

**UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU**

**ZAKLJUČNA PROJEKTNA NALOGA**

**KATJA JAKOPIČ HANC**

**Izola, 2018**



**UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU**

## **OVES V BREZGLUTENSKI PREHRANI**

**OATS IN THE GLUTEN-FREE DIET**

Študentka: KATJA JAKOPIČ HANC

Mentorica: izr. prof. dr. NATAŠA BRATINA

Somentorica: ANDREJA ČAMPA ŠIRCA, dipl. ing. živ. teh

Študijski program: študijski program 1. stopnje Prehransko svetovanje –  
dietetika

**Izola, 2018**



## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorici izr. prof. dr. Nataši Bratina in somentorici Andreji Čampa Širca, dipl. ing. živ. teh., za spodbudo in potrpežljivo prebiranje moje zaključne naloge. Hvala tudi moji prvi mentorici viš. pred. Tadeji Jakus. Jani Božič, učiteljici slov. jezika, in Meliti Trček, univ. dipl. prev., se zahvaljujem za lektoriranje. Največja zahvala za potrpežljivost in podporo pa gre moji družini. Hvala Vlado in Jure.



## **IZJAVA O AVTORSTVU**

Spodaj podpisana Katja Jakopič Hanc izjavljam, da:

- je predložena zaključna projektna naloga izključno rezultat mojega dela;
- sem poskrbela, da so dela in mnenja drugih avtorjev, ki jih uporabljam v predloženi nalogi, navedena oziroma citirana v skladu s pravili UP Fakultete za vede o zdravju;
- se zavedam, da je plagiatorstvo po Zakonu o avtorskih in sorodnih pravicah, Uradni list RS št. 16/2007 (v nadaljevanju ZASP), kaznivo.

Soglašam z objavo elektronske verzije zaključne projektne naloge v Repozitoriju UP ter zagotavljam, da je elektronska oblika predložene naloge identična tiskani različici.

V Izoli, dne 25. 7. 2018

Podpis študentke:





## KLJUČNE INFORMACIJE O DELU

Naslov	Oves v brezglutenski prehrani
Tip dela	zaključna projektna naloga
Avtor	JAKOPIČ HANC, Katja
Sekundarni avtorji	BRATINA, Nataša (mentorica), ČAMPA ŠIRCA, Andreja (somentorica) / BENIGAR MANIAS, Marjana (recenzentka)
Institucija	Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju
Naslov inst.	Polje 42, 6310 Izola
Leto	2018
Strani	VII, 28 str., 1 pregl., 1 sl., 1 pril., 11 vir
Ključne besede	oves, brezglutenska prehrana, celiakija
UDK	633.13:613.2
Jezik besedila	slv
Jezik povzetkov	slv/eng
Izvleček	<p>Celiakija je avtoimuna bolezen, ki prizadene 1 % prebivalstva. Edino zdravilo je dieta brez glutena, ki je omejujoča glede izbire in načinov priprave živil. Imunogene beljakovine, ki so v različni meri prisotne v glutenu, so prolamini. Gluten vsebujejo žita, to so pšenica, ječmen in rž. Bolj oddaljen sorodnik žit je oves, ki vsebuje nekatera aminokislinska zaporedja podobna prolaminom, ki so vpleteni v nastanek celiakije. Oves je staro žito, ki je v različnih predelih Evrope tradicionalno vkoreninjeno v prehrano. Namen naloge je pregled literature glede novih izsledkov o primernosti ovsca za uporabo v brezglutenski prehrani. Rezultati so pokazali, da se oves že več kot deset let uporablja v nekaterih državah, kjer se njegov učinek na zdravje bolnikov s celiakijo tudi spremlja. Na razpolago je oves pridelan po strogih pravilih, da se ne kontaminira z drugimi žiti. Opisanih je le nekaj primerov, ko je oves spodbudil avtoimuno reakcijo pri bolnikih. Raziskave beljakovin ovsca in genetskega zapisa so pokazale le manjšo podobnost z drugimi žiti. Ker je podobnost z beljakovinami glutena drugih žit majhna in vsebnost prolaminov, to je avenina, v ovsu nizka, je verjetnost bolezni povzročene z uživanjem običajnih dnevnih količin nekontaminiranega ovsca neznatna. Uporaba ovsca lahko da bolnikom s celiakijo večjo svobodo pri izbiri hrane.</p>

**KEY WORDS DOCUMENTATION**

Title	Oats in the gluten free diet
Type	Final project assignment
Author	JAKOPIČ HANC, Katja
Secondary authors	BRATINA, Nataša (supervisor), ČAMPA ŠIRCA, Andreja (assistant supervisor) / BENIGAR MANIAS, Marjana (reviewer)
Institution	University of Primorska, Faculty of Health Sciences
address	Polje 42, 6310 Izola
Year	2018
Pages	VII, 28 p., 1 tab., 1 fig., 1 ann., 11 ref.
Keywords	oats, gluten-free, celiac
UDC	633.13:613.2
Language	slv
Abstract language	slv/eng
Abstract	<p>Coeliac disease is an autoimmune disorder affecting about 1% of population. The only remedy is a life long gluten-free diet that is limited with respect to the choice of foods as well as the ways of preparation. Immunogenic proteins that are present to various degree in the protein complex gluten are called prolamins. Gluten is present in wheat, barley and rye. A more distant relative of wheat is oats, which still contains some protein sequences similar to the ones causing coeliac disease. Oats is a traditional crop, common in many European countries. The aim of this study was a review of new scientific literature with regards to the use of oats as part of a gluten-free diet. The results show that oats is already being used in many countries as part of a gluten-free diet for more than a decade with its effect on health monitored. Uncontaminated oats is available and it is produced following strict guidelines. Only a few cases are described where oats induced an autoimmune response in patients. Research into protein and genetic structure of oats have shown limited similarity with wheat gluten. Because of the limited similarity of proteins and low content of prolamins (i. e. avenin) in oats it is very unlikely that the use of ordinary daily amounts of oats would cause any adverse effects in patients on a gluten-free diet. Using oats as part of their diet could give the people living gluten-free a little more freedom of choice.</p>

## KAZALO VSEBINE

KLJUČNE INFORMACIJE O DELU .....	I
KEY WORDS DOCUMENTATION .....	II
KAZALO VSEBINE .....	III
KAZALO SLIK .....	V
KAZALO PREGLEDNIC .....	VI
SEZNAM KRATIC .....	VII
1 UVOD.....	1
1.1 Bolezni v povezavi z žitom .....	1
1.1.1 Celiakija .....	1
1.1.2 Občutljivost na gluten, ki ni celiakija .....	2
1.1.3 Alergija na žito.....	2
1.2 Gluten.....	3
1.2.1 Prolamini.....	3
1.2.2 Prolamini in imunski odgovor .....	4
1.3 Brezglutenska prehrana .....	5
1.3.1 Predpisi glede brezglutenskih izdelkov .....	5
1.3.2 Hranilni in energijski primanjkljaji v brezglutenski prehrani.....	5
1.3.3 Prehranska korist uživanja ovsa v brezglutenski prehrani.....	6
1.3.4 Dokazovanje sledov glutena v živilih.....	6
1.4 Oves.....	7
1.4.1 Oves v prehrani ljudi in živali.....	7
1.4.2 Lastnosti ovsa .....	8
1.4.3 Beta-glukani.....	8
2 NAMEN, HIPOTEZE IN RAZISKOVALNO VPRAŠANJE .....	10
3 METODE DELA IN MATERIALI.....	11
4 REZULTATI .....	12
4.1 Pregled rezultatov.....	12
4.2 Varnost ovsa za večino bolnikov s celiakijo .....	14
4.3 Občutljivost na oves.....	17
4.4 Analize strukture in imunogenosti avenina.....	18
4.5 Vpliv ovsa na počutje bolnikov s celiakijo .....	22
5 RAZPRAVA.....	24

6	ZAKLJUČEK .....	28
7	VIRI .....	29
	PRILOGE .....	40

## **KAZALO SLIK**

Slika 1: Beljakovinska sestava pšenice (Chinuki in Morita, 2012) .....	4
--	---

## **KAZALO PREGLEDNIC**

Preglednica 1: Kratka predstavitev rezultatov .....	12
---	----

## SEZNAM KRATIC

ELISA	Enzym-linked immunosorbent assay, encimsko vezan imunski test
FDA	Food and drug administration, Uprava za hrano in zdravila
FPIES	food protein-induced enterocolitis syndrome, sindrom z beljakovinami iz hrane povzročene enterokolitisa
HLA	Human leukocyte antigen, človeški leukocitni antigen
IEL	Intraepithelial lymphocytes, intraepitelijski limfociti
MHC II	Major histocompatibility complex class II, glavni histokompatibilnostni kompleks razreda II
MoAb	Monoclonal antibody, monoklonsko protitelo
MS	Mass spectrometry, masna spektrometrija
NCGS	Non-celiac gluten sensitivity, občutljivost na gluten, ki ni celiakija
NK	Natural killer cells, citotoksični limfociti
Ppm	Parts per million, delcev na milijon
TG2	Tissue transglutaminase 2, tkivna transglutaminaza 2
WB	Western blot, western blot





## 1 UVOD

Celikalija je avtoimuno obolenje, ki zahteva strogo doživljenjsko dieto brez glutena. Dietetiki imajo veliko vlogo pri načrtovanju brezglutenske prehrane in pripravi ustreznih navodil. Navodila se spreminjajo z novimi spoznanji, ki jim sledijo uradna priporočila. Naloga dietetika je, da v skladu s priporočili usmerja bolnike, ki jim je predpisana brezglutenska dieta, v izbiro živil, ki so zanje primerna. Proučevanje primernosti ovsa za prehrano bolnikov s celiakijo se je začelo kmalu po tem, ko je Dicke v začetku petdesetih let objavil, da je sestavina žita tista, ki povzroča bolezen (Dicke, Weijers in Kamer, 1953). Kljub novim spoznanjem glede uporabe ovsa v brezglutenski prehrani, so mnenja po svetu še deljena. V Sloveniji je bolnikom s celiakijo oves odsvetovan.

### 1.1 Bolezni v povezavi z žitom

#### 1.1.1 Celiakija

Celiakija je kronična, imunsko pogojena bolezen, ki prizadene osebe z značilno genetsko osnovo po izpostavitivi glutenu v hrani (Ludvigsson idr., 2013). Pogostnost celiakije je med 1 % in 2 % v splošni populaciji (Bardella, Elli in Ferretti, 2016; Sapone idr., 2012). Na Švedskem so ugotovili celiakijo pri kar 3 % otrok rojenih med letoma 1984 in 1996, verjetno zaradi takratne prakse nenadnega uvajanja glutena brez podaljšanega dojenja (Myléus idr., 2009).

Košnik idr. (2011) opisujejo, da se celiakija lahko pokaže z mnogimi simptomi, očitno ali pa zelo prikrito. Tipična oblika bolezni se kaže s kronično diarejo, malnutricijo, pomanjkanjem apetita ob napihnjenosti trebuha in je pogostejša pri otrocih. Atipična oblika je pogostejša pri odraslih in ima le malo znakov, ki niso omejeni na prebavila. Lahko se kaže z anemijo, osteoporozo, ataksijo, neplodnostjo, s kroničnim hepatitisom, lahko pa kot dermatitis herpetiformis Dühring (srbeč izpuščaj na značilnih mestih). Asimptomatska ali tiha oblika nima kliničnih znakov, kljub histološkim spremembam sluznice tankega črevesa in tipičnim serološkim označevalcem. Potencialna celiakija je opredeljena le z značilno genetsko sliko. Najbolj neugoden je potek refraktarne celiakije, ko se stanje ne normalizira niti ob ustrezni brezglutenski prehrani. Pri celiakiji je nujna popolna odstranitev glutena iz prehrane za celo življenje (Košnik idr., 2011).

Pri celiakiji se lahko dokažejo specifična protitelesa proti telesu lastnim antigenom, predvsem tTG protitelesa proti encimu tkivni transglutaminazi 2 (angl. tissue transglutaminase 2 – v nadaljevanju TG2) in antiendomizijska protitelesa EMA (Košnik idr., 2011). Kljub napredku diagnostika celiakije včasih še vedno predstavlja trd oreh zaradi raznolikosti kliničnih slik. Zaradi pogosto atipičnega poteka celiakije je mnogo primerov nediagnosticiranih. Švicarska raziskava poroča o trajanju do diagnoze od 0 do 780 mesecev (povprečje 87, mediana 24), z značilno daljšim časom za ženske kot moške (Vavricka idr., 2016). Smernice za diagnostiko celiakije priporočajo, da se

opravi vsa testiranja, preden se poskusi z brezglutensko prehrano, saj je kasneje potrditev celiakije zelo težka (Rubio-Tapia, Hill, Kelly, Calderwood in Murray, 2013). V primeru, da je oseba že na brezglutenski prehrani, priporočajo genetsko testiranje za HLA-DQ2 in HLA-DQ8. Odsotnost obeh haplotipov praktično izključi verjetnost celiakije, prisotnost pa je ne potrди (Sapone idr., 2012). Pri celiakiji je povezava z vrsto glavnega histokompatibilnostnega kompleksa močna, saj je 95 % oseb s celiakijo nosilcev HLA-DQ2 in praktično vseh ostalih 5 % nosilcev HLA-DQ8 (Sapone idr., 2011; Sollid, Qiao, Anderson, Gianfrani in Koning, 2012). HLA-DQ2 haplotip nosi okrog 30 % populacije evropskega porekla, kar kaže, da je ustrezen haplotip nujen, ne pa edini pogoj za nastanek celiakije (Sapone idr., 2012).

### **1.1.2 Občutljivost na gluten, ki ni celiakija**

Za občutljivost na gluten, ki ni celiakija (angl. non-celiac gluten sensitivity – v nadaljevanju NCGS), so značilne črevesne in druge težave, ki sledijo zaužitju hrane z glutenom pri osebah, ki jim niso diagnosticirali ne celiakije ne alergije na žito. Klinična slika je heterogena in vključuje med drugim diarejo, zaprtje, napihnjenost, nauzeo in epigastrično bolečino, splošno slabo počutje, anksioznost, utrujenost, fibromialgijo, kronično utrujenost, občutek meglenega razmišljanja in glavobol (Catassi idr., 2013; Elli idr., 2016; Sapone idr., 2012). Opredelitev NCGS je težavna. Ob ugodnem rezultatu brezglutenske diete je potrebno izključiti alergijo na žito in celiakijo, torej alergični in avtoimuni mehanizem, pri čemer so obstoječi krvni testi in histologija, brez dalj časa trajajoče obremenitve z glutenom, le malo uporabni. Postaviti diagnozo NCGS osebam z genetsko podlago za celiakijo, to je HLA-DQ2/8, je tvegano, saj je verjetno kar 20 % teh v latentni fazi bolezni (Molina-Infante, Santolaria, Sanders in Fernández-Bañares, 2015). S testi prepustnosti za manitol in laktulozo so dokazali, da je integriteta sluznične bariere pri NCGS ohranjena in domnevajo, da je to razlog, da NCGS ni povezan z drugimi avtoimunimi boleznimi, medtem ko je celiakija povezana npr. s sladkorno boleznijo tipa 1 in avtoimunim obolenjem ščitnice (Sapone idr., 2011).

Najpogostejši nevrološki znaki s katerimi se lahko kaže občutljivost na gluten so ataksija, nevropatija in glavobol, ob katerem se v beli substanci možganov pri pregledu z magnetno resonanco opazijo nepravilnosti (Hadjivassiliou idr., 2010). Okrog 40 % bolnikov ima hkrati tudi enteropatijo (Hadjivassiliou idr., 2013).

### **1.1.3 Alergija na žito**

Alergijsko reakcijo na žito posreduje pridobljeni imunski sistem. Reakcijo na gluten posreduje aktivacija T limfocitov v sluznici prebavnega trakta, kjer nastane navzkrižna povezava med imunoglobulini E in glutenom, kar sproži sproščanje kemičnih mediatorjev, kot je histamin iz bazofilcev in mastocitov (Košnik idr., 2011). Pogostnost alergije na žito je 0,2-4 % v splošni populaciji (Bardella idr., 2016; Sapone idr., 2012). Hidrolizirane žitne beljakovine prisotne v kozmetičnih pripravkih lahko povzročijo senzibilizacijo preko kože in posledično preobčutljivostne reakcije, kot so urtikarija in

anafilaksija ob zaužitju hrane, ki vsebuje hidrolizirane žitne beljakovine (Chinuki in Morita, 2012; Laurière idr., 2006).

Primeri anafilaktičnih reakcij na oves so izredno redki (Ototake, Inomata, Sano, Takahashi in Aihara, 2015). Ob uporabi mazil z ekstrakti ovsa za nego kože pri atopičnem dermatitisu lahko nastane kontaktna alergija (De Paz Arranz, Pérez Montero, Remón in Molero, 2002). Boussault idr. (2007) so ugotovili senzibilizacijo pri kar 20 % otrok z atopičnim dermatitisom, ki so uporabljali takšne pripravke, zato uporabo mazil z ekstrakti ovsa odsvetujejo. Domnevajo, da je nastanek kontaktne alergije pri koži z okvarjeno barierno funkcijo še posebej hiter.

## 1.2 Gluten

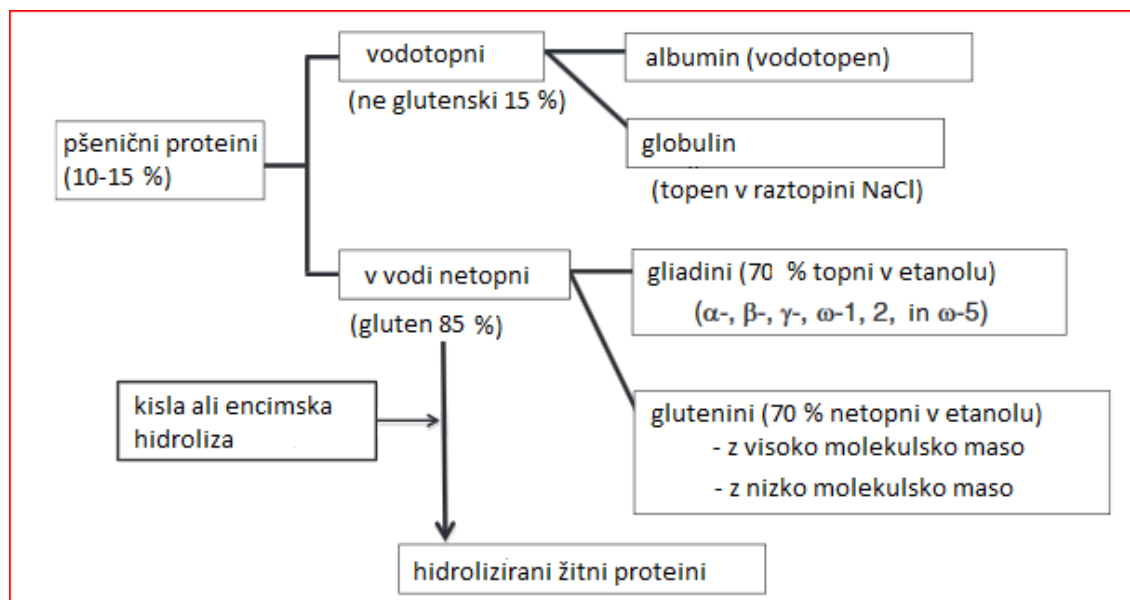
### 1.2.1 Prolamini

Beljakovine žitnega zrnja se delijo v tri skupine, to je skladiščne, strukturne/metabolne ter zaščitne beljakovine. Skladiščne beljakovine se delijo v tri skupine glede na topnost in se nahajajo v treh slojih zrna. Skladiščni globulini in albumini se v glavnem nahajajo v embriju in zunanjem aleuronskem sloju zrnja ter se večinoma z mehanskimi postopki odstranijo, preden se zrnje uporabi kot živilo. Globulini so topni v razredčeni raztopini NaCl, albumini pa so topni v vodi. Prolamini so skladiščne beljakovine, ki se nahajajo v škrobnatem endospermu (Shewry in Halford, 2002). Ime je skovano iz imen dveh aminokislin, ki ju vsebujejo še posebej veliko, to sta prolin in glutamin. Na prolamine so nekateri ljudje preobčutljivi.

Gluten je sestavina žita, ki daje moki lastnosti potrebne za tehnologijo priprave izdelkov, kot je na primer elastičnost, gnetljivost testa in sposobnost vzhajanja ob dodatku kvasa, zato je bil ena prvih beljakovin, ki so jih raziskovali. Med prvimi raziskovalci je bil Beccari l. 1745 (Shewry in Tatham, 1990). Gluten je glavni skladiščni kompleks pšenice, sestavljen med drugim iz gliadina in glutenina. Gliadin sodi med prolamine.

Po definiciji komisije Codex Alimentarius je gluten beljakovinska frakcija pšenice, rži, ječmena in ovsa (odločitev o primernosti ovsa za brezglutensko prehrano prepuščajo državam), ki je netopna v vodi in 0,5M NaCl. Prolamini so definirani kot frakcija glutena, ki se jo da ekstrahirati s 50 % do 70 % etanolom (Commission Implementing Regulation (EU) No 828/2014, 2014). Prolamin iz pšenice je gliadin, iz rži sekalin, iz ječmena hordein in iz ovsa avenin. Vsebnost prolaminov v glutenu je približno 50 %, vendar se je udomačilo opisovanje občutljivosti na gluten. Vse v vodi netopne beljakovine pšenice, to je v alkoholu topni gliadini alfa, gama in omega, ter v alkoholu netopni glutenini, so vpleteni v nastanek bolezni (H. Arentz - Hansen idr., 2000; van de Wal idr., 1999). Reducirajoča denaturirajoča raztopina, ki razveže S-S mostičke, omogoči topnost gluteninov v alkoholu (van de Wal idr., 1999). Beljakovinska sestava pšenice je predstavljena na sliki 1.

Oves vsebuje manj prolaminov (avenina) kot pšenica, rž in ječmen. Tudi avenin vsebuje zaporedja bogata z glutaminom in s prolinom, vendar pa vsebuje desetkrat manj prolinskih ostankov kot pšenica (Londono idr., 2013). Prisotne so v alkoholu topne in slabše topne frakcije, torej oves vsebuje monomerne, gliadinu podobne, in polimerne avenine, podobne gluteninu (Real idr., 2012). O imunogenosti teh zaporedij razprava še ni zaključena.



Slika 1: Beljakovinska sestava pšenice (Chinuki in Morita, 2012)

### 1.2.2 Prolamini in imunski odgovor

Za nastanek bolezni je pomembna sposobnost vezave peptidov na HLA-DQ, ki je receptorska beljakovina in se nahaja na antigen predstavitevni celici, kot so makrofagi, dendritične celice in limfociti B, v manjši meri pa na vseh telesnih celicah. Večina eksogenih beljakovin se mora najprej procesirati v citoplazmi antigen predstavitevni celici, preden se izpostavi na HLA molekulah in tako predstavijo limfocitom T. Beljakovine iz hrane se najprej encimsko procesirajo v svetlini črevesja, preden dosežejo antigen predstavitevne celice v lamini proprie, saj enterociti ne izražajo HLA-DQ molekul (Scott, Sollid, Fausa, Brandtzaeg in Thorsby, 1987). Struktura, ki je značilna za beljakovine, ki povzročajo autoimuno reakcijo pri celiakiji, so aminokislinska zaporedja bogata z glutaminom in s prolinom (Arentz–Hansen idr., 2002; Green in Cellier, 2007). Prolinski ostanki prostorsko ovirajo prebavne encime v svetlini črevesja in zato onemogočijo razgradnjo takšnih peptidov. Eden najbolj značilnih peptidov, ki nastanejo, gre za ostanek gliadina, je dolg 33 aminokislinskih ostankov in je bil identificiran pri pšenici, rži in ječmenu (Morón, Bethune, idr., 2008; Qiao, Sollid in Blumberg, 2009; Qiao idr., 2004; Shan, 2002). Veliki kosi peptidov, bogati s prolinom in glutaminom, se tako kopičijo v tankem črevesu in dosežejo limfatično tkivo v lamini proprie. Tu glutamin specifično deaminira encim TG2, ki je močno specifičen in za vezavo in delovanje potrebuje ravno s prolinom bogata

zaporedja neposredno ob vezavnem mestu (Vader idr., 2002). Deaminacija močno pospeši vezavo peptidov na HLA molekule in omogoči prepoznavanje T limfocitov (Michaelsson, 1994). Glede na aminokislinska zaporedja, lahko peptidi izzovejo dva tipa imunskega odgovora. Za hitri prirojeni imunski odziv je značilno izločanje citokina, interleukina 15 in močno povečanje količine limfocitov v epiteliju tankega črevesa (Maiuri idr., 2003). Počasnejši pridobljeni imunski odgovor pa obsega vezavo nativnih ali pa delno deaminiranih glutenskih peptidov na HLA-DQ2 ali -DQ8 na antigen predstavitevni celici, kar povzroči stimulacijo CD4<sup>+</sup> T limfocitov, ki začnejo izločati vnetni mediator interferon- $\gamma$  in aktivacijo matriksnih metaloproteinaz (Thorsby in Lie, 2005). Oba tipa imunskega odgovora vodita v apoptozo epiteljskih celic in uničenje sluznice. Stimulirane T celice tudi aktivirajo B celice, ki izdelujejo serumska protitelesa tipa IgA in IgG proti peptidom glutena in proti TG2 (autoantigen), ki se lahko uporabijo za neinvazivno diagnostiko celiakije (K. E. Lundin idr., 1993). Peptidi glutena se sicer slabo vežejo na HLA molekule, z izjemo HLA-DQ povezanih s celiakijo (Bergsgen, Sidney, Sette in Sollid, 2008).

### **1.3 Brezglutenska prehrana**

Za marsikoga je prehrana brez glutena nujna. Pogostnost celiakije je med 1 % in 2 % v splošni populaciji, alergije na žito pa 0,2-4 %, to je skupaj že do 6 % populacije (Bardella idr., 2016; Sapone idr., 2012).

#### **1.3.1 Predpisi glede brezglutenskih izdelkov**

Komisija Codex Alimentarius je leta 2015 objavila dopolnjen standard za brezglutensko prehrano (Commission Implementing Regulation (EU) No 828/2014, 2014). Živila brez glutena ne smejo vsebovati več kot 20 ppm glutena, da lahko nosijo oznako brez glutena. Na nacionalnem nivoju je lahko določena primernost izdelkov, ki vsebujejo čisti oves, brez primesi drugih žit, ki vsebujejo gluten. Kodeks tudi določa, da naj bi živila brez glutena, izdelana kot nadomestki osnovnih živil, vsebovala približno enako količino mineralov in vitaminov, kot naravna živila, ki jih nadomeščajo, vendar zakonodaja tega ne predpisuje. V EU je v veljavi direktiva evropske komisije iz leta 2009, ki je stopila v veljavo s 1. januarjem 2012 (EUR-Lex - 32009R0041 - EN - EUR-Lex, b. d.). Evropska komisija predvideva oznaki zelo nizka vsebnost glutena (manj kot 100 mg glutena na kg živila) in brez glutena (manj kot 20 mg na kg živila). Pri proizvodnji otroških začetnih in nadaljevalnih formul so sestavine, ki vsebujejo gluten, prepovedane že z direktivo evropske komisije iz l. 2006 (EUR-Lex - 32006L0141 - EN - EUR-Lex, b. d.). Tu je tudi določeno, da je potrebno posebej označevati vsebnost in odsotnost glutena na kašicah za otroke mlajše od šestih mesecev.

#### **1.3.2 Hranilni in energijski primanjkljaji v brezglutenski prehrani**

Brezglutenska prehrana je pogosto neuravnotežena zlasti v smislu povečanja količine zaužite maščobe na račun zmanjšanja količine ogljikovih hidratov (Babio idr., 2017;

Bardella idr., 2000). Povečana je količina beljakovinskih živil, kot so ribe, meso in jajca ter količina dodanega sladkorja v primerjavi s škrobom, zlasti na račun sladkih pijač ob premajhnem vnosu vlaknin (Babio idr., 2017). Z maščobo bogate sestavine so pogosto nujen tehnološki dodatek pri proizvodnji brezglutenskih pekovskih izdelkov (Houben, Höchstötter in Becker, 2012). Mnogo brezglutenskih proizvodov ima visok glikemični indeks, zlasti pecivo, grisini in krekerji (Berti, Riso, Monti in Porrini, 2004). K zvišanju povprečnega glikemičnega indeksa brezglutenske prehrane prispeva zamenjava z vlakninami bogatega žita s krompirjem in z rižem (Zuccotti idr., 2013). V brezglutenski prehrani lahko primanjkuje vlaknin, železa, folata, kalcija, magnezija, cinka, vitaminov B kompleksa (tiamina, riboflavina, niacina in vitamina B12) in tudi vitamina D (Babio idr., 2017; Kautto idr., 2014; Kupper, 2005; Shepherd in Gibson, 2013; Thompson, 2000). Še posebej verjetni so primanjkljaji kalcija, vitamina D in neškrobnih polisaharidov (Kinsey, Burden in Bannerman, 2007).

Nezaželjeno je tudi akumuliranje nekaterih kontaminantov zaradi uporabe vedno istih sestavin v brezglutenskih izdelkih. Taki kontaminanti so na primer arzen iz riža in mikotoksini iz koruze (Da Sacco, Baldassarre in Masotti, 2013; Vader idr., 2003).

### **1.3.3 Prehranska korist uživanja ovsa v brezglutenski prehrani**

Lee idr. (Lee, Ng, Dave, Ciaccio in Green, 2009) so primerjali standardno brezglutensko prehrano (živila, ki so naravno brez glutena in prilagojena brezglutenska živila) z modificirano brezglutensko prehrano (vključili so oves, brezglutenski kruh z več vlakninami in s kvinojo). Količina zaužitih hranil je bila bistveno večja pri modificirani brezglutenski prehrani.

Kemppainen, Heikkinen, Ristikankare, Kosma in Julkunen (2010) so ugotovili izboljššan vnos hranil pri bolnikih s celiakijo v remisiji, ki so dnevno uživali 100 g nekontaminiranega ovsa, pri čemer se skupna energijska vrednost na dan ni spremenila. Prehrana preiskovancev je ostajala v okviru danskih priporočil za vnos hranil. Z uživanjem ovsa se je povečal vnos vitamina B1, magnezija in cinka.

Pomembno je tudi vprašanje okusnosti brezglutenskih izdelkov. Na senzoričnem ocenjevanju brezglutenski izdelki dosegajo slabše rezultate kot običajen kruh, ki vsebuje gluten (Rizzello, Montemurro in Gobbetti, 2016). Ob dodatku ovsa so rezultati senzoričnega ocenjevanja kruha boljši (Butt, Tahir-Nadeem, Khan, Shabir in Butt, 2008).

### **1.3.4 Dokazovanje sledov glutena v živilih**

Različna protitelesa proti raznim epitopom gliadina so bila razvita za potrebe testov vsebnosti glutena v živilih. Starejši sendvič ELISA test (angl. Enzym-linked immunoassay – v nadaljevanju ELISA), ki je uporabljal protitelesa proti  $\omega$ -gliadinu, je bil od leta 1991 uradna metoda za določanje glutena v živilih (Skerritt in Hill, 1991). Koncentracija  $\omega$ -gliadina v žitu variira od 6 % do 20 %, poleg tega pa ta test ni zaznaval

kontaminacije s hordeinom iz ječmena (Kanerva, Sontag-Strohm, Ryöppy, Alho-Lehto in Salovaara, 2006). Kasneje so razvili protitelesa proti različnim epitopom  $\alpha$ -gliadina, proti peptidom, ki stimulirajo T celice in protitelo R5, ki spozna pogosto ponavljajoča se zaporedja prisotna pri pšenici, rži in ječmenu (Valdés, García, Llorente in Méndez, 2003). Od leta 2006 je v EU sprejeta metoda za določanje vsebnosti glutena encimsko imunski test ELISA R5 Mendez. Ta test zazna že 3 ppm glutena v vzorcu. R5 ELISA kontaminacijo s hordeinom preceni, podceni pa vsebnost hidroliziranega glutena (Kanerva idr., 2006). Ker gluten vsebuje zelo različne količine imunogenih peptidov, se v zadnjem času govori o zamenjavi koncepta določanja vsebnosti glutena z določanjem potencialne relativne imunotoksičnosti glutena v živilih. Morón, Cebolla idr. (2008) so razvili dve monoklonalni protitelesi A1 in G12 proti imunodominantnemu peptidnemu 33-meru, ki je verjetno nosilec glavnih imunotoksičnih epitopov v gliadinu. Teh dveh protiteles komercialni ELISA testi trenutno še ne uporabljajo. Različni komercialni ELISA testi, ki so na tržišču, za testiranje vsebnosti glutena v živilih, temeljijo na različnih protitelesih in imajo različne postopke priprave vzorca, redčenja in ekstrakcije glutena, dajo pa tudi različne rezultate ob testiranju istega vzorca (Rzychon idr., 2017)

Hernando, Mujico, Mena, Lombardía in Méndez (2008) so s pomočjo testa R5 ELISA dokazali kontaminacijo z glutenom iz žita ter s hordeinom iz ječmena pri 71 % običajnih izdelkov iz ovsa, ki so na tržišču v Evropi, ZDA in Kanadi. Eden od problemov dokazovanja sledov glutena v izdelkih iz ovsa je tudi vzorčenje, saj je zlasti pri polnozrnatih izdelkih precejšnja verjetnost, da bo v sicer čisti oves primešano posamezno zrno, ki vsebuje gluten (Fritz in Chen, 2017).

## 1.4 Oves

### 1.4.1 Oves v prehrani ljudi in živali

Oves, kot vsa ostala žita, spada v družino Poaceae, trave, poddružino Pooideae, ki jo sestavlja petnajst tribusov (Arendt in Zannini, 2013). Oves pripada tribusu Aveneae, rodu *Avena*. Ostala žita, ki se uporabljajo v prehrani in vsebujejo gluten, to so pšenica, rž in ječmen pa pripadajo tribusu Triticeae (Group idr., 2001). Rod *Avena* predstavlja okrog sedemdeset diploidnih, triploidnih in heksaploidnih vrst ovsa, ki niso vse kultivirane, saj nekatere rastejo le divje v naravi. Nekatere vrste predstavljajo plevel pri gojenju drugih žit. Najpogosteje uporabljana kultivirana vrsta je navadni oves ali *Avena Sativa* ali beli oves, poleg tega še *Avena Byzantina* ali rdeči oves (Arendt in Zannini, 2013). Stara vrsta je *Avena nuda* ali goli oves, ki mu luska sama odpade pri spravilu in je zato pridelava enostavnejša, čeprav je njegov donos manjši. Na Kitajskem so goli oves pridelovali za hrano že pred 2100 leti (Suttie, Reynolds in Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004). Oves je žito mediteranskega (Iberski polotok, severozahodna Afrika) in bližnje vzhodnega porekla (Iran, Irak, Turčija). Je eno od najstarejših kultiviranih žit. Zrna ovsa iz 10500 BC so našli v jami Franchti v Grčiji (Hansen, 1978). Čeprav izvira iz toplih krajev, pa bolje prenaša dež in hlad kot ostala žita, zato se ga 67 % pridelava na severni polobli. Največje pridelovalke so Kanada,

ZDA, Rusija, Kitajska, Finska in Poljska. V primerjavi z drugimi žiti je oves bolj odporen na kislost in preveliko vlažnost tal ter manj odporen na slanost, kot na primer ječmen in pšenica (Suttie idr., 2004). V preteklosti se je oves uporabljal predvsem za krmo za konje in krave mlekarice. Kasneje ga je zamenjala soja zaradi višje vsebnosti beljakovin. Z mehanizacijo kmetij in vse manjšo uporabo konj za delo, se je zmanjševala tudi pridelava ovsa za konjsko krmo. V Sloveniji je bilo v letu 2016 z ovsom zasejanih 1332 ha površin (s pšenico 31461 ha in s koruzo 36388 ha), v celotni Evropski Uniji pa 2552879 ha (s pšenico 62519609 ha in s koruzo 17746047 ha) („FAOSTAT“, b. d.). Z raziskavami v zadnjem času postaja oves vse bolj zanimiv zaradi nekaterih posebnih sestavin, zlasti vlaknin. V prehrani se lahko uporabljajo ovseni otrobi, ovsena moka in ovseni kosmiči. Najdemo ga v otroških kašicah, muslijih, žitnih ploščicah in številnih drugih izdelkih. V pivovarstvu se ga uporablja za izboljševanje okusa. Razvijajo se funkcionalna živila, zlasti z dodatkom topne vlaknine iz ovsa, beta-glukana, na primer surimi z vlakninami (Alakhrash, Anyanwu in Tahergorabi, 2016) .

#### **1.4.2 Lastnosti ovsa**

Oves je dober vir mineralov, vitaminov in vlaknin, zlasti topnih beta-glukanov. Glavni sestavini škroba v ovsu sta amiloza in amilopektin, ki ju prebavni encimi zlahka razgradijo. Vsebuje 6 % do 8 % maščob, ki so pretežno nenasičene. Vsebuje 16,9 % beljakovin, kar je dvakrat toliko kot riž. Vsebnost esencialnih aminokislin je visoka, zato ima oves celo višji indeks esencialnih aminokislin kot pšenica ali ječmen. Omejujoča aminokislina pri ovsu je kot pri ostalih žitih lizin, vsebuje pa obilico aminokislin, ki vsebujejo žveplo, zato je biološka vrednost beljakovin povišana ob kombinaciji s stročnicami (Biel, Bobko in Maciorowski, 2009). Oves vsebuje tudi poseben antioksidant avenantramid, ki preprečuje oksidacijo maščob. Zrnje ovsa ima mehko jedro, ki ga prekriva luska. Ta predstavlja 25 % do 30 % skupne teže, razen pri golem ovsu, ki luske nima (Butt idr., 2008).

#### **1.4.3 Beta-glukani**

Beta-glukani so različno dolgi, linearni, nerazvejani polisaharidi iz beta-D-glukopiranozilnih enot, ki so povezane z 1-4-O- (70 %) in 1-3-O- (30 %) vezmi (Butt idr., 2008). Beta-glukani zmanjšajo koncentracije glukoze v plazmi po obroku in zmanjšajo inzulinski odziv (Braaten idr., 1994; Regand, Tosh, Wolever in Wood, 2009; Tappy, Güngözü in Würsch, 1996). Vplivajo tudi na izločanje in transport žolčnih kislin in posledično znižujejo koncentracijo skupnega in LDL holesterola v plazmi (Anderson idr., 1990). Največ beta-glukanov vsebujeta oves in ječmen, pri čemer so med sortami velike razlike (Gajdošová idr., 2007). Prehrana s polnozrnatimi žiti, z nizkim glikemičnim indeksom in višjo vsebnostjo vlaknin je povezana z manjšo možnostjo za bolezni srca in ožilja in diabetes tipa 2 (Liu idr., 1999; Meyer idr., 2000; Wolk idr., 1999). Ob prehrani z ovsom lahko pride do znižanja sistoličnega in diastoličnega krvnega pritiska pri bolnikih s hipertenzijo (Keenan, Pins, Frazel, Moran in Turnquist,



2002). Poleg tega so opazili znižanje skupnega in LDL holesterola (Anderson idr., 1990; Davidson idr., 1991; Keenan idr., 2002). Preiskovancem z zmerno povišanim serumskim holesterolom se je celokupni in LDL holesterol znižal glede na zaužito količino beta-glukana, pri čemer je bila učinkovita dnevna količina najmanj 3,6 g (Davidson idr., 1991).

Zmanjšanje inzulinemije zmanjša tveganje za nastanek neodzivnosti na inzulin in metabolni sindrom (Kaur, 2014). Nivo glukoze in inzulina v krvi je po obroku različen glede na sestavo obroka in višji, čim več razpoložljive glukoze obrok vsebuje (glikemično breme). Glikemični indeks predstavlja skupno povišanje koncentracije glukoze v krvi v dveh urah po obroku v primerjavi s kontrolno meritvijo po obremenitvi z enako količino glukoze, lahko iz sladkorja ali belega kruha. Za ljudi s sladkorno boleznijo in za zdrave ljudi je priporočljivo, da je glikemični indeks hrane čim nižji (Riccardi, Rivellese in Giacco, 2008). Tipični ovseni kosmiči, ki vsebujejo okrog 4 % beta-glukanov, niso živilo z nizkim glikemičnim indeksom (Foster-Powell in Miller, 1995). Ko so (Braaten idr., 1994) dodali ovsene otrobe k ovseni kaši in izolirane beta-glukane k pšeničnemu močniku, so dosegli primerljivo znižanje inzulinemije in porasta glukoze po obroku. Obroki so vsebovali 15 % beta-glukanov. Tako (Tappy idr., 1996) so potrdili odvisnost znižanja glikemičnega indeksa od količine beta-glukanov v obroku. Poleg skupne količine beta-glukanov je za znižanje glikemičnega indeksa bistvena viskoznost, ki je odvisna od njihove koncentracije in molekulske mase (Wood, Beer in Butler, 2000).

Evropska zakonodaja dovoljuje dve zdravstveni trditvi glede beta-glukanov, ki sta lahko natisnjeni na embalaži živil z UREDBO KOMISIJE (EU) št. 432/2012 (EUR-Lex - 32012R0432 - SL - EUR-Lex, b. d.). Prva se nanaša na beta-glukane: *»Beta-glukani prispevajo k vzdrževanju normalne ravni holesterola v krvi.«* Pogoji uporabe te zdravstvene trditve so: *»Trditev se lahko uporablja le za živilo, ki vsebuje vsaj 1 g beta-glukanov iz ovsa, ovsenih otrobov, ječmena, ječmenovih otrobov ali mešanico teh virov na količinsko določen obrok. Za navedbo trditve je potrošnike treba obvestiti, da se koristni učinek doseže z dnevnim vnosom 3 g beta-glukanov iz ovsa, ovsenih otrobov, ječmena, ječmenovih otrobov ali mešanice teh beta-glukanov.«* Druga dovoljena zdravstvena trditev se nanaša na beta-glukane iz ovsa in ječmena: *»Uživanje beta-glukanov iz ovsa ali ječmena kot del obroka prispeva k manjšemu porastu ravni glukoze v krvi po tem obroku.«* Pogoji uporabe te zdravstvene trditve so: *»Trditev se lahko uporablja le za živilo, ki vsebuje vsaj 4 g beta-glukanov iz ovsa ali ječmena za vsakih 30 g dostopnih ogljikovih hidratov v količinsko določenem obroku kot del obroka. Za navedbo trditve je potrošnike treba obvestiti, da se koristni učinek doseže z zaužitjem beta-glukanov iz ovsa ali ječmena kot del obroka.«*

## **2 NAMEN, HIPOTEZE IN RAZISKOVALNO VPRAŠANJE**

Glede na to, da se znanje s področja občutljivosti na gluten povečuje, se spreminjajo tudi smernice glede možnosti uporabe različnih živil v brezglutenski prehrani. Dodana vrednost te zaključne naloge bo pregled novejših spoznanj o uporabnosti ovsa v brezglutenski prehrani.

Odgovoriti želimo na raziskovalno vprašanje: Ali je oves varno živilo za bolnike s celiakijo?

### **3 METODE DELA IN MATERIALI**

Raziskovalno orodje uporabljeno v raziskavi je bil pregled literature s področja brezglutenske prehrane in vključevanja ovsa v prehrano brez glutena ter izbor relevantnih člankov. Literaturo smo iskali s pomočjo baz podatkov, ki so dostopne na UP Fakulteti za vede o zdravju (Medline, Science Direct, Wiley online library, Springer Link, Sage Journals). Pri iskanju smo uporabili ključne besede v angleškem in slovenskem jeziku: gluten-free, oats, gluten intolerance, coeliac disease, brezglutenska, oves, preobčutljivost na gluten, celiakija.

## 4 REZULTATI

### 4.1 Pregled rezultatov

Relevantni članki so kratko predstavljeni v preglednici št. 1.

**Preglednica 1: Kratka predstavitev rezultatov**

Naslov članka	Avtorji	Leto izdaje	Opis raziskave	Oves da ali ne?
Oats induced villous atrophy in coeliac disease (Atrofija črevesnih resic pri celiakiji povzročena z ovsom)	Lundin K. E. A, Nilsen E. M., Scott H. G., Løberg E. M., Gjøn A., Bratlie J., Skar V., Mendez E., Løvik A., Kett K.	2003	12 tednov so testirali 19 bolnikov s celiakijo, in sicer so jim dodali (so jih obremenili s) 50 g ovsa na dan. Pri treh je prišlo do histološkega relapsa bolezni.	Morda ne.
Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study (Oves za otroke z novo postavljeno diagnozo celiakije: randomiziran dvojno slepi poskus)	Högberg L., Laurin P., Fälth-Magnusson K.	2004	Dolgoročni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični poskus na vzorcu 116 otrok z na novo postavljeno diagnozo celiakije. Otroci s standardno brezglutensko prehrano in tisti z dodatkom ovsa so okrevali enako dobro.	Da.
Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease (Oves ne vzpodbudi sistemskega ali sluzničnega nastajanja protiteles pri otrocih s celiakijo.)	Koskinen O., Villanen M., Korponay-Szabo L., Lindfors K., Mäki M., Kaukinen K.	2009	23 otrok so razdelili v dve skupini, od katerih je ena uživala oves, druga pa gluten. Ko je relaps celiakije postal histološko očiten, so ukinili gluten in nadaljevali samo z ovsom. Spremljali so odlaganje protiteles proti TG2 v jejunumu. Oves ne stimulira odlaganja protiteles proti TG2 v jejunumu.	Da.
Prospective study of clinical and histological safety of pure and uncontaminated canadian oats in the management of celiac disease (Prospektivna raziskava klinične in histološke varnosti uporabe čistega in nekontaminiranega kanadskega ovsa pri celiakiji)	Sey M. L. S., Parfitt J., Gregor J.	2011	Uporaba 350 g/teden čistega ovsa pri 15 odraslih bolnikih s celiakijo v remisiji, 12 tednov. Biopsija pred in ob zaključku. Čisti oves, pridelan po kanadskih smernicah, je varen za uporabo pri odraslih bolnikih s celiakijo.	Da.

<p>Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease (Razlika v potencialni imunogenosti ovs: osnova za selekcijo kultivarjev ovs, ki niso toksični za bolnike s celiakijo.)</p>	<p>Comino I., Real A., de Lorenzo L., Cornell H., López-Casado M. A., Barro F., Lorite P., Torres ML, Cebolla A., Sousa C.</p>	<p>2011</p>	<p>Ali reaktivnost MoAb A1 in G12 proti ovsu pomeni, da je oves škodljiv za bolnike s celiakijo? Najbolj reaktiven kultivar ovs je aktiviral limfocite podobno kot pšenični gliadin, vendar vsaj štiridesetkrat šibkeje. Najbolj nereaktiven kultivar ovs je dal podoben rezultat kot orizein.</p>	<p>Da, izbrani kultivarji.</p>
<p>Avenin diversity analysis of the genus Avena (oat). Relevance for people with celiac disease (Analiza raznolikosti avenina rodu Avena (oves) in pomen za osebe s celiakijo)</p>	<p>Londono D. M., van't Westende W. P. C., Goryunova S., Salentijn E. M. J., van den Broeck H. C., van der Meer I. M., Vissera R. G. F., Gilissen L. J. W. J., Smulders M. J. M.</p>	<p>2013</p>	<p>Analizirali so genetski zapis avenina širom vsega rodu Avena. Iskali so prisotnost pšeničnih, rženih in ječmenovih DQ2 in DQ8 T celičnih epitopov vpletenih v razvoj celiakije. Pri ovsu ni nobenega od 17 mednarodno priznanih epitopov za celiakijo in tudi ne p31-43 epitopa vpletenega v prirojeni imunski odziv. So podobni epitopi z razliko nekaj aminokislin. Dva za avenin specifična epitopa sta prisotna verjetno pri vseh vrstah rodu Avena, a je imunogenost zelo nizka.</p>	<p>Da.</p>
<p>Long-term consumption of oats in adult celiac disease patients (Dolgoročna uporaba ovs pri odraslih bolnikih s celiakijo)</p>	<p>Kaukinen K., Collin P., Huhtala H., Mäki M.</p>	<p>2013</p>	<p>Vključili so 106 odraslih bolnikov s celiakijo, od katerih jih je 70 uporabljalo oves, večina več kot pet let. Biopsija je pokazala atrofijo sluznice tankega črevesa pri dveh, ki sta uporabljala oves in pri enem na standardni brezglutenski prehrani.</p>	<p>Da.</p>
<p>Noncontaminated Dietary Oats May Hamper Normalization of the Intestinal Immune Status in Childhood Celiac Disease (Nekontaminirani oves v prehrani lahko ovira normalizacijo imunskega stanja v sluznici tankega črevesa pri otrocih s celiakijo.)</p>	<p>Sjöberg V., Hollén E., Pietz G., Magnusson K. E., Fälth-Magnusson K., Sundström M., Holmgren Peterson K., Sandström O., Hernell O., Hammarström S., Högberg L., Hammarström M. L.</p>	<p>2014</p>	<p>Analizirali so razlike v ekspresiji mRNA za efektorske molekule imunskega sistema in proteine tesnih stikov v bioptičnih vzorcih odvzetih pred in po intervenciji z ovsom pri 35 otrocih. V sluznici ob uporabi ovs ostajajo redki močno reaktivni citotoksični limfociti.</p>	<p>Morda ne.</p>

Swedish children with celiac disease comply well with a gluten-free diet, and most include oats without reporting any adverse effects: a long-term follow-up study (Švedski otroci s celiakijo dobro sledijo brezglutenski prehrani in večina uporablja oves brez težav: dolgoročno spremljanje.)	Tapsas D., Fälth-Magnusson K., Högberg L., Hammersjö J. A., Hollén E.	2014	316 otrok s celiakijo oziroma njihovih staršev je izpolnilo vprašalnik, ki so ga razvili na Švedskem za potrebe rutinskega spremljanja otrok s celiakijo. 282 vprašanih je uživalo oves, polovica od teh redko. Oves jim ni povzročal težav.	Da.
Ingestion of oats and barley in patients with celiac disease mobilizes cross-reactive T cells activated by avenin peptides and immunodominant hordein peptides (Uživanje ovsu in ječmena pri bolnikih s celiakijo mobilizira navzkrižno reaktivne T celice, ki jih aktivirajo peptidi avenina in imunodominantni peptidi hordeina.)	Hardy M. Y., Tye-Din J. A., Stewart J. A., Schmitz F., Dudek N. L., Hanchapola I., Purcell A. W., Anderson R. P.	2015	Preverjali so učinek ovsu na aktivacijo T limfocitov in vivo. V raziskavo so vključili odrasle, 58 žensk in 15 moških. Na avenin odzivni limfociti se odzovejo prej na hordein kot na avenin, ki ga je v ovsu tudi zelo malo. Prisotnost takšnih limfocitov še ne pomeni občutljivosti na oves.	Da.
Safety of oats in children with celiac disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Varnost ovsu za otroke s celiakijo: dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani poskus)	Lionetti E., Gatti S., Galeazzi T., Caporelli N., Francavilla R., Cucchiara S., Roggero P., Malamisura B., Iacono G., Tomarchio S., Kleon W., Restani P., Brusca I., Budelli A., Gesuita R., Carle F., Catassi C.	2018	Dvojno slepi, s placebom kontrolirani, navzkrižni klinični poskus, ki je trajal 15 mesecev in zajel 177 otrok s celiakijo, ki so jih razdelili v skupino s klasično brezglutensko prehrano in skupino z dodatkom ovsu. Spremljanje stanja sluznice tankega črevesja s pomočjo sledenja prepustnosti za monosaharid manitol in disaharid laktulozo. Med poskusnimi skupinami ni bilo razlike v prepustnosti tankega črevesa izraženi s kvocientom L/M.	Da.

## 4.2 Varnost ovsu za večino bolnikov s celiakijo

Švedsko združenje pediatrov je v smernicah leta 2004 priporočilo uživanje ovsu bolnikom s celiakijo (Stenhammar, Högberg in Saalman, 2004). Högberg idr. (2004) so spremljali potek bolezni pri otrocih, ki jim je bila na novo postavljena diagnoza celiakije, torej so bili šele na začetku zdravljenja. Težo njihovi raziskavi daje zasnova, saj so naredili dolgoročni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični poskus na precej velikem vzorcu. V prehrano so vključili tudi preverjeno nekontaminirani oves. Eno leto so spremljali 116 otrok razdeljenih v poskusno skupino, ki je uživala oves in kontrolno skupino, ki je uživala standardno brezglutensko prehrano. Biopsije ob koncu enoletne raziskave so pokazale, da so otroci v obeh skupinah podobno okrevali in dodatek ovsu ni vplival na hitrost zniževanja vrednosti serumskih markerjev celiakije.

Koskinen idr. (2009) so raziskovali toksičnost ovsa za otroke s celiakijo. Dve leti so proučevali odlaganje avtoprotiteles proti TG2 v jejunumu. Ta marker je po poročanju avtorjev potencialno bolj občutljiv kot serumska protitelesa in konvencionalna histologija in se spreminja skladno s serumskimi protitelesi in histološko sliko. Triindvajset otrok s celiakijo v remisiji so naključno razdelili v dve skupini, od katerih je ena poskusno uživala oves, druga pa gluten s kombinacijo pšenice, rži, ječmena in ovsa. Ko je ponovitev bolezni postala histološko očitna, so prekinili z uživanjem pšenice, rži in ječmena ter nadaljevali le z ovsom. V obeh skupinah je bil končni rezultat primerljiv. Tudi ob nadaljnjem uživanju ovsa so avtoprotitelesa postopno upadala. Depoziti avtoprotiteles proti TG2 so v skupini, ki je uživala le oves, ostali v dveh letih nespremenjeni, medtem ko so pri skupini, ki je prehodno uživala gluten, narasli in spet upadli, kljub temu da so ves čas uživali tudi oves. Sklep avtorjev je, da oves ne stimulira nastajanja avtoprotiteles proti TG2 na nivoju sluznice pri otrocih s celiakijo.

Sey, Parfitt in Gregor (2011) so preverili učinek diete z ovsom, pridelanim po priporočilih Kanadskega združenja za celiakijo, na odrasle bolnike s celiakijo v remisiji. Njihova ugotovitev je, da je na ta način pridelan oves za bolnike s celiakijo varen. Na danem vzorcu so lahko izračunali, da je nekontaminiran oves statistično značilno varen vsaj za 80 % bolnikov s celiakijo. Za ustreznost statistične analize, ki bi potrdila varnost za 95 % bolnikov s celiakijo, bi potrebovali večji vzorec.

Kaukinen, Collin, Huhtala in Mäki (2013) so na Finskem preverjali stanje sluznice tankega črevesa in počutje bolnikov s celiakijo po daljšem času uporabe ovsa, saj so ga priporočili že leta 1997. V raziskavo so vključili 106 bolnikov s celiakijo, ki so se strogo držali brezglutenske diete po tem, ko je bila diagnoza celiakije potrjena z biopsijo in so imeli narejeno tudi kontrolno biopsijo, ki je pokazala izboljšanje stanja sluznice tankega črevesa po uvedbi diete. Kasneje so več let obiskovali le osebnega zdravnika. V raziskavi so naredili kontrolno biopsijo ter preiskovance izprašali o prehrabnih navadah, gastrointestinalnih simptomih in tudi o uporabi ovsa, ki pa ni bila vključitveni kriterij. Sedemdeset vključenih preiskovancev je uživalo oves, od tega štirideset pet do osem let. Vsi od njih so kupovali navadne izdelke z ovsom v običajnih trgovinah. Tridesetim preiskovancem, ki ovsa niso uporabljali, je bila diagnoza postavljena pred izdajo priporočila o primernosti brezglutenskih izdelkov z ovsom. Ena oseba je oves poskusila in opustila zaradi prebavnih simptomov. Biopsija je pokazala normalno stanje sluznice tankega črevesa pri 103 preiskovancih in atrofijo pri dveh, ki sta oves uporabljala ter pri enem preiskovancu na standardni brezglutenski prehrani. Ugotovili so korelacijo med večjim in dolgotrajnejšim vnosom ovsa in boljšim stanjem sluznice izraženim s kvocientom med dolžino črevesnih resic in globino kripta. Gostota intraepitelijskih limfocitov se med skupinama z in brez ovsa ni razlikovala in niso našli korelacije s količino in trajanjem vnosa ovsa. Posamezniki iz obeh skupin so imeli visoke vrednosti intraepitelijskih limfocitov kljub strogo brezglutenski prehrani. Gastrointestinalnih simptomov v skupini z ovsom ni bilo več kot v drugi, v podskupini

vprašanj glede napenjanja, vetrov in spahovanja pa je bilo v skupini z ovsom statistično značilno manj težav. Dnevni vnos vlaknin je bil v skupini z ovsom pomembno višji. Med trinajstimi osebami z dermatitis herpetiformisom jih je devet uporabljalo oves in nihče ni imel težav s kožo. Indeks telesne mase in hemoglobin se med skupinama nista razlikovala. Vsi vključeni so imeli negativna autoprotitelesa EmA in tTG.

Tapsas, Fälth-Magnusson, Högberg, Hammersjö in Hollén (2014) so na Švedskem preverjali varnost uporabe ovsa pri otrocih s celiakijo. Odzvalo se je 316 otrok oziroma njihovih staršev. Uporabili so vprašalnik, ki so ga razvili na Švedskem za potrebe letnega spremljanja otrok s celiakijo. Spraševali so o trajanju in strogosti diete, možnem nenamernem zaužitju glutena, simptomih ob nenamernem zaužitju glutena, o uporabi ovsa, trajanju in pogostnosti uporabe ovsa, najljubših ovsenih izdelkih in če ne uporabljajo ovsa, kakšni so razlogi za to. Klinični dietetik je ocenil verjetnost nenamernega vnosa glutena glede na odgovore. Ugotovili so, da se tisti, ki so na brezglutenski prehrani že več kot petnajst let, manj strogo držijo pravil. Na natančnost pri prehrani niso vplivali spol, starost ob izpolnjevanju vprašalnika in ne uporaba ovsa. 83,2 % otrok je že kdaj zaužilo gluten po pomoti, večina do dvakrat od začetka brezglutenske prehrane. V 65,7 % se je to zgodilo izven doma, največkrat v vrtcu ali šoli, v 20 % doma, 16,4 % na obisku itd. Dva od treh sta začutila simptome v kratkem času, največkrat v prvi uri po nenamernem zaužitju glutena. Večina je navedla prebavne težave, to je bolečine v trebuhu, bruhanje in diarejo. 282 otrok, to je 89,2 % vprašanih, je uživalo oves, od tega 37,9 % od prvega dne od diagnoze, ki jim je bila postavljena po letu 2004, ko je bilo na Švedskem izdano priporočilo, da je oves primeren za bolnike s celiakijo. Večina, to je 81,9 %, je uporabljala čisti oves, 13,1 % pa navadnega. Za čisti oves veljajo pravila pridelave, da ne pride do kontaminacije in ga prideluje Semper AB iz Stockholma. Pridelujejo kultivarja Kerstin in Sang. Približno polovica otrok je oves uživala redko, to je manj kot enkrat na teden, četrtnina od 1 do 3-krat tedensko in le 6 % vsak dan. Med 34 otroki, ki ovsa ne jedo, je bilo 13 takih, ki so ga poskusili in odnehali. 8 od teh zato, ker jim ni bil všeč, 2 pa zaradi gastrointestinalnih simptomov. V raziskavi so bili uporabljeni le vprašalniki ob kontrolnem obisku otrok pri družinskem zdravniku in pri večini niso bili preverjeni serološki markerji. Ugotovili so, da se na Švedskem 96,8 % otrok s celiakijo strogo drži prehrane brez glutena in vsekakor ne delajo namernih napak. Dodatek ovsa otrokom ne povzroča nobenih očitnih težav.

Lionetti idr. (2018) so preverjali enakovrednost brezglutenske prehrane z dodanim ovsom in klasične brezglutenske prehrane. Naredili so dvojno slepi, s placebom kontrolirani, navzkrižni klinični poskus, ki je trajal 15 mesecev in zajel 177 otrok s celiakijo. Na osnovi spoznanj, da določeni kultivarji ovsa povzročajo reaktivnost T limfocitov in vitro (Helene Arentz-Hansen idr., 2004) so izbrali gola kultivarja Irina in Potenza, *Avenae sativae*, ki v nobenem od poskusov nista pokazala imunogenih lastnosti (Ballabio idr., 2011). Zaradi invazivnosti biopsij so se odločili za spremljanje stanja sluznice tankega črevesja s pomočjo sledenja prepustnosti za monosaharid manitol in disaharid laktulozo. Pri aktivni celiakiji se pojavi zmanjšano izločanje



manitola v urinu, saj je absorpcijska sposobnost tankega črevesa zmanjšana ob izgubi resic. Hkrati pa je količina laktuloze v urinu povečana zaradi povečane prepustnosti tesnih stikov in posledično povečanih paracelularnih prostorov med epitelijskimi celicami v sluznici tankega črevesa. Značilen za celiakijo je torej povečan kvocient med v urinu izločenim disaharidom in monosaharidom. Preiskovanci so na tešče zaužili 5 g laktuloze in 2 g manitola. Naslednjih pet ur so zbirali urin in nato analizirali količino izločenih sladkorjev. Delež posameznega sladkorja v urinu proti zaužiti količini so izrazili v odstotkih laktuloze proti odstotkom manitola (L/M). Po lastnih še neobjavljenih referenčnih vrednostih so razmerje nad 0,08 obravnavali kot nenormalno. Da bi ocenili enakovrednost obeh diet, so primerjali rezultate testov prepustnosti črevesja, pri čemer so ocenili, da je največja dopustna razlika 0,01. Večja razlika kot to je že klinično pomembna. Poleg tega so sledili serološkim spremenljivkam (serumska protitelesa proti TG2, protitelesa proti deamidiranemu gliadinu razreda IgA in IgG ter IgA protitelesa proti aveninu) in z vprašalniki še kliničnim spremenljivkam. Ugotovili so, da med poskusnimi skupinami ni bilo pomembne razlike v prepustnosti tankega črevesa. Navzkrižna zasnova poskusa je omogočala preverbo, ali so odstopi od raziskave posledica poslabšanja počutja zaradi dodatka ovs, kar se ni potrdilo. Večina odstopov od raziskave je bila posledica organizacijskih težav staršev, ki so morali sodelovati in prihajati na kontrole z otroki, vključenimi v raziskavo in ne morda slabega počutja po zaužitih poskusnih živilih. Zaradi manjše vsebnosti avenina v ovsu, kot gliadina v pšenici, so nekateri raziskovalci omenjali možnost, da obstaja prag toksičnosti avenina, ki se doseže šele pri večjem vnosu ovs (Garsed in Scott, 2007). V dani raziskavi uporabljena srednja do velika količina ovs, 1 g/kg, oziroma največ 40 g za večje otroke, ni povzročala težav. Med skupinama tudi ni bilo razlik v titrih protiteles proti aveninu, iz česar avtorji sklepajo, da avenin ne sproža pomembnega humoralnega odgovora.

### 4.3 Občutljivost na oves

Do zdaj so bili opisani trije primeri bolnikov, ki so razvili atrofijo črevesnih resic ob dieti z ovsom (Helene Arentz-Hansen idr., 2004; K. E. A. Lundin idr., 2003).

K. E. A. Lundin idr. (2003) so v raziskavi preverjali varnost ovs v prehrani bolnikov s celiakijo, saj se je s časoma pokazalo, da imajo testi za preverjanje kontaminacije ovs z glutenskimi žiti precej omejitev. Domnevali so, da je bil mogoče v kakšni od starejših raziskav o uporabi ovs pri celiakiji nehote uporabljen z glutenom kontaminiran oves. Zato so uporabili kot testni oves le oves enega proizvajalca, ki je bil pridelan na poljih, na katerih se prej deset let ni gojilo nobeno žito, niti oves. Za pridelavo so uporabili ločeno orodje in objekte, poleg tega so preverili vsebnost ovs z več testi, to je WB, MS in ELISA. V raziskavi so testirali 19 bolnikov s celiakijo z obremenitvijo s 50 g ovs na dan 12 tednov. Biopsijski vzorci odvzeti pred začetkom so pokazali, da nekateri preiskovanci pred začetkom obremenitve z ovsom še niso imeli povsem obnovljene sluznice tankega črevesa. Kljub temu je bil na koncu obremenitve rezultat biopsije enak

ali boljši kot prvi, zgolj z eno izjemo. Ena preiskovanka je imela po dvanajstih tednih atrofirane črevesne resice (Marsh 3a) in rahel dermatitis, kar se je popravilo po 12 tednih prehrane brez glutena in brez ovsa. Po ponovni obremenitvi z nekontaminiranim ovsom pa je zbolela z močno diarejo in s hudim srbečim dermatitisom. Biopsija je pokazala močno atrofijo (Marsh 3b) in poskus so prekinili. Dermatitis se je umiril šele po nekaj mesecih zdravljenja s kortikosteroidi, črevesna sluznica pa je bila atrofirana še po enem letu (Marsh 3a). Ostali preiskovanci z ovsom niso imeli težav in so ga nadalje uživali po želji. Po letu in pol pri njih niso našli večjih posebnosti. Preiskovanko z reakcijo na oves iz te raziskave so kasneje vključili še v eno raziskavo (Helene Arentz-Hansen idr., 2004). Naslednja preiskovanka s kliničnimi znaki intolerance za oves je bila 53-letna ženska. Ko ji je bila postavljena diagnoza celiakije, je biopsija pokazala stanje sluznice tankega črevesa Marsh 3C in število intraepitelijskih limfocitov 58 na 100 enterocitov. Ker se je njeno stanje klinično izboljšalo, kontrolna biopsija ni bila narejena. Po približno desetih letih je v prehrano vključila nekontaminiran oves. Kmalu je močno shujšala. Kontrolna biopsija je pokazala stanje sluznice Marsh 3A in število intraepitelijskih limfocitov 54 na 100 enterocitov. Ob prekinitvi uporabe ovsa v prehrani se je sluznica popravila. Tretja preiskovanka vključena v raziskavo je bila 59-letna ženska, obravnavana zaradi težav ob brezglutenski dieti. Verjetno je imela celiakijo že od otroštva, diagnoza pa je bila postavljena šele po osteoporotičnih zlomih. Tudi pri njej je začetna biopsija pokazala popolno atrofijo resic (Marsh 3C) in število intraepitelijskih limfocitov 50 na 100 enterocitov. Na standardno brezglutensko dieto se je dobro odzvala in kontrolna biopsija je pokazala povsem obnovljeno sluznico (Marsh 0) in število intraepitelijskih limfocitov 26 na 100 enterocitov. Ko je začela uporabljati oves, jo je napenjal, bolelo v trebuhu in postala je anemična. Izgubila je nekaj teže. Kontrolna biopsija je pokazala stanje Marsh 3A in porast intraepitelijskih limfocitov 50 na 100 enterocitov. Prekinila je uporabo ovsa in se vrnila k standardni brezglutenski prehrani, čemur je sledilo klinično izboljšanje in tudi normaliziran rezultat biopsije.

#### **4.4 Analize strukture in imunogenosti avenina**

Več raziskav je pokazalo, da so pri celiakiji v sluznici tankega črevesa prisotni limfociti T, ki reagirajo na gliadin in iz njih so (H. Arentz-Hansen idr., 2000) vzgojili celične linije, s pomočjo katerih so identificirali imunogena aminokislinska zaporedja, epitope, na gliadinu. H. Arentz-Hansen idr. (2000) so tudi ugotovili, da se imunogenost epitopov znatno poveča, če jih izpostavimo TG2, ki katalizira pretvorbo glutamina v glutaminsko kislino, pri čemer se poveča negativni naboj peptida in pospeši vezava na HLA-DQ2.

Opisani so trije primeri oseb s celiakijo, ki so občutljive na avenin, pri katerih je nastala atrofija črevesnih resic (Helene Arentz-Hansen idr., 2004; K. E. A. Lundin idr., 2003). Iz biopsijskih vzorcev teh bolnikov, ki so vsi imeli HLA-DQ2 genotip, so (Helene Arentz-Hansen idr., 2004) vzgojili T celične linije, ki so bile in vitro občutljive na gliadin, nekatere pa na sintetične peptide avenina pod pogojem, da so jih predhodno

obdelali s TG2. Medtem se je na podlagi ugodnih rezultatov številnih kliničnih raziskav že začela uporaba ovsa pri bolnikih s celiakijo.

Tudi Kilmartin idr. (2006) so proučevali aktivacijo na gliadin odzivnih celičnih linij T limfocitov in vpliv TG2. Kot merilo stimulacije limfocitov T so merili izločanje IL-2 in IFN- $\gamma$ . Opazili so, da je pri eni od štirih uporabljenih celičnih linij avenin povzročil stimulacijo T limfocitov, neodvisno od delovanja TG2. To je bilo v nasprotju z ugotovitvami (Kilmartin, Lynch, Abuzakouk, Wieser in Feighery, 2003), ki v raziskavi na odvzetih tkivnih vzorcih take stimulacije niso ugotovili. Razliko so pripisali povečani občutljivosti celic v kulturi v primerjavi s celicami v odvzetem tkivu.

Ker je prehrana brez glutena nujna za bolnike s celiakijo, se je pojavila potreba po preverjanju vsebnosti glutena v živilih, da bi ta zanesljivo ustrezala predpisom o dovoljenih mejnih vrednostih. Valdés idr. (2003) so razvili monoklonalno protitelo R5 proti potencialno pri celiakiji toksičnemu epitopu QPFP, ki se ponavlja v  $\alpha$ -,  $\gamma$ - in  $\omega$ -gliadinih, hordeinih in sekalinih. Razvili so postopek pridobitve vzorca iz živila in sendvič ELISA metodo za analizo vzorca. Z njo se lahko zaznava gliadine, hordeine in sekaline z različno občutljivostjo. Meja zaznave je pri 1,56 ppm gliadina oziroma 3,2 ppm glutena. Metoda ne zaznava peptidov ovsa, koruze in riža. Ta metoda, sendvič R5-ELISA, je od leta 2006 aktualna metoda za zaznavanje glutena v živilih, ima pa svoje omejitve, saj nenatančno zaznava hidroliziran gluten in preceni količino kontaminacije z ječmenom (Thompson in Méndez, 2008).

Gluten vsebuje le okrog 10 % peptidov, ki so v resnici toksični za bolnike s celiakijo, zato ni vprašanje, samo koliko sledov glutena je v nekem živilu, ampak koliko je teh specifičnih peptidov. Kot osnovni povzročitelj toksičnosti glutena pri celiakiji je bil identificiran 33-merni peptid iz alfa-2-gliadina (Shan, 2002). Zato so (Morón, Cebolla, idr., 2008b) izdelali nova monoklonska protitelesa G12 in A1 proti 33-mernemu peptidu iz gliadina za uporabo v ELISA in Western blot testih. Sendvič ELISA test je z uporabo novih monoklonskih protiteles lahko zaznal vsebnost prolamina nad 1 ppm. Razvili so tudi kompetitivno ELISA metodo za zaznavanje toksičnih peptidov v hidroliziranih vzorcih. Nova metoda je bistveno občutljivejša od metod, ki zaznavajo druga peptidna zaporedja v glutenu. Spodnja meja zaznavanja te metode je 0,5 ppm gliadina, za zaznavanje glutena pa ni tako občutljiv. Razlog je različna vsebnost gliadina v glutenu. Pri obeh testih so ugotovili visoko korelacijo med zaznavanjem prisotnosti toksičnih peptidov in količino žita, ki je bila toksična za bolnike s celiakijo. Z novimi protitelesi se lahko zazna tudi vsebnost ovsa, kar je postalo zanimivo po ugotovitvah, da tudi oves lahko deluje toksično pri posameznih bolnikih s celiakijo (Helene Arentz-Hansen idr., 2004). Za oves je bil potreben vsaj en razred velikosti večji vzorec, da je test zaznal značilna zaporedja aminokislin. Pri varnih žitih, koruzi in rižu ni pokazal nobene vsebnosti. Večjo potrebno količino peptidov iz ovsa za zaznavo vsebnosti razlagajo z manj pogostim ponavljanjem tarčnih zaporedij za G12, morda pa so ta zaporedja pri ovsu samo podobna, ne pa povsem enaka kot pri gliadinu, sekalinu in hordeinu.

Pomembno je tudi zaznavanje morebitnih preostalih toksičnih zaporedij v hidroliziranih vzorcih, kjer bi lahko drugi testi, usmerjeni na druga zaporedja v glutenu, pokazali lažno negativen rezultat.

Comino idr. (2011) so nadalje raziskovali, ali reaktivnost MoAb A1 in G12 proti ovsu, ki je sicer manjša kot proti pšenici, ječmenu in rži, pomeni, da je oves škodljiv za bolnike s celiakijo. Uporabili so različne sorte ovsa in ugotavljali prepoznavanje z MoAb G12 s testi ELISA in Western blot. Imunogenost so ocenjevali glede na koncentracijo 33-mernega peptida, proliferacijo T limfocitov in koncentracijo interferona gama. Testirali so avenine različnih vrst ovsa, gliadin ter za kontrolo beljakovine riža. Morebitno kontaminacijo so izključili s PCR testom DNA. Pred testiranjem so vzorce obdelali s TG2. Analizirali so tudi strukturo avenina iz različnih kultivarjev. Našli so različne podenote avenina, ki se razlikujejo po aminokislinskih zaporedjih in po dolžini. Glede na prepoznavanje z moAb G12 so kultivarje razdelili v tri skupine. V eni je bilo prepoznavanje močno, v drugi srednje in v zadnji ga sploh ni bilo. Ravno tak rezultat so dobili z moAb A1. Beljakovine riža ne vsebujejo tarč za moAb G12 in A1. Potrditev z drugo imunološko metodo je dala enak rezultat. Poskuse so ponovili tudi z moAb R5, specifičnimi za sekvence QQPFP (glutamin, glutamin, prolin, fenilalanin, prolin), s katerim so dobili podobne rezultate in pri nereaktivnih kultivarjih ovsa rezultat <5ppm. S tem so potrdili, da tudi R5 pokaže razliko med različnimi kultivarji ovsa, čeprav ne z enako afiniteto pri vseh vzorcih. Nadalje so raziskovali, ali se razlike v reaktivnosti z moAb G12 odražajo tudi v različni aktivaciji imunskega sistema. Ustrezne imunske celice so pridobili iz krvi bolnikov s celiakijo. Imunogenost so ocenjevali s stopnjo aktivacije T limfocitov v smislu proliferacije in produkcije gama-interferona po izpostavitvi žitnemu ekstraktu. Izbrali so tri kultivarje ovsa, vsakega iz ene skupine glede na reaktivnost z moAb G12, pšenični gliadin in orizein iz riža, jih obdelali s prebavnimi encimi in TG2. Ugotovili so, da je prepoznavanje z MoAb G12 proporcionalno proliferaciji T celic in količini interferona gama. Najbolj reaktiven kultivar ovsa je aktiviral limfocite podobno kot pšenični gliadin, vendar vsaj štiridesetkrat šibkeje. Najbolj nereaktiven kultivar ovsa je dal podoben rezultat kot orizein. Sklepajo, da so različni kultivarji ovsa za bolnike s celiakijo različno imunogeni, nekateri pa sploh niso. Hkrati so pokazali, da količina glutena ne pomeni nujno imunogenosti, saj so epitopi na 33-mernem peptidu lahko različni in tudi manj imunogeni. Do podobnega rezultata glede aktivacije limfocitov so prišli že pred to skupino Silano idr. (2007), vendar so preizkušali le štiri kultivarje ovsa, ki so bili v njihovem primeru vsi do manjše mere imunogeni.

Prolamini pšenice so bili že podrobno proučeni in njihov genski zapis je na voljo v zbirkah podatkov. Avenini so bili manj raziskani in podatkov o genskem zapisu je bilo malo. Londono idr. (2013) so zato analizirali genetski zapis avenina širom vsega rodu *Avena*. Iskali so prisotnost pšeničnih, rženih in ječmenovih DQ2 in DQ8 T celičnih epitopov vpletenih v razvoj celiakije, kot so jih opredelili (Sollid idr., 2012). Preverjali so še pogostnost dveh za avenin specifičnih epitopov povezanih s celiakijo, kot so ju že

opredelili (Helene Arentz-Hansen idr., 2004) in prisotnost sekvenc, ki jih prepoznavajo moAb v komercialnih testih za določanje vsebnosti glutena. Glede na veliko število homolognih genov za gliadin so pričakovali podobno za avenin, vendar so jih pri heksaploidnih kultivarjih našli samo 11, skupno v vseh preiskovanih vrstah rodu *avena* pa 78, ki so jih lahko razvrstili v štiri skupine. Družina genov za avenin torej ni zelo raznolika. Zaporedja, ki kodirajo oba epitopa, ki v izjemno redkih primerih sprožita imunski odgovor na avenin (Helene Arentz-Hansen idr., 2004) pa so med vrstami ovsa pogosto prisotna. S pomočjo pridobljene zbirke peptidov avenina so ugotovili, da pri ovsu ni nobenega od 17 mednarodno priznanih epitopov za celiakijo (Sollid idr., 2012) in tudi ne p31-43 epitopa vpletenega v prirojeni imunski odziv (Maiuri idr., 2003). Pri ovsu se pojavljajo variante teh epitopov, ki se razlikujejo v dveh ali treh od devetih aminokislinskih ostankov in predvidevajo, da se nobena od teh beljakovin ne bi upirala razgradnji s pepsinom, tripsinom in kimotripsinom in zato najverjetneje ne povzročajo težav. Dva za avenin specifična epitopa (Helene Arentz-Hansen idr., 2004) pa so našli v dveh od štirih skupin aveninov in domnevajo, da sta prisotna pri vseh vrstah rodu *Avena*. Domnevajo tudi, da so ti peptidi odporni na delovanje proteaz. Če torej ni idealnih vezavnih mest za moAb R5 in G12, kaj torej povzroča in vitro reakcijo s temi protitelesi in aktivacijo limfocitov T? Našli so sekvence z razliko enega (pri R5) oziroma dveh (pri G12) aminokislinskih ostankov, nekatere povezane z za avenin specifičnimi epitopi. Londono idr. (2013) domnevajo, da vezava na te epitope ne bi dala klinične slike toksičnosti avenina, zato pozitivnega testa s temi protitelesi ne bi smeli kar posplošiti z gliadina, s hordeina in sekalina še na avenin, saj rezultati testov in vitro niso identični dogajanju v organizmu.

Sjöberg idr. (2014) so preverjali, če oves v brezglutenski prehrani vpliva na imunski status sluznice otrok s celiakijo. Ta raziskava je nadaljevanje randomiziranega, dvojno slepega, intervencijskega poskusa (Högberg idr., 2004). Vključili so vse otroke iz prejšnje raziskave, ki jim je bila opravljena biopsija pred začetkom poskusa in kontrolna po vsaj enajstih mesecih na dieti. Trinajst otrok je prejelo standardno brezglutensko hrano, petnajst pa brezglutensko z dodatkom preverjeno nekontaminiranega ovsa. Poleg tega so kot klinične kontrole vključili bioptične vzorce sedmih otrok, ki jim je bila biopsija narejena zaradi suma na celiakijo, a se je izkazalo, da je njihova sluznica tankega črevesa povsem normalna. Analizirali so razlike v ekspresiji mRNA za efektorske molekule imunskega sistema in proteine tesnih stikov v bioptičnih vzorcih odvzetih pred in po intervenciji. Ugotovili so, da se imunski status sluznice tankega črevesa ni normaliziral pri mnogih iz skupine, ki je uporabljala oves. Vendar pa so bili zajeti le nekateri aspekti sluznične imunosti. Povsem normalizirani so bili nivoji mRNA za provnetne citokine IL-17A, IFN-gama in druge, ne pa tudi IL-10 in markerji citotoksične aktivnosti. Nivo IL-10, ki sledi aktivnosti bolezni, se ni normaliziral pri skupini, ki je jedla oves. Ravno tako se ni znižal TGF-beta1. To je znak, da v sluznici še poteka vnetna aktivnost, ki jo regulatorni limfociti T poskušajo umiriti. Poleg tega je bila v skupini z ovsom še vedno povišana ekspresija mRNA zadva NK aktivirajoča receptorja, kar je značilno za aktivno celiakijo in kaže, da so NK celice v sluznici ob

uporabi ovska še vedno aktivne. Avtorji so zaključili, da v sluznici bolnikov s celiakijo, ki uporabljajo oves, še naprej ostajajo močno citotoksični intraepitelijski limfociti.

Hardy idr. (2015) so preverjali učinek ovska na aktivacijo na avenin odzivnih T limfocitov in vivo. Vključili so 58 žensk in 15 moških starih od 20 do 69 let z genotipom HLA-DQ2, z biopsijo potrjeno diagnozo celiakije in negativnim rezultatom testa značilnih protiteles po treh mesecih brezglutenske prehrane. Preiskovanci so tri dni jedli po 100 g ovska, potem pa so jim odvzeli vzorce periferne krvi in pridobljene limfocite inkubirali z znanimi verzijami aveninskih peptidov in njihovih deaminiranih oblik. Le pri šestih od 73 preiskovancev, ki so poskusno uživali oves, so odvzeti limfociti pokazali nekaj aktivacije ob prisotnosti aveninskih peptidov. Nato so preiskovanci tri dni uživali mešanico pšenice, ječmena in rži. Tokrat je bistveno več odvzetih limfocitov pokazalo aktivacijo ob inkubaciji z aveninskimi peptidi. Nadaljnji poskusi s posameznimi žiti so pokazali, da na avenin odzivne limfocite stimulira samo hordein iz ječmena, ne pa tudi prolamini iz rži in pšenice. Pri štirih od sedmih preiskovancev, reaktivnih na hordein, predhodni poskus z ovsom ni pokazal aktivacije limfocitov. Zato je malo verjetno, da bi uživanje ovska v običajnih količinah povzročilo relaps celiakije pri bolnikih, ki imajo T limfocite, ki so sposobni reakcije na hordein in avenin. Imunodominantni so peptidi hordeina in njihovo uživanje navzkrižno aktivira na avenin odzivne T limfocite bolj kot pa uživanje avenina.

#### **4.5 Vpliv ovska na počutje bolnikov s celiakijo**

M. Peräaho idr. (2004) so raziskovali vpliv ovska na počutje bolnikov s celiakijo. 39 bolnikov so razvrstili v poskusno skupino, ki je dnevno pojedla 50 g brezglutenskih izdelkov z ovsom ter kontrolno skupino, ki je jedla normalno brezglutensko hrano. Poskus je trajal eno leto. Ugotovili so, da je bilo v skupini z ovsom več pritožb glede počutja v smislu prebavnih težav, zlasti napenjanja, vetrov in driske, hkrati pa več zaprtja kot v skupini, ki ni jedla ovska. Markku Peräaho idr. (2004) so nadalje raziskovali učinek vključitve ovska v brezglutensko prehrano pri članih Finske zveze za celiakijo. Na Finskem je strokovni odbor zveze za celiakijo že leta 1997 podal izjavo, da je oves primeren za uporabo pri odraslih bolnikih s celiakijo, kar so leta 1998 razširili še na bolnike s kožno obliko bolezni, dermatitis herpetiformis in leta 2000 tudi na otroke. Na Finskem so tudi vzpostavljene varne verige pridelave nekontaminiranega ovska. Izmed 14000 članov Finske zveze za celiakijo so naključno izbrali 1000 bolnikov s celiakijo in z dermatitis herpetiformisom. Vprašalnik, na katerega so odgovarjali, je spraševal, če so sploh kdaj poskusili oves, če ga trenutno uporabljajo, če so tekom uporabe ovska opazili kakšne simptome, če se jim zdi, da oves popestri dieto in če ovska nikoli ne uporabljajo, zakaj so se tako odločili. Zanimalo jih je tudi, ali je odnos do uporabe ovska v prehrani drugačen pri na novo diagnosticiranih bolnikih, kot pri tistih, ki so že dolgo na brezglutenski prehrani. 70 % vprašanih je v času raziskave uživalo oves, od tega 75 % dnevno ali dva do trikrat tedensko. 15 % vprašanih ovska nikoli ni uživalo. Glavni razlog za to, da ovska niso nikoli poskusili, je bil strah pred kontaminacijo z glutenom iz žita.

Približno polovica od teh je potrdila, da bi oves v bodoče kdaj poskusili. Bolj pogosto so ga uživali otroci in tisti, ki jim je bila diagnoza postavljena po objavi priporočila leta 1997. 94 % vprašanih, ki so uživali oves, je cenilo dodatno pestrost in okusnost, ki jo je oves prispeval v brezglutensko prehrano, lahko dostopnost in nižjo ceno. V glavnem so bili tudi mnenja, da je prehrana z dodanim ovsom zanje bolj zdrava. 10,1 % vprašanih bolnikov s celiakijo je oves nehalo uporabljati, zlasti zaradi napihnjenosti in driske. 18,9 % bolnikov z dermatitis herpetiformisom je oves opustilo zaradi neželjenih pojavov na koži.

## 5 RAZPRAVA

Celiakija je avtoimuna bolezen, ki se lahko pokaže tipično, z burnimi znaki, ki se jih hitro opazi ali pa atipično in z malo prebavnimi težavami. Asimptomatska oblika nima nobenih znakov, vendar pa biopsija pokaže spremembe sluznice tankega črevesa. Diagnostika celiakije je zaradi raznolikosti kliničnih slik težavna in verjetno je mnogo primerov nediagnosticiranih. V večji ali manjši meri je vedno prisotna okvara resic tankega črevesa, ki lahko privede do malnutricije. Bolnikom je škodljiv beljakovinski kompleks iz žita, gluten, ki je v pšenici, rži in ječmenu. Vsebnost imunogenih peptidnih zaporedij v ovsu pa je zelo majhna. Pri celiakiji je potrebna vseživljenjska sprememba prehrane. V Sloveniji nasvet dietetika glede oblikovanja prehranskega načrta še ni dostopen vsakomur, zato se bolniki znajdejo z okvirnimi priporočili glede izbire živil, kar pa včasih ni ustrezno. Izogibanje glutenu v zadnjih letih postaja tudi popularen trend. V Ameriki je leta 2013 približno tretjina odraslih izrazila pripravljenost izključiti gluten iz prehrane, kar utemeljujejo s splošnim prepričanjem, da izogibanje glutenu izboljša zdravje, pomaga shujšati in celo, da je gluten na splošno škodljiv za vsakogar (Molina-Infante idr., 2015). Raziskava opravljena v Avstraliji je pokazala, da se 7,3 % prebivalstva (izključili so verjetne in že diagnosticirane primere celiakije) prostovoljno drži brezglutenske prehrane in le 5 % od teh ima nek utemeljen razlog, kot je možna alergija na žito (Golley, Corsini, Topping, Morell in Mohr, 2015).

Brezglutenske prehrane se ni tako enostavno držati brez napak. Na Švedskem se 96,8 % otrok in mladostnikov s celiakijo strogo drži brezglutenske diete in se jim napake občasno primerijo le nenamerno (Tapsas idr., 2014). Na primer na Hrvaškem pa se diete strogo drži le 59 % vprašanih, 14 % pa sploh ne, ker se jim zdi pretežka (Jadrešin, Mišak, Sanja, Sonicki in Žižic, 2008). Ob uživanju glutena relaps celiakije ne nastane pri vseh bolnikih enako hitro in ocenjeno je bilo, da je varna dnevna količina, ki je nehote zaužita, 50 mg (Catassi idr., 2007).

Brezglutenska prehrana je pogosto neuravnotežena v smislu povečanega dnevnega deleža energije iz maščobe na račun zmanjšanega deleža energije iz škroba ob povečani količini dodanega sladkorja (Babio idr., 2017; Bardella idr., 2000). Vnos vlaknin je pri odraslih na splošno premajhen, ne samo ob brezglutenski prehrani (Babio idr., 2017). V brezglutenski prehrani lahko primanjkuje še železa, folata, kalcija, magnezija, cinka, vitaminov B kompleksa (tiamina, riboflavina, niacina in vitamina B12) in tudi vitamina D (Babio idr., 2017; Kupper, 2005; Shepherd in Gibson, 2013; Thompson, 2000). Podobno kot odrasli tudi otroci pogosto uživajo preveč maščobe in premalo vlaknin, železa, vitamina D in kalcija, ne glede na to ali so na brezglutenski ali običajni prehrani (Babio idr., 2017; Kautto idr., 2014). Pri modificirani brezglutenski prehrani, ki vključuje tudi oves, je vnos hranil boljši (Kempainen idr., 2010; Lee idr., 2009).

Z vse večjim povpraševanjem po brezglutenskih izdelkih in z upoštevanjem spoznanj o koristnosti vlaknin v prehrani se večja tudi ponudba brezglutenskih izdelkov z večjo količino vlaknin, ki pa so še dražji od že sicer dragih brezglutenskih izdelkov. Obilico



vlaknin vsebuje tudi oves, ki je dobro poznano živilo, v mnogih okoljih tradicionalno in njegova pridelava ni draga. Poleg ječmena je oves odličen vir topnih vlaknin, beta-glukanov. Tem se pripisuje učinek zniževanja glikemije po obroku in posledično zmanjšanje inzulinemije, če se jih uživa v zadostni količini (Braaten idr., 1994; Regand idr., 2009; Tappy idr., 1996). Vplivajo tudi na nivo LDL in skupnega holesterola v plazmi (Anderson idr., 1990). Poleg učinka vlaknin je oves vir tiamina in drugih vitaminov B kompleksa ter železa. Bolj nasiti kot druga brezglutenska žita, poveča okusnost in doda pestrost brezglutenski prehrani (Butt idr., 2008). S tem se izboljša sledenje brezglutenski dieti, manj je napak in zavestnih prekrškov, hkrati pa se zmanjša možnost akumuliranja določenih kontaminantov zaradi uporabe vedno istih sestavin v brezglutenskih izdelkih (Da Sacco idr., 2013; Vader idr., 2003).

Trenutno se oves priporoča bolnikom s celiakijo v Kanadi, Veliki Britaniji, skandinavskih deželah in na Nizozemskem. Na Finskem so ga dovolili že leta 1997. Strogo odsvetujejo pa ga na primer v Avstraliji in na Novi Zelandiji. Zaradi številnih možnosti kontaminacije pridelka ovsa z drugimi žiti, ki vsebujejo gluten, je zelo pomembno, da je pridelava ovsa kontrolirana od polja do končnega izdelka. Varna veriga pridelave ovsa obstaja na primer v Skandinaviji, kjer 70 % bolnikov s celiakijo redno uživa oves (Markku Peräaho idr., 2004).

Finci, kot pionirji uporabe ovsa pri celiakiji, lahko spremljajo njegove učinke že dvajset let. Kaukinen idr. (2013) so potrdili, da med bolniki s celiakijo, ki oves uporabljajo in tistimi, ki ga ne, ni pomembnih razlik v počutju, imunoloških markerjih celiakije, histološkem stanju sluznice tankega črevesa in številu intraepitelijskih limfocitov. Ugotovili so celo korelacijo med večjim in dolgotrajnejšim vnosom ovsa in boljšim stanjem sluznice. Tisti, ki oves uporabljajo, zaužijejo pomembno več vlaknin. Nekateri preiskovanci so uživali precejšnje količine, tudi do 100 g ovsa dnevno, in to običajne izdelke, ki so zelo pogosto kontaminirani z glutenom iz drugih žit. Vseeno pa njihov dnevni vnos glutena očitno ni presegel praga, ko bi se pokazala okvara sluznice, to je 50 mg (Catassi idr., 2007). Če bi bil oves kontaminiran s 1000 ppm glutena in bi ga zaužili 20 g dnevno, bi to pomenilo 20 mg glutena na dan. Vsekakor pa so na Finskem zdaj na voljo izdelki iz nekontaminiranega ovsa in bolnike spodbujajo k uporabi teh izdelkov in ne običajnih.

Švedsko združenje pediatrov je že leta 2004 izdalo priporočilo, da je nekontaminiran oves primeren za prehrano otrok s celiakijo, zato so mnogi otroci, ki jim je bila diagnoza celiakije postavljena po tem letu, uživali oves brez škode za zdravje od samega začetka brezglutenske prehrane, kar so napovedali (Högberg idr., 2004) in kot so kasneje ponovno potrdili (Tapsas idr., 2014). Da je oves primeren za prehrano bolnikov s celiakijo že takoj po postavitvi diagnoze in ne zavira zdravljenja sluznice tankega črevesa, so potrdili tudi Koskinen idr. (2009). Četudi je primeren, pa to še ne pomeni, da ga bolniki s celiakijo tudi radi jedo. Zlasti otroci ga uživajo bolj občasno in v manjših količinah (Tapsas idr., 2014).

Oves brez primesi drugih žit je na voljo tudi v Kanadi. Glede čistosti semena so postavili mejo največ eno zrno pšenice, ječmena ali rži na kilogram ovsa. V pridelavi ovsa je potrebno uporabljati namensko orodje, stroje, prevozna sredstva in prostore. Čistost pridelka mora biti potrjena z R5 ELISA testom, ki zazna vsebnost 3 ppm in več, medtem ko je za brezglutensko dieto predpisana zgornja meja vsebnosti ovsa v živilih 20 ppm (Rashid idr., 2007). Preverjali so tudi varnost tako pridelanega ovsa za bolnike s celiakijo (Sey idr., 2011). Omejitev njihove raziskave, kot tudi drugih podobnih raziskav, je bil majhen vzorec, saj so morali opraviti po dve biopsiji, kar je invaziven poseg in je zato težko najti prostovoljce. Na danem vzorcu so lahko izračunali, da je oves varen za uporabo za vsaj 80 % odraslih bolnikov s celiakijo. Ker oves vsebuje prolamin avenin, čeprav mnogo manj kot je gliadina v pšenici, je bila v kanadskih smernicah sprva postavljena kot varna dnevna meja 50 g do 70 g po smernicah pridelanega ovsa za odrasle in 20 g do 25 g na dan za otroke, vendar so kasneje v kanadskem združenju za celiakijo to stališče spremenili, saj menijo, da ni dokazov, da bi večja dnevna količina vplivala kaj drugače (Rashid idr., 2007). Glavni razlog za previdnost so bili posamezni primeri škodljivega učinka ovsa na zdravje oseb s celiakijo (K. E. A. Lundin idr., 2003).

Dnevno količino zaužitega ovsa do neke mere omejujejo neprijetni stranski učinki vodotopnih vlaknin, kot so napihnjenost in flatulenca. Prebavne težave ob uporabi ovsa so povečevale osip zaradi strahu pred ponovitvijo simptomov bolezni pri številnih kliničnih raziskavah (Janatuinen idr., 1995; K. E. A. Lundin idr., 2003; Størsrud, Hulthén in Lenner, 2003). Posebnih problemov s prebavo niso zaznali (Sey idr., 2011) v raziskavi, kjer so uporabljali oves, pridelan po priporočilih Kanadske zveze za celiakijo. Poleg morebitnih prebavnih težav zaradi vlaknin pa natančne raziskave uporabe ovsa zahtevajo še biopsije za preverjanje dogajanja v sluznici tankega črevesa. Vse to je zlasti težko za otroke. Lionetti idr. (2018) so se invazivnim posegom izognili s preverjanjem integritete sluznice tankega črevesja s pomočjo merjenja prepustnosti za manitol in laktulozo. Z navzkrižno zasnovano raziskavo so tudi omogočili analizo vzrokov za osip preiskovancev in potrdili, da ni bilo pomembnih razlik glede prebavnih težav med poskusno in kontrolno skupino. Kultivarja ovsa, ki so ju uporabili (Lionetti idr., 2018), spadata med goli oves, ki sam po sebi vsebuje mnogo manj beta glukanov kot običajne vrste ovsa (Gajdošová idr., 2007). Morda je to pripomoglo k zelo majhni količini pritožb glede prebavnih težav med poskusom. Vlaknine so morda najkoristnejša sestavina, ki bi jo brezglutenska prehrana pridobila z dodatkom ovsa. Ugodni učinek beta-glukana na nivo plazemskega holesterola, LDL in izločanje žolčnih kislin se sicer pokaže šele pri uživanju zadostne dnevne količine.

Kljub temu da je nekontaminiran oves verjetno varen za večino, pa je za nekatere posameznike škodljiv. Opisani so trije primeri oseb s celiakijo, ki so občutljive na avenin (Helene Arentz-Hansen idr., 2004; K. E. A. Lundin idr., 2003; Vader idr., 2003). T celične linije vzgojene iz bioptičnih vzorcev na oves občutljivih bolnikov s celiakijo lahko in vitro reagirajo na avenin ob prisotnosti HLA-DQ2 in ob specifičnem delovanju

TG2, kar govori v prid temu, da morda tudi avenin lahko pripomore k celiakiji (Helene Arentz-Hansen idr., 2004). Vendar ne gre prehitro sklepati, da bi stimulacija posebej vzgojenih T limfocitov in vitro pomenila bolezen tudi v živem organizmu (Hardy idr., 2015). Če avenin že vsebuje imunogena aminokislinska zaporedja, je pomembno, koliko jih vsebuje in kako močno stimulirajo imunski sistem. Comino idr. (2011) so z uporabo monoklonalnih protiteles moAB G12 proti toksičnemu 33-mernemu peptidu, ki je produkt razgradnje žitnih beljakovin, pokazali, da se protitelo močno veže na beljakovine iz pšenice, rži in ječmena, le v majhni meri pa tudi ovsa in to ne pri vseh kultivarjih ovsa. Identificirali so kultivarje, ki so bili različno imunogeni, nekateri pa sploh ne. Najbolj reaktiven kultivar je bil vsaj štiridesetkrat manj reaktiven kot gliadin. Varna meja dnevnega uživanja glutena za bolnike s celiakijo je 50 mg/dan (Catassi idr., 2007). Glede na mnogo manjšo reaktivnost ovsa so Comino idr. (2011) izračunali, da bi bila varna količina ovsa najbolj reaktivnega kultivarja 2–20 g/dan. Analize strukture genov za beljakovine ovsa so pokazale pri nekaterih kultivarjih močno podobnost s toksičnimi zaporedji pšenice, pri nekaterih pa zelo majhno, iz česar bi lahko sklepali, da so nekateri kultivarji ovsa varni za uporabo v brezglutenski prehrani, nekateri pa ne, ne glede na to, da je oves brez primesi drugih žit (Real idr., 2012). Londono idr. (2013) so analizirali gene rodu *Avena* in jih proti pričakovanjem identificirali le enajst. Skladno s tem so (van den Broeck, Gilissen, Smulders, van der Meer in Hamer, 2011) našli dvanajst različnih aveninskih beljakovin. Številne raziskave so torej pokazale neškodljivost dolgotrajne uporabe ovsa za bolnike s celiakijo, hkrati pa so raziskave in vitro pokazale aktivacijo imunskega sistema in potencialno škodljivost. Hardy idr. (2015) so uporabili knjižnice aveninskih peptidov in preverili morebitno aktivacijo na avenin občutljivih limfocitov in vivo. Ugotovili so, da uživanje ovsa aktivira le neznatno število limfocitov, ki pa so hkrati reaktivni na hordein iz ječmena. Hordein predstavlja mnogo močnejši stimulus kot avenin. V poskusu so prostovoljci uživali 100 g ovsa dnevno, kar je vsaj dvojna priporočena količina in vsekakor več kot je praktično. Vseeno je količina avenina še vedno zelo majhna, to je okrog 1,2 g dnevno v primerjavi s 6 g hordeina iz 150 g ječmena in 10 g žitnega glutena iz štirih kosov kruha. Avenin je mnogo manj odporen na proteolizo kot hordein in je zato malo verjetno, da bi se v črevesju absorbirali večji fragmenti. Poleg tega je vezava na HLA-DQ2 mnogo manj stabilna kot pri peptidih iz hordeina. Hardy idr. (2015) zato predvidevajo, da je prisotnost na avenin reaktivnih T limfocitov precej pogosta in ne pomeni, da bi morali bolnikom s celiakijo oves prepovedati.

Lahko bi rekli, da trenutno poteka obsežen preizkus varnosti uporabe ovsa, saj ga dnevno uživa veliko število bolnikov s celiakijo v Kanadi, Veliki Britaniji, skandinavskih deželah in na Nizozemskem. Društva bolnikov s celiakijo na osnovi priporočil zdravnikov spodbujajo uživanje ovsa iz varnih, nekontaminiranih pridelovalnih verig. V teh deželah je uživanje ovsa tradicionalno in ljudje so mu zelo naklonjeni.

## 6 ZAKLJUČEK

Oves v prehrani bolnikov s celiakijo dovolijo že v številnih velikih državah, če omenimo samo Kanado in skandinavske dežele. Torej ga dnevno ali občasno, brez škode za zdravje, uživa že več kot deset let veliko število teh bolnikov. Osebe, ki so občutljive prav na oves, so zelo redke. Na voljo so tudi že varni, z glutenom nekontaminirani izdelki. V raziskavah glede varnosti uporabe ovsa so preiskovanci večinoma vsakodnevno uživali kar precejšnjo količino ovsa, zlasti kot jutranji obrok. V Sloveniji ovsena kaša za zajtrk ni tako ukoreninjena, kot morda v Skandinaviji. Verjetno pa bi bil marsikateri bolnik s celiakijo vesel dodatne svobode pri izbiri jedi, s tem ko bi med ostale brezglutenske jedi vključil tudi oves, vsaj občasno in ne v velikih količinah. Pestrost prehrane je pomembna tudi za zmanjšanje možnosti akumuliranja specifičnih toksinov. Ustrezna sorta nekontaminiranega ovsa pomeni dobrodošlo obogatitev takšnih izdelkov.

Glede na to da v mnogih državah uporabo ovsa spodbujajo, čemur sledi industrija z brezglutenskimi izdelki, bodo tudi na našem trgu na voljo brezglutenski izdelki z ovсом. Bolniki s celiakijo bodo torej spet pred zamudno nalogo branja deklaracij, če ovsa ne bodo želeli uživati, oziroma jim bo oves odsvetovan.

## 7 VIRI

- Alakhrash, F., Anyanwu, U. in Tahergorabi, R. (2016). Physicochemical properties of Alaska pollock (*Theragra chalcogramma*) surimi gels with oat bran. *LWT - Food Science and Technology*, 66, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.10.015>
- Anderson, J. W., Spencer, D. B., Hamilton, C. C., Smith, S. F., Tietzen, J., Bryant, C. A. in Oeltgen, P. (1990). Oat-bran cereal lowers serum total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52(3), 495–499.
- Arendt, E. K. in Zannini, E. (2013). Oats. V *Cereal grains for the food and beverage industries* (str. 243-283e). Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9780857098924.243>
- Arentz-Hansen, H., Körner, R., Molberg, O., Quarsten, H., Vader, W., Kooy, Y. M., ... McAdam, S. N. (2000). The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *The Journal of Experimental Medicine*, 191(4), 603–612.
- Arentz-Hansen, H., Mcadam, S. N., Molberg, Ø., Fleckenstein, B., Lundin, K. E. A., Jørgensen, T. J. D., ... Sollid, L. M. (2002). Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology*, 123(3), 803–809. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35381>
- Arentz-Hansen, H., Fleckenstein, B., Molberg, Ø., Scott, H., Koning, F., Jung, G., ... Sollid, L. M. (2004). The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010001>
- Babio, N., Alcázar, M., Castillejo, G., Recasens, M., Martínez-Cerezo, F., Gutiérrez-Pensado, V., ... Salas-Salvadó, J. (2017). Patients with celiac disease reported higher consumption of added sugar and total fat than healthy individuals: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(1), 63–69. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001251>
- Ballabio, C., Uberti, F., Manferdelli, S., Vacca, E., Boggini, G., Redaelli, R., ... Restani, P. (2011). Molecular characterisation of 36 oat varieties and in vitro assessment of their suitability for coeliacs' diet. *Journal of Cereal Science*, 54(1), 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2011.04.004>
- Bardella, M. T., Elli, L. in Ferretti, F. (2016). Non celiac gluten sensitivity. *Current Gastroenterology Reports*, 18(12), 63. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0536-7>
- Bardella, M. T., Fredella, C., Prampolini, L., Molteni, N., Giunta, A. M. in Bianchi, P. A. (2000). Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 937–939. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.4.937>

- Bergsens, E., Sidney, J., Sette, A. in Sollid, L. M. (2008). Analysis of the binding of gluten T-cell epitopes to various human leukocyte antigen class II molecules. *Human Immunology*, 69(2), 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2008.01.002>
- Berti, C., Riso, P., Monti, L. D. in Porrini, M. (2004). In vitro starch digestibility and in vivo glucose response of gluten-free foods and their gluten counterparts. *European Journal of Nutrition*, 43(4). <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0459-1>
- Biel, W., Bobko, K. in Maciorowski, R. (2009). Chemical composition and nutritive value of husked and naked oats grain. *Journal of Cereal Science*, 49(3), 413–418. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2009.01.009>
- Boussault, P., Léauté-Labrèze, C., Saubusse, E., Maurice-Tison, S., Perromat, M., Roul, S., ... Boralevi, F. (2007). Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*, 62(11), 1251–1256. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x>
- Braaten, J. T., Scott, F. W., Wood, P. J., Riedel, K. D., Wolynetz, M. S., Brulé, D. in Collins, M. W. (1994). High beta-glucan oat bran and oat gum reduce postprandial blood glucose and insulin in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 11(3), 312–318.
- Butt, M. S., Tahir-Nadeem, M., Khan, M. K. I., Shabir, R. in Butt, M. S. (2008). Oat: unique among the cereals. *European Journal of Nutrition*, 47(2), 68–79. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0698-7>
- Catassi, C., Bai, J. C., Bonaz, B., Bouma, G., Calabrò, A., Carroccio, A., ... Fasano, A. (2013). Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 5(10), 3839–3853. <https://doi.org/10.3390/nu5103839>
- Catassi, C., Fabiani, E., Iacono, G., D'Agate, C., Francavilla, R., Biagi, F., ... Fasano, A. (2007). A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 160–166. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.160>
- Chinuki, Y. in Morita, E. (2012). Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergology International*, 61(4), 529–537. <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0494>
- Comino, I., Real, A., de Lorenzo, L., Cornell, H., Lopez-Casado, M. A., Barro, F., ... Sousa, C. (2011). Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*, 60(7), 915–922. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.225268>
- Commission Implementing Regulation (EU) No 828/2014 of 30 July 2014 on the requirements for the provision of information to consumers on the absence or reduced presence of gluten in food Text with EEA relevance (2014). Official

- journal of the European Union, Pub. L. No. 32014R0828, 228 (31.7.2014)  
Pridobljeno 11.7.2018 s [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2014/828/oj/eng](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2014/828/oj/eng)
- Da Sacco, L., Baldassarre, A. in Masotti, A. (2013). Diet's role in the toxicity of inorganic arsenic (iAs): A journey from soil to children's mouth. *Journal of Geochemical Exploration*, 131, 45–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.gexplo.2012.11.014>
- Davidson, M. H., Dugan, L. D., Burns, J. H., Bova, J., Story, K. in Drennan, K. B. (1991). The hypocholesterolemic effects of beta-glucan in oatmeal and oat bran. A dose-controlled study. *JAMA*, 265(14), 1833–1839.
- De Paz Arranz, S., Pérez Montero, A., Remón, L. Z. in Molero, M. I. M. (2002). Allergic contact urticaria to oatmeal. *Allergy*, 57(12), 1215.
- Dicke, W. K., Weijers, H. A. in Kamer, J. H. v. D. (1953). Coeliac disease the presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatrica*, 42(1), 34–42. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05563.x>
- Elli, L., Tomba, C., Branchi, F., Roncoroni, L., Lombardo, V., Bardella, M. T., ... Buscarini, E. (2016). Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients*, 8(2), 84. <https://doi.org/10.3390/nu8020084>
- EUR-Lex - 32006L0141 - EN - EUR-Lex. (b. d.). Pridobljeno 24. 6. 2017 s <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32006L0141>
- EUR-Lex - 32009R0041 - EN - EUR-Lex. (b. d.). Pridobljeno 24. 6. 2017 s <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32009R0041>
- EUR-Lex - 32012R0432 - SL - EUR-Lex. (b. d.). Pridobljeno 1. 7. 2017 s <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/?uri=CELEX%3A32012R0432>
- FAOSTAT (b. d.). Pridobljeno 1. 7. 2017 s <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>
- Foster-Powell, K. in Miller, J. B. (1995). International tables of glycemic index. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(4), 871S-890S.
- Fritz, R. D. in Chen, Y. (2017). Kernel-based gluten contamination of gluten-free oatmeal complicates gluten assessment as it causes binary-like test outcomes. *International Journal of Food Science in Technology*, 52(2), 359–365. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13288>
- Gajdošová, A., Petrušáková, Z., Havrlentová, M., Červená, V., Hozová, B., Šturdík, E. in Kogan, G. (2007). The content of water-soluble and water-insoluble  $\beta$ -d-glucans in selected oats and barley varieties. *Carbohydrate Polymers*, 70(1), 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.03.001>

- Garsed, K. in Scott, B. B. (2007). Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(2), 171–178. <https://doi.org/10.1080/00365520600863944>
- Golley, S., Corsini, N., Topping, D., Morell, M. in Mohr, P. (2015). Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutrition*, 18(03), 490–499. <https://doi.org/10.1017/S1368980014000652>
- Green, P. H. R. in Cellier, C. (2007). Celiac Disease. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1731–1743. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071600>
- Group, G. P. W., Barker, N. P., Clark, L. G., Davis, J. I., Duvall, M. R., Guala, G. F., ... Linder, H. P. (2001). Phylogeny and subfamilial classification of the grasses (Poaceae). *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 88(3), 373. <https://doi.org/10.2307/3298585>
- Hadjivassiliou, M., Aeschlimann, P., Sanders, D. S., Mäki, M., Kaukinen, K., Grünewald, R. A., ... Aeschlimann, D. P. (2013). Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*, 80(19), 1740–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182919070>
- Hadjivassiliou, M., Sanders, D. S., Grünewald, R. A., Woodroffe, N., Boscolo, S. in Aeschlimann, D. (2010). Gluten sensitivity: from gut to brain. *The Lancet Neurology*, 9(3), 318–330. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70290-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70290-X)
- Hansen, J. M. (1978). The earliest seed remains from Greece: palaeolithic through neolithic at Franchthi cave. *Berichte Der Deutschen Botanischen Gesellschaft*, 91(1), 39–46. <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.1978.tb03631.x>
- Hardy, M. Y., Tye-Din, J. A., Stewart, J. A., Schmitz, F., Dudek, N. L., Hanchapola, I., ... Anderson, R. P. (2015). Ingestion of oats and barley in patients with celiac disease mobilizes cross-reactive T cells activated by avenin peptides and immunodominant hordein peptides. *Journal of Autoimmunity*, 56, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.10.003>
- Hernando, A., Mujico, J. R., Mena, M. C., Lombardía, M. in Méndez, E. (2008). Measurement of wheat gluten and barley hordeins in contaminated oats from Europe, the United States and Canada by Sandwich R5 ELISA: *European Journal of Gastroenterology in Hepatology*, 20(6), 545–554. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f46597>
- Högberg, L., Laurin, P., Fälth-Magnusson, K., Grant, C., Grodzinsky, E., Jansson, G., ... Stenhammar, L. (2004). Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*, 53(5), 649–654. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.026948>



- Houben, A., Höchstötter, A. in Becker, T. (2012). Possibilities to increase the quality in gluten-free bread production: an overview. *European Food Research and Technology*, 235(2), 195–208. <https://doi.org/10.1007/s00217-012-1720-0>
- Jadrešin, O., Mišak, Z., Sanja, K., Sonicki, Z. in Žižic, V. (2008). Compliance with gluten-free diet in children with coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47(3), 344. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816f856b>
- Janatuinen, E. K., Pikkarainen, P. H., Kemppainen, T. A., Kosma, V.-M., Järvinen, R. M. K., Uusitupa, M. I. J. in Julkunen, R. J. K. (1995). A Comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 333(16), 1033–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510193331602>
- Kanerva, P. M., Sontag-Strohm, T. S., Ryöppy, P. H., Alho-Lehto, P. in Salovaara, H. O. (2006). Analysis of barley contamination in oats using R5 and  $\omega$ -gliadin antibodies. *Journal of Cereal Science*, 44(3), 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2006.08.005>
- Kaukinen, K., Collin, P., Huhtala, H. in Mäki, M. (2013). Long-term consumption of oats in adult celiac disease patients. *Nutrients*, 5(11), 4380–4389. <https://doi.org/10.3390/nu5114380>
- Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
- Kautto, E., Ivarsson, A., Norström, F., Högberg, L., Carlsson, A. in Hörnell, A. (2014). Nutrient intake in adolescent girls and boys diagnosed with coeliac disease at an early age is mostly comparable to their non-coeliac contemporaries. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 27(1), 41–53. <https://doi.org/10.1111/jhn.12125>
- Keenan, J. M., Pins, J. J., Frazel, C., Moran, A. in Turnquist, L. (2002). Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial. *The Journal of Family Practice*, 51(4), 369.
- Kemppainen, T. A., Heikkinen, M. T., Ristikankare, M. K., Kosma, V.-M. in Julkunen, R. J. (2010). Nutrient intakes during diets including unkilned and large amounts of oats in celiac disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(1), 62–67. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.113>
- Kilmartin, C., Lynch, S., Abuzakouk, M., Wieser, H. in Feighery, C. (2003). Avenin fails to induce a Th1 response in coeliac tissue following in vitro culture. *Gut*, 52(1), 47–52.
- Kilmartin, C., Wieser, H., Abuzakouk, M., Kelly, J., Jackson, J. in Feighery, C. (2006). Intestinal T cell responses to cereal proteins in celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 51(1), 202–209. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-3108-0>

- Kinsey, L., Burden, S. T. in Bannerman, E. (2007). A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(11), 1333–1342. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602856>
- Koskinen, O., Villanen, M., Korponay-Szabo, I., Lindfors, K., Mäki, M. in Kaukinen, K. (2009). Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(5), 559–565. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181668635>
- Košnik, M., Mrevlje, F., Štajer, D., Černelč, P., Koželj, M., Andoljšek, D., ... Lož, G. (2011). *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta : Slovensko medicinsko društvo.
- Kupper, C. (2005). Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*, 128(4), S121–S127. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.024>
- Laurière, M., Pecquet, C., Bouchez-Mahiout, I., Snégaroff, J., Bayrou, O., Raison-Peyron, N. in Vigan, M. (2006). Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis*, 54(5), 283–289. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00830.x>
- Lee, A. R., Ng, D. L., Dave, E., Ciaccio, E. J. in Green, P. H. R. (2009). The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(4), 359–363. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2009.00970.x>
- Lionetti, E., Gatti, S., Galeazzi, T., Caporelli, N., Francavilla, R., Cucchiara, S., ... Catassi, C. (2018). Safety of oats in children with celiac disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 194, 116–122.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.062>
- Liu, S., Stampfer, M. J., Hu, F. B., Giovannucci, E., Rimm, E., Manson, J. E., ... Willett, W. C. (1999). Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' health study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3), 412–419.
- Londono, D. M., van't Westende, W. P. C., Goryunova, S., Salentijn, E. M. J., van den Broeck, H. C., van der Meer, I. M., ... Smulders, M. J. M. (2013). Avenin diversity analysis of the genus *Avena* (oat). Relevance for people with celiac disease. *Journal of Cereal Science*, 58(1), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2013.03.017>
- Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H. R., ... Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1), 43–52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>

- Lundin, K. E. A., Nilsen, E. M., Scott, H. G., Løberg, E. M., Gjøen, A., Bratlie, J., ... Kett, K. (2003). Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut*, 52(11), 1649–1652.
- Lundin, K. E., Scott, H., Hansen, T., Paulsen, G., Halstensen, T. S., Fausa, O., ... Sollid, L. M. (1993). Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1\*0501,beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *The Journal of Experimental Medicine*, 178(1), 187–196.
- Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Raia, V., Auricchio, S., ... Londei, M. (2003). Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *The Lancet*, 362(9377), 30–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13803-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13803-2)
- Meyer, K. A., Kushi, L. H., Jacobs, D. R., Slavin, J., Sellers, T. A. in Folsom, A. R. (2000). Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(4), 921–930.
- Michaelsson, E. (1994). T cell recognition of carbohydrates on type II collagen. *Journal of Experimental Medicine*, 180(2), 745–749. <https://doi.org/10.1084/jem.180.2.745>
- Molina-Infante, J., Santolaria, S., Sanders, D. S. in Fernández-Bañares, F. (2015). Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Alimentary Pharmacology in Therapeutics*, 41(9), 807–820. <https://doi.org/10.1111/apt.13155>
- Morón, B., Bethune, M. T., Comino, I., Manyani, H., Ferragud, M., López, M. C., ... Sousa, C. (2008). Toward the assessment of food toxicity for celiac patients: characterization of monoclonal antibodies to a main immunogenic gluten peptide. *PLoS ONE*, 3(5), e2294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002294>
- Morón, B., Cebolla, Á., Manyani, H., Álvarez-Maqueda, M., Megías, M., Thomas, M. del C., ... Sousa, C. (2008a). Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(2), 405–414. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.405>
- Morón, B., Cebolla, Á., Manyani, H., Álvarez-Maqueda, M., Megías, M., Thomas, M. del C., ... Sousa, C. (2008b). Sensitive detection of cereal fractions that are toxic to celiac disease patients by using monoclonal antibodies to a main immunogenic wheat peptide. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(2), 405–414. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.405>
- Myléus, A., Ivarsson, A., Webb, C., Danielsson, L., Hernell, O., Högberg, L., ... Carlsson, A. (2009). Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49(2), 170. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818c52cc>

- Ototake, Y., Inomata, N., Sano, S., Takahashi, S. in Aihara, M. (2015). A case of an anaphylactic reaction due to oats in granola. *Allergology International*, 64(4), 386–387. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.06.006>
- Peräaho, M., Kaukinen, K., Mustalahti, K., Vuolteenaho, N., Mäki, M., Laippala, P. in Collin, P. (2004). Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39(1), 27–31. <https://doi.org/10.1080/00365520310007783>
- Peräaho, Markku, Collin, P., Kaukinen, K., Kekkonen, L., Miettinen, S. in Mäki, M. (2004). Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(7), 1148–1150. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.04.025>
- Qiao, Shuo-Wang, Sollid, L. M. in Blumberg, R. S. (2009). Antigen presentation in celiac disease. *Current Opinion in Immunology*, 21(1), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.03.004>
- Qiao, S.-W., Bergseng, E., Molberg, O., Xia, J., Fleckenstein, B., Khosla, C. in Sollid, L. M. (2004). Antigen presentation to celiac lesion-derived T cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *The Journal of Immunology*, 173(3), 1757–1762. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.3.1757>
- Rashid, M., Butzner, D., Burrows, V., Zarkadas, M., Case, S., Molloy, M., ... Switzer, C. (2007). Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 21(10), 649–651.
- Real, A., Comino, I., de Lorenzo, L., Merchán, F., Gil-Humanes, J., Giménez, M. J., ... Pistón, F. (2012). Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLoS ONE*, 7(12), e48365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048365>
- Regand, A., Tosh, S. M., Wolever, T. M. S. in Wood, P. J. (2009). Physicochemical properties of beta-glucan in differently processed oat foods influence glycemic response. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(19), 8831–8838. <https://doi.org/10.1021/jf901271v>
- Riccardi, G., Rivellesse, A. A. in Giacco, R. (2008). Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(1), 269S-274S.
- Rizzello, C. G., Montemurro, M. in Gobetti, M. (2016). Characterization of the bread made with durum wheat semolina rendered gluten free by sourdough biotechnology in comparison with commercial gluten-free products: gluten-free bread made with wheat flour.... *Journal of Food Science*, 81(9), H2263–H2272. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13410>

- Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H. in Murray, J. A. (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 656–676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
- Rzychon, M., Brohée, M., Cordeiro, F., Haraszi, R., Ulberth, F. in O'Connor, G. (2017). The feasibility of harmonizing gluten ELISA measurements. *Food Chemistry*, 234, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.092>
- Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., ... Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 10, 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
- Sapone, A., Lammers, K. M., Casolaro, V., Cammarota, M., Giuliano, M. T., De Rosa, M., ... Fasano, A. (2011). Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Medicine*, 9, 23. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>
- Scott, H., Sollid, L. M., Fausa, O., Brandtzaeg, P. in Thorsby, E. (1987). Expression of major histocompatibility complex class II subregion products by jejunal epithelium in patients with coeliac disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 26(5), 563–571. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1987.tb02290.x>
- Sey, M. S. L., Parfitt, J. in Gregor, J. (2011). Prospective study of clinical and histological safety of pure and uncontaminated canadian oats in the management of celiac disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(4), 459–464. <https://doi.org/10.1177/0148607110387800>
- Shan, L. (2002). Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 297(5590), 2275–2279. <https://doi.org/10.1126/science.1074129>
- Shepherd, S. J. in Gibson, P. R. (2013). Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26(4), 349–358. <https://doi.org/10.1111/jhn.12018>
- Shewry, P R in Tatham, A. S. (1990). The prolamins storage proteins of cereal seeds: structure and evolution. *Biochemical Journal*, 267(1), 1–12.
- Shewry, Peter R. in Halford, N. G. (2002). Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *Journal of Experimental Botany*, 53(370), 947–958. <https://doi.org/10.1093/jexbot/53.370.947>
- Silano, M., Benedetto, R. D., Maialetti, F., Vincenzi, A. D., Calcaterra, R., Cornell, H. J. in Vincenzi, M. D. (2007). Avenins from different cultivars of oats elicit response by celiac peripheral lymphocytes. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(11), 1302–1305. <https://doi.org/10.1080/00365520701420750>

- Sjöberg, V., Hollén, E., Pietz, G., Magnusson, K.-E., Fälth-Magnusson, K., Sundström, M., ... Hammarström, M.-L. (2014). Noncontaminated dietary oats may hamper normalization of the intestinal immune status in childhood celiac disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 5(6), e58–e58. <https://doi.org/10.1038/ctg.2014.9>
- Skerritt, J. H. in Hill, A. S. (1991). Enzyme immunoassay for determination of gluten in foods: collaborative study. *Journal - Association of Official Analytical Chemists*, 74(2), 257–264.
- Sollid, L. M., Qiao, S.-W., Anderson, R. P., Gianfrani, C. in Koning, F. (2012). Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*, 64(6), 455–460. <https://doi.org/10.1007/s00251-012-0599-z>
- Stenhammar, L., Högberg, L. in Saalman, R. (2004). [The Pediatric Association recommends: Oats can be implemented in the gluten-free diet]. *Lakartidningen*, 101(18), 1610–1611.
- Størsrud, S., Hulthén, L. R. in Lenner, R. A. (2003). Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *British Journal of Nutrition*, 90(01), 101. <https://doi.org/10.1079/BJN2003872>
- Suttie, J. M., Reynolds, S. G. in Food and agriculture organization of the United Nations (Ur.). (2004). *Fodder oats: a world overview*. Rome: Food and agriculture organization of the United Nations.
- Tappy, L., Gügolz, E. in Würsch, P. (1996). Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care*, 19(8), 831–834.
- Tapsas D, Fälth-Magnusson K, Högberg L, Hammersjö JA, Hollén E (2014). Swedish children with celiac disease comply well with a gluten-free diet, and most include oats without reporting any adverse effects: a long-term follow-up study. *Nutrition Research*, 34(5), 436–441. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.04.006>
- Thompson, T. (2000). Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(11), 1389–1396. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(00\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(00)00386-2)
- Thompson, T. in Méndez, E. (2008). Commercial assays to assess gluten content of gluten-free foods: why they are not created equal. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(10), 1682–1687. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.07.012>
- Thorsby, E. in Lie, B. A. (2005). HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transplant Immunology*, 14(3–4), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2005.03.021>

- Vader, L. W., de Ru, A., van der Wal, Y., Kooy, Y. M. C., Benckhuijsen, W., Mearin, M. L., ... Koning, F. (2002). Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *The Journal of Experimental Medicine*, 195(5), 643–649. <https://doi.org/10.1084/jem.20012028>
- Vader, L. W., Stepniak, D. T., Bunnik, E. M., Kooy, Y. M. C., de Haan, W., Drijfhout, J. W., ... Koning, F. (2003). Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*, 125(4), 1105–1113.
- Valdés, I., García, E., Llorente, M. in Méndez, E. (2003). Innovative approach to low-level gluten determination in foods using a novel sandwich enzyme-linked immunosorbent assay protocol: *European Journal of Gastroenterology in Hepatology*, 15(5), 465–747. <https://doi.org/10.1097/01.meg.0000059119.41030.df>
- van de Wal, Y., Kooy, Y. M. C., van Veelen, P., Vader, W., August, S. A., Drijfhout, J. W., ... Koning, F. (1999). Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *European Journal of Immunology*, 29(10), 3133–3139. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199910\)29:10<3133::AID-IMMU3133>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199910)29:10<3133::AID-IMMU3133>3.0.CO;2-G)
- van den Broeck, H. C., Gilissen, L. J. W. J., Smulders, M. J. M., van der Meer, I. M. in Hamer, R. J. (2011). Dough quality of bread wheat lacking  $\alpha$ -gliadins with celiac disease epitopes and addition of celiac-safe avenins to improve dough quality. *Journal of Cereal Science*, 53(2), 206–216. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2010.12.004>
- Vavricka, S. R., Vadasz, N., Stotz, M., Lehmann, R., Studerus, D., Greuter, T., ... Biedermann, L. (2016). Celiac disease diagnosis still significantly delayed – Doctor’s but not patients’ delay responsive for the increased total delay in women. *Digestive and Liver Disease*, 48(10), 1148–1154. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.016>
- Wolk, A., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hu, F. B., Speizer, F. E., ... Willett, W. C. (1999). Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA*, 281(21), 1998–2004.
- Wood, P. J., Beer, M. U. in Butler, G. (2000). Evaluation of role of concentration and molecular weight of oat beta-glucan in determining effect of viscosity on plasma glucose and insulin following an oral glucose load. *The British Journal of Nutrition*, 84(1), 19–23.
- Zuccotti, G., Fabiano, V., Dilillo, D., Picca, M., Cravidi, C. in Brambilla, P. (2013). Intakes of nutrients in Italian children with celiac disease and the role of commercially available gluten-free products. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26(5), 436–444. <https://doi.org/10.1111/jhn.12026>

## PRILOGE

### PRILOGA 1: IZJAVA O LEKTORIRANJU

Zaključno nalogo z naslovom Oves v brezglutenski prehrani, avtorice Katje Jakopič Hanc, je lektorirala ga. Jana Božič.

Podpis lektorice zaključne naloge: .....

Jana Božič

Podpis avtorice zaključne naloge: .....

Jakopič Hanc Katja

Kraj in datum:

Ljubljana, 16.07.2018