste se natrijum-bikarbonat (soda bikarbona), natrijum-kalijum-bikarbonat i acetazolamid (250 mg 3 x na dan).

Medikamentno liječenje sprovodi se lijekovima koji sadrže slobodne tiolne skupine. Djelovanje lijekova sastoji se u vezivanju molekula cisteina, koja je znatno rastvorljiv od cistina. Time se blokira vezivanje dva molekula cisteina u cistin. 15 D-penicilamin (oko 50% bolesnika ima znatne nuspojave zbog kojih je suradljivost mala) i alfa-merkaptopropionilglicin (tiopronin, znatno niska toksičnost i udio nuspojava) dva su glavna preparata za primjenu. Primjena inhibitora angiotenzin-konvertaze (kaptoprila), iako kontroverzna i bez dosljednih dokaza, opravdana je i može se pokušati, posebno kod bolesnika s hipertenzijom, kao i kod bolesnika koji ne podnose alfa-merkaptopropionilglicin i D-penicilamin. [20]

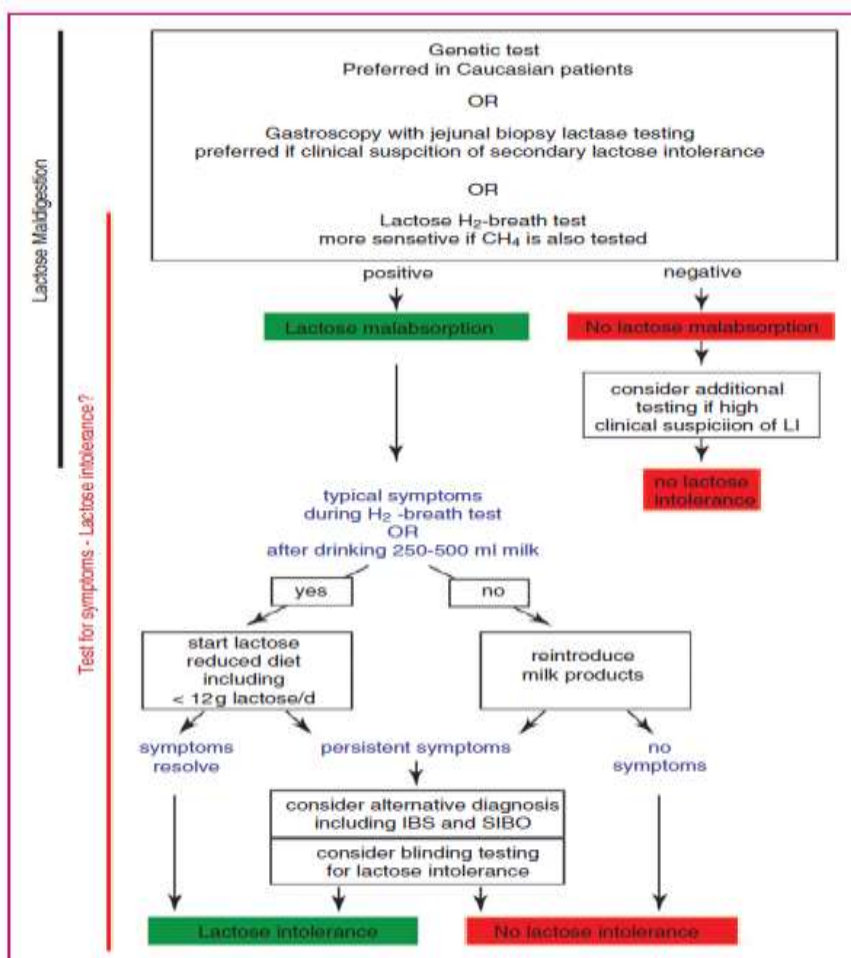
14. ZAKLJUČAK

Postoji napredak u smislu metoda kojima se otklanjaju bubrežni kamenci, samim tim i cistinski kamenaci. Poznavanje sastava samog kamena je od suštinskog značaja za odstranjivanje kamena, liječenje i za vođenje naknadnog preventivnog tretmana koji je neophodan, jer karakteristično je da se kamenci opet vraćaju. Tretman treba započeti čim se dijagnostifikuje cistinurija, a veoma je važno i učešće pacijenta u liječenju. Takođe, korisno je pratiti i nivo cistina u urinu kod članova porodice kako bi se identifikovali i ostali slučajevi cistinurije, ukoliko ih ima. Tim prijevremenim otkrićem izbjegli bi formiranje cistinskih kamenaca.

15. PRILOZI



Slika 1. Zastupljenost malapsorpcije laktoze. [3]



Slika 2. Algoritam za dijagnozu intolerancije na laktozu i malapsorpcije laktoze. [9]

16. LITERATURA

1. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. NIH Consens State Sci Statements 2010; 27: 1–27. PMID: 20186234.
2. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. Hum Genet 2009; 124: 579–591.
3. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. BMC Evol Biol 2010; 10: 36.
4. Margus Lember, Hypolactasia: a common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance. Poslkie Arhivum Medycyny wewnetrznej. 2012; 122 (Supl 1)
5. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. World J Gastroenterol. 2006; 12: 187-191.
6. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. Gut. 2004; 53:1571-1576.
7. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Annu Rev Genet. 2003; 37: 197-219.
8. Koraćević D, Bjelaković G, Đorđević V, Nikolić J, Pavlović D, Kocić G. Biohemija. 4. Izdanje. Beograd: Savremena administracija; 2006.
9. Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka S, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterology Journal. 2013; 1(3) 151–159.
10. Savaiano DA, Boushey CJ and McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. J Nutr 2006; 136:1107–1113.
11. Shaikat A, Levitt MD, Taylor BC, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. Ann Intern Med 2010; 152: 797–803.

12. 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: 1003–1012.
13. Gibson PR and Shepherd SJ. Personal view: food for thought–western lifestyle and susceptibility to Crohn’s disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1399–1409.
14. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden. *British Journal Of Cancer*. 2015;112:149-152.
15. Schiffner R, Kostev K, Gothe H. Do patients with lactose intolerance exhibit more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2): 174–179.
16. Stoller ML, Meng MV. *Current Clinical Urology*. Totowa: Humana Press Inc.; 2005.
17. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. U: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, ur. *Campbell-Walsh. Urology*, 10. izd. Cleveland: Elsevier; 2012, str. 45–6.
18. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:19.
19. Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol* 2010;20(2):169–73.
20. Asplin JR. Pathophysiology and management of cystine stones. *Informa Healthcare* 2009; str. 105–118.
21. Kuveždić H, Šimunović D, Mrazovac D, Libernjak D, Oguić R, Jelaković B et al. Cistinska urolitijaza: Preporuke za dijagnostiku, liječenje i prevenciju recidiva. *Liječ Vjesn* 2014;136:68–72