

Laktozna intoleranca

Lactose Intolerance

Mojca Jereb Pregrad*, Darko Siuka

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 1: 36–41

Ključne besede: laktozna intoleranca, laktazna neperzistanca, laktaza

Key words: lactose intolerance, lactase nonpersistence, lactase

IZVLEČEK

Laktozna intoleranca je posledica pomanjkanja encima laktaze zaradi laktazne neperzistence, zato se laktoza ne hidrolizira v glukozo in galaktozo ter kot taka prispe v debelo črevo. Tu jo metabolizirajo črevesne bakterije in nastane značilna trebušna simptomatika. Najpogostejša oblika je primarna laktozna intoleranca v odrasli dobi, ki nastane zaradi neekspresije laktaznega gena, na kar vplivajo tako prehrabeni kot genetski dejavniki. Laktozne intolerance ne smemo mešati z alergijo na beljakovine v mleku, kjer je prisoten imunski odgovor in tudi sistemska simptomatika. Od testov je dihalni vodikov test najbolj preprost, poceni, neinvaziven in zanesljiv pokazatelj laktozne intolerance. Zlati standard je sicer meritev laktazne aktivnosti v duodenalnih in jejunalnih biopsijah, vendar je preiskava invazivna. Pri brez-laktozni dieti moramo paziti na ustrezen vnos kalcija, lahko pa dodajamo laktazo v kapsulah. Pomembna je črevesna mikroflora; laktobacili, ki so uporabljeni pri izdelavi jogurta, sicer odstranijo laktozo, vendar proizvajajo lastno laktazo, ki pospešuje prebavo v tanem črevesju laktozno intolerantnih ljudi.

ABSTRACT

Lactose intolerance is caused by lactase deficiency as a consequence of genetic lactase nonpersistence. Lactose is therefore not hydrolysed into monosaccharides glucose and galactose and it enters large bowel in non-metabolised form. It gets digested by bowel bacteria which causes typical abdominal symptoms. The most frequent is primary lactose intolerance in adulthood caused by non-expression of lactase gene, which is influenced by genetic and food factors. Lactose intolerance and allergy of milk proteins are two distinct entities, milk allergy produces immune response and systemic symptoms as well. Urea breathing test is the easiest, the cheapest, noninvasive and sensitive test for lactose intolerance. Golden standard is biopsy of duodenum and jejunum, though it's invasive. While being on lactose free diet we should be aware of sufficient calcium intake, capsules with enzymes lactase are also available. The important role play gut microflora; lactobacili, used by producing yogurt, eliminate lactose but make their own enzyme lactase as well, which contributes to metabolism of lactose intolerant people.

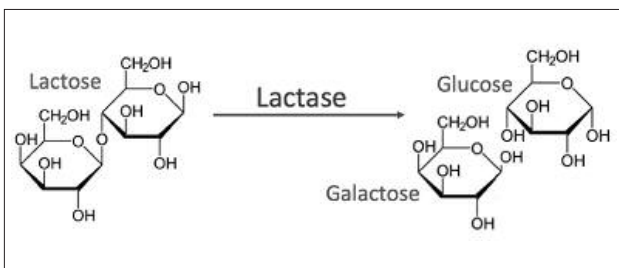
*Mojca Jereb Pregrad, dr. med.,

Oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mojca-jereb@hotmail.com

UVOD

Laktoza ali mlečni sladkor je disaharid, prisoten le v mleku sesalcev. Za učinkovito absorpcijo je potrebna hidroliza laktoze na glukozo in galaktozo z encimom laktazo. V ranem otroštvu zagotavlja nepogrešljiv vir energije, ki je potrebna za rast in razvoj. Poznavanje lastnosti laktaze in njenega pomanjkanja omogoča dobro svetovanje in odpravljanje težav laktozno intolerančnih posameznikov (1).



Slika 1: Biokemični prikaz razgradnje laktoze

Laktozna malabsorpcija je posledica laktaznega pomanjkanja (hipolaktazemije) zaradi laktazne neperzistence, zato se laktoza ne hidrolizira. Posledica malabsorpcije je simptomatika laktozne intolerance, ki vključuje značilno trebušno simptomatiko. Laktazna perzistenca pomeni ohranjeno aktivnost laktaze v odrasli dobi zaradi ohranjene genske ekspresije laktaznega gena, neperzistenca pa je posledica genske neekspresije, kar privede do hipolaktazemije (2). Za uživanje hrane z laktozo brez posledičnih težav je potrebna vsaj 50 % aktivnost laktaze.

EPIDEMIOLOGIJA IN PREVALENCA

Prvi je laktozno intoleranco opisal Hipokrat 400 let pr.n.š. (8). Do 70 % svetovne populacije ima laktozno neperzistenco, vendar vsi nimajo laktozne intolerance. Na to vplivajo tako prehrabeni kot genetski dejavniki (1, 2). Rasna pripadnost močno vpliva na prevalenco. Odrasli belci Severne in Srednje Evrope, Severne Amerike in Avstralije imajo najnižjo prevalenco laktozne intolerance (5 do 17 %). V Južni Ameriki, Afriki in Aziji ima intoleranco več kot 50 %, v nekaterih državah Azije pa

več kot 90 % ljudi. Upad ekspresije gena za laktazo se večinoma konča v otroštvu (9). Pri Evropejcih je najnižja laktazna aktivnost dosežena po 20-ih letih (8, 9).



Slika 2: Prevalenca laktozne intolerance

PATOFIZIOLOGIJA

Encim laktaza hidrolizira laktozo v dva monosaharida – glukozo in galaktozo, ki se lahko prek prenašalcev (glu-Na kotransporter) preneseta preko enterocitov jejunuma v krvotok. Glukoza je glavni vir energije, galaktoza pa sodeluje pri sintezi glikolipidov in glikoproteinov. Laktaza se nahaja na apikalni površini enterocita, v ščitkastem obrobku.

Laktaza

Aktivnost laktaze se povečuje do 34. tedna gestacije, ko ima genska ekspresija laktaze svoj vrhunec. Po prvih mesecih življenja se laktazna aktivnost prične zniževati (laktazna neperzistenca). Pri 30 % ljudi je prisotno vztrajanje laktazne aktivnosti tudi po končanem dojenju v odraslo dobo (laktazna perzistenca) (3). Laktazna perzistenca je prisotna v visokem deležu pri prebivalcih Severne Evrope, kjer so pričeli z mlečno živinorejo že pred 10.000 leti, saj je mleko predstavljalo velik delež prehrane (kulturno-evolucijska hipoteza z naravno selekcijo) (4).

OBLIKE LAKTOZNE INTOLERANCE

Laktozna intoleranca lahko nastopa v treh glavnih oblikah: kongenitalni, primarni in sekundarni.

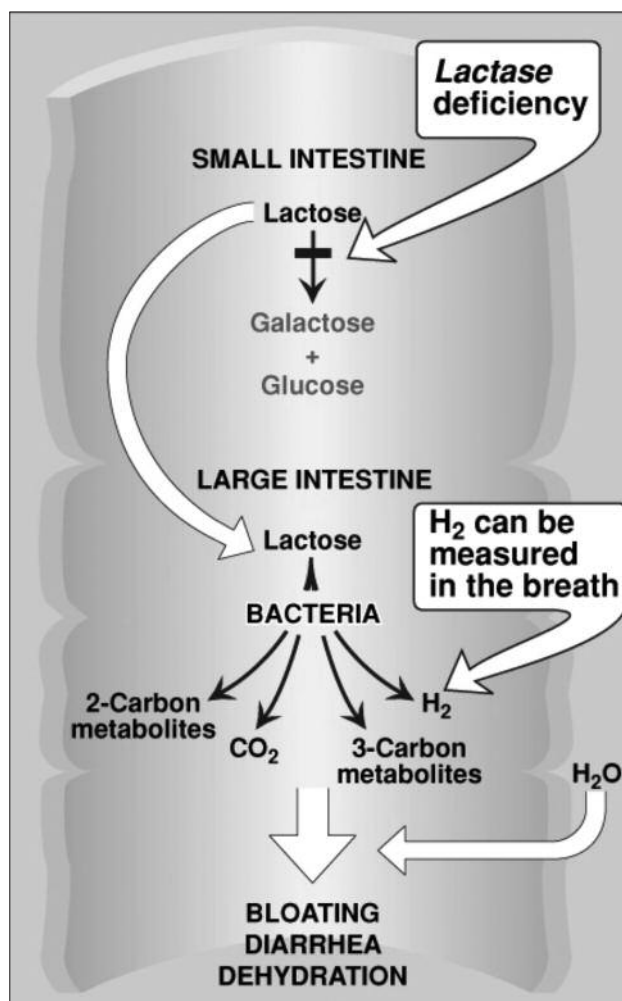
- **Kongenitalno pomanjkanje laktaze** je povezano z najnižjo laktazno aktivnostjo. Je doživljenjsko stanje. Po prvem stiku z materinim mlekom dojenček ne pridobiva na teži, je nemiren, ima drisko. Ta oblika je izredno redka. Gre za avtosomno recesivno motnjo, genetska razlaga je še nepopolna (5). Edino zdravljenje je doživljenjska popolna izključitev laktoze iz prehrane.
- **Primarna laktozna intoleranca** je najpogostejša oblika laktozne intolerance v odrasli dobi. Je posledica laktazne neperzistence, ki nastane zaradi neekspressije laktaznega gena (2).
- **Sekundarna laktozna intoleranca** (pridobljena) nastane ob gastrointestinalnih obolenjih, pri katerih pride do poškodbe ščetkastega obrobka tankega črevesa (virusni gastroenterokolitis, giardiaza, celiakija, KVČB ...). Večinoma je reverzibilna (2, 3).

KLINIČNA SLIKA

Laktozna malabsorbcija nastopi, če se laktoza ne razgradi, glukoza in galaktoza pa se ne absorbirata v tankem črevesu. V debelem črevesu jo metabolizirajo črevesne bakterije, ki proizvedejo vodik, metan, kratkoverižne maščobne kisline in ogljikov dioksid, ki botrujejo trebušni simptomatiki s povečanjem znotrajčrevesnega tlaka in pospešeno peristaltiko. Tipična simptomatika obsega trebušne bolečine, napihnjenost, vetrove, drisko, borborigme (glasno pretakanje tekočine po črevesju) in v nekaterih primerih tudi navzejo in bruhanje (zlasti pri otrocih) (6). Zakisljevanje in povišan osmotski tlak črevesne vsebine povzroči večjo sekrecijo tekočine v črevo, kar privede do mehkega blata ali driske (2, 6).

V nekaterih primerih je črevesna motiliteta motena in se lahko pojavi zaprtje, in sicer kot posledica produkcije metana. Velika pozornost je namenjena posameznikom, ki imajo poleg omenjene trebušne tudi sistemsko simptomatiko, kajti v tem primeru je treba pomisliti na alergijo na mleko, ki je lahko po ocenah prisotna pri 20 % bolnikov, zlasti otrok,

s simptomi, ki so sprva govorili za laktozno intoleranco (2, 6). Laktozna intoleranca in alergija na mleko sta ločeni entiteti, pri prvi ne pride do imunskega odgovora in govorimo o občutljivosti. Alergija na mlečne beljakovine je pri odraslih redka. Poleg drisk in sistemskih simptomatike se pri alergiji lahko pojavijo tudi bolečine v mišicah in sklepih, glavoboli, ustne razjede, aritmije, akne, depresija, vrtoglavica, zaspanost in tudi nekatere druge manifestacije (kožni ekcem, srbečica, sinusitis in astma). Ob uživanju brezlaktoznega mleka simptomi laktozne intolerance izzvenijo, medtem ko simptomi alergije na mlečne beljakovine ne (najlažji način postavitve diagnoze). Pri nekaterih bolnikih izključitev laktoze iz prehrane ne odpravi nadležnih simptomov, večinoma zaradi dodatnega vzroka težav (npr. IBS) (6).



Slika 3: Mehanizem nastanka simptomatike laktozne intolerance

GENETIKA

Genetsko testiranje je uporabno za oceno prisotnosti primarne laktozne intolerance. Laktazni gen je lociran na kromosomu 2 in nosi zapis za sintezo laktaze. Gen se izraža le v enterocitih tankega črevesa sesalcev, specifična sekvenca DNA v genu kontrolira laktazni gen ali je vključen ali izključen. Človek se rodi z visoko stopnjo laktazne ekspresije. V večini predelov sveta se transkripcija laktaznega gena po dobi dojenja skoraj ustavi. Pred več tisoč leti so nekateri ljudje razvili mutacijo, ki je povzročila vključen laktazni gen tudi po zaključku dojenja. Laktozno intolerantni ljudje imajo izključen laktazni gen. Analiza DNA antičnih okostij v Evropi in Rusiji je potrdila, da se je mutacija za laktozno toleranco zgodila pred 4300 leti in se razširila na evropsko populacijo.

DIAGNOSTIKA

Najpreprostejši način ugotavljanja laktozne intolerance je t.i. domači način. Če imamo tipične težave, se za teden dni popolnoma odpovemo mleku, po nekaj dneh se težave umirijo. Po 1 tednu zjutraj na tešče popijemo pol litra mleka. Nastop simptomatike je že skoraj zanesljiv dokaz. Naslednjo dan enako poskusimo brezlaktozno mleko, po čemer ne bi smeli imeti težav. Tak test je najmanj zanesljiv in lažno negativen, saj ne upošteva izločitve predelanih mlečnih izdelkov. Najbolj razširjena metoda je krvni laktozno tolerančni test, ki temelji na merjenju nivojev glukoze v serumu po zaužitju 50 g laktoze. Če je po 30-ih minutah prišlo do visokega porasta, je bila dokazana normalna laktazna aktivnost. Zlati standard je meritev laktazne aktivnosti v duodenalnih in jejunalnih bioptih, ki je invazivna in dokaj draga metoda. Dihalni vodikov test je preprost, poceni, neinvaziven in zanesljiv pokazatelj laktozne intolerance; v svetu najbolj priznan test. Dihalni test pričnemo z zaužitjem 25 oz. 50 g laktoze per os (ekvivalentno 1 l mleka) po 12-urnem postu, nato merimo vodik v izdihanem zraku v razmaku 4h na vsake pol ure. Če je vodika več kot 20 p.p.m., to govori v prid laktozne intole-

rance. Senzitivnost je 40–60 %, če se meritve izvajajo 6 ur. Vodik ne nastaja v 20 % primerov laktozne intolerance (lažno negativen dihalni test). Vzrok je v prevladovanju bakterij, ki značilno tvorijo metan ter posledično porabljajo vodik, lahko pa je nizka koncentracija vodika posledica predhodne antibiotične terapije in začasne izgube bakterij, ki tvorijo vodik. Pri nekaterih posameznikih je dihalni test pozitiven, čeprav nimajo simptomatike laktozne intolerance. To pomeni, da imajo ti posamezniki laktozno malabsorpcijo, vendar brez simptomov. Genotipizacija, ki temelji na preiskavi PCR, je hitra, enostavna in visoko specifična za laktazni gen ter je v pomoč pri ločevanju posameznikov s primarno hipolaktazijo in tistih s sekundarno laktozno intoleranco. Rutinsko se še ne uporablja (10).

POMEN ČREVESNE MIKROFLORE

V gastrointestinalnem traktu gostuje več kot 17 družin bakterij. Dokazano je, da malabsorbirano laktozo razgradijo črevesne mlečnokislinske bakterije v terminalnem ileumu ter kolonu. Te bakterije so po Gramu pozitivne (npr.: Lactobacillus, Bifidobacterium, Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus, ...) in metabolizirajo glukozo, producirajo pa vodik, metan, ogljikov dioksid in kratkoverižne maščobne kisline. Različna sposobnost črevesnih bakterij, da metabolizirajo laktozo, botruje različnim stopnjam intolerance pri posameznikih. Prebiotiki so neprebavljive sestavine prehrane, ki imajo pozitiven učinek s svojo selektivno presnovo v prebavnem traktu. Nehidrolizirana laktoza je prebiotik in dokazano je, da se število mlečnokislinskih bakterij poveča ob uživanju laktoze. Uživanje izdelkov, ki nastanejo s fermentacijo (kisanjem) mleka, izboljša laktozno toleranco zaradi mlečnokislinskih bakterij. Tako so izdelki iz fermentiranega mleka (sir, jogurt) dobri vir beljakovin in kalcija, večinoma pa ne privedejo do simptomatike laktozne intolerance. Probiotiki so živi organizmi, ki zaužiti v pravilnem razmerju prinašajo obilo koristi za gostitelja. Pri posameznikih z laktozno intoleranco probiotiki znižajo simptome napihnjenosti.

PREPREČEVANJE SIMPTOMOV LAKTOZNE INTOLERANCE

Slovenskih smernic za laktozno intoleranco nimamo. Če ima posameznik laktozno neperzistenco, ne pomeni vedno, da bo imel tudi laktozno intoleranco, zlasti če uživa prehrano, ki vsebuje nižje vrednosti laktoze (npr. mleko s kosmiči). Ker je mleko velik vir kalcija, lahko brezlaktozna dieta privede do pomanjkanja kalcija s posledičnim znižanjem kostne gostote, s čimer se poveša tveganje za razvoj osteoporoze (12). Priporočeno je uživanje prehrane, bogate s kalcijem, včasih je potrebno nadomeščanje kalcija. Trenutna priporočila dnevnega vnosa kalcija narekujejo 700 mg/dan za moške in ženske ter 1250 mg/dan za doječe matere (13). Navkljub laktozni intoleranci se kalcij nemoteno absorbira. Po določenem času brezlaktozne diete in prenehanju simptomov lahko nekaterim posameznikom uvedemo dieto z 240 ml mleka (12 g laktoze), ki z razporeditvijo tekom dneva ne privede

do ponovne simptomatike. Najverjetneje se to zgodi zaradi prilagoditve črevesne flore, pri čemer služi laktoza kot prebiotik. To je uporabno zlasti v okoljih, kjer je laktoza zelo prisotna kot dodatek jedem. Obstajajo dokazi, da je lahko dodajanje encima laktaze živilom, ki vsebujejo laktozo, učinkovito, vsaj glede zmanjšanja simptomatike. So pa znani posamezni primeri alergije v primeru dodane laktaze zaradi alergije na glive *Aspergillus*, s pomočjo katerih je laktaza pridobljena (12, 13). Temperatura in vrsta hrane tudi lahko vplivata na praznjenje želodca in spremenita prehod skozi tanko črevo tudi za nekaj ur. Dlje kot je laktoza v tankem črevesu, večja je hidroliza, manj je simptomov laktozne intolerance.

ZAKLJUČEK

Laktozna intoleranca je pogost gastroenterološki problem, vendar nanj premalokrat pomislimo. Trebušna simptomatika nastopi od pol do 2h ur po

Tabela 1: Nivoji laktoze v mlečnih produktih:

MLEČNI PROIZVOD	Obrok	Laktoza	Odstotek
Mleko	250 ml/g	12 g	4.80 %
Mleko, manj maščob	250 ml/g	13 g	5.20 %
Jogurt	200 g	9 g	4.50 %
Jogurt, manj maščob	200 g	12 g	6.00 %
Sir	30 g	0.02 g	0.07 %
Skuta	30 g	0.1 g	0.33 %
Maslo	5 g	0.03 g	0.6 %
Sladoled	50 g	3 g	6.00 %

Maslo - med postopkom pridobivanja masla se v veliki meri odstrani laktoza in je prisotna v majhnih količinah,

Jogurt - laktobacili, ki so uporabljeni pri izdelavi jogurta, odstranijo laktozo v različnem obsegu; odvisno od tipa jogurta. Bakterije v jogurtu proizvajajo lastno laktazo, ki pospešuje prebavo v tankem črevesju laktozno intolerantnih posameznikov.

Sir - fermentacija reducira vsebnost laktoze v sirih, staranje sira pa še bolj. Tradicionalno pripravljen trdi sir tako vsebuje le 10 % laktoze kot jo je pri ekvivalentnem volumnu mleka. Industrijski sir pa se izdeluje na načine, kjer ne prihaja do redukcije laktoze.

zaužitju laktoze. Izogibanje laktozi je potrebno le ob kliničnih težavah. Zaužitje laktoze pri tistih, ki je ne prebavljajo, ne povzroča nobenih nevarnih trenutnih posledic niti dolgoročne zdravstvene škode. S postavitvijo diagnoze in izključitvijo laktoze iz prehrane simptomatika popolnoma izzveni, s čimer se izboljša kvaliteta življenja.

Literatura

1. Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 4): S50–5.
2. Heyman, M. B. Committee On, N. (2006). Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 118 (3): 1279–1286. doi:10.1542/peds.2006–1721. PMID 16951027.
3. Zecca L, Mesonero JE, Stutz A, et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett* 1998; 435: 225–8.
4. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 3736–41.
5. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197–219.
6. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089–95.
7. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2333–40.
8. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167–73.
9. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 7–20.
10. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 208–16. 11.
11. Russell DA, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. *Int J Food Microbiol.* 2011 Sep 1; 149(1): 88–105. Epub 2011 Jun 24. Review.
12. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice—myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15; 27(2): 93–103. Epub 2007 Oct 23. Review.
13. Buchowski MS, Aslam M, Dossett C, Dorminy C, Choi L, Acra S. Effect of dairy and non-dairy calcium on fecal fat excretion in lactose digester and maldigester obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2010 Jan; 34(1): 127–35. Epub 2009 Oct 13.
14. Baudon JJ, Veinberg F, Thioulouse E, Morgant G, Aymard P, Charritat JL (April 1996). “Sucrase-isomaltase deficiency: changing pattern over two decades”. *J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr.*22(3):284–8.
15. Peter Born: Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints *World Journal of Gastroenterology*, 2007, ISSN 1007–9327.
16. Ledochowski M et al.: Fruktosemalabsorption. *Journal für Ernährungsmedizin*, 2001