

PAWEŁ ZATWARNICKI

## Nietolerancja laktozy – przyczyny, objawy, diagnostyka

### Lactose Intolerance – Causes, Symptoms, Diagnostics

Euroimmun DNA, Wrocław

#### Streszczenie

Objawy nietolerancji pokarmów mlecznych są powszechnym problemem. Szacuje się, że w Polsce dotyczy to nawet 37% społeczeństwa. Przyczyną może być zaburzenie trawienia i wchłaniania cukru mlecznego – laktozy, która jest podstawowym składnikiem mleka oraz produktów mlecznych. Laktoza jest również obecna w wielu produktach spożywczych, gdzie dodaje się ją w celu poprawy właściwości smakowych lub estetycznych. Przyczyną nietolerancji laktozy jest niedobór laktazy – enzymu znajdującego się w jelicie cienkim. Niedobór może wynikać np. z zakażeń wirusowych i bakteryjnych, celiakii, choroby Leśniowskiego-Crohna. Najczęściej jednak hipolaktazja ma podłoże genetyczne. Objawy są identyczne, niezależnie od przyczyn choroby. Osoby nietolerujące laktozy cierpią głównie z powodu biegunki, przelewań, wzdęć, gazów, nudności itd. Nietolerancję laktozy rozpoznaje się na podstawie wywiadu lekarskiego, obserwacji objawów po spożyciu produktów mlecznych, po przeprowadzeniu (przed wszystkim) wodorowego testu oddechowego oraz badań genetycznych, tzw. polimorfizmów genu *LCT* (laktazy). Niniejsza praca podsumowuje obecny stan wiedzy na temat nietolerancji laktozy – począwszy od możliwych przyczyn, przez objawy, a skończywszy na opisanu dostępnych metod diagnozowania choroby (**Piel. Zdr. Publ. 2014, 4, 3, 273–276**).

**Słowa kluczowe:** laktoza, laktaza, nietolerancje pokarmowe.

#### Abstract

Symptoms of dairy products intolerance is a common problem. It is estimated that in Poland even 37% of the population can be affected. The disorder may be due to digestion and malabsorption of the milk sugar – lactose, which is an essential component of milk and milk products. Lactose is also present in many food products, where it is added to improve the taste or aesthetic properties. The reason of lactose intolerance is enzyme (lactase) deficiency in the small intestine. Deficiency can result, i.e. from viral and bacterial infections, celiac disease, Crohn's disease, but the most common is genetic hypolactasia (adult type hypolactasia). The symptoms are the same, regardless of the cause of the disease. Lactose intolerant people suffer mainly from diarrhea, bloating, gas, nausea, and so on. Diagnosis of lactose intolerance is based on medical history, observation of symptoms after consuming dairy products and diagnostic tests – primarily hydrogen breath test and molecular testing of *LCT* gene polymorphisms. This paper summarizes the current state of knowledge on lactose intolerance, beginning with the possible causes of the disease, through symptoms, also describing existing methods of diagnosing the disease (**Piel. Zdr. Publ. 2014, 4, 3, 273–276**).

**Key words:** lactose, lactase, food intolerance.

Rozwój cywilizacji jest procesem, który z reguły pozytywnie wpływa na każdego mieszkańca Ziemi. Wiedza o podstawowych prawach przyrody, od wieków poszerzana przez naukowców, z powodzeniem jest wykorzystywana w codziennym życiu. Postęp wiąże się również z wieloma zagrożeniami dla organizmu ludzkiego. Pokarm, który spożywamy w dzisiejszych czasach zawiera wiele związków chemicznych, które poprawiają smak, estetykę i trwałość jego składników, ale

niekoniecznie są zdrowe. Istnieje wiele substancji chemicznych pochodzenia naturalnego, które mają negatywny wpływ na organizm człowieka.

Złe dobrany/skomponowany pokarm jest przyczyną wielu chorób. Tłuste oraz bogate w węglowodany posiłki sprzyjają rozwojowi otyłości. Ta z kolei wiąże się np. z miażdżycą. Chorzy na celiakię powinni wyeliminować z diety szkodliwy dla nich gluten. Osoby z rozpoznaną alergią muszą zwracać uwagę na produkty spożywcze z zawartością np. orzechów

laskowych, mleka lub selera. Osoby, u których stwierdzono nietolerancję laktozy powinny ograniczyć mleko i produkty mleczne w pożywieniu. Powyższe przykłady dowodzą, że nie każdy produkt naturalny uznany powszechnie za „zdrowy” może być bez obaw spożywany przez wszystkich ludzi.

Współczesna medycyna, właśnie dzięki rozwojowi cywilizacji (a przez to i medycyny), zna odpowiedzi na pytania: czym jest nietolerancja laktozy, jakie jest jej podłoże, a przede wszystkim – jak można jej uniknąć. Kluczem do zrozumienia nietolerancji laktozy jest znajomość laktozy jako związku organicznego należącego do dwucukrów oraz działania laktazy – enzymu służącego do jej trawienia w jelicie cienkim.

Laktoza to inaczej cukier mleczny. Z chemicznego punktu widzenia jest to dwucukier składający się z galaktozy i glukozy połączonych ze sobą wiązaniem  $\beta$ -1,4-glikozydowym [1]. W formie naturalnej występuje tylko i wyłącznie w mleku ssaków. Wyjątkiem są lwy morskie, w których mleku laktozy się nie stwierdza bądź są to ilości śladowe [2]. Wraz z tłuszczami i białkami mlecznymi jest źródłem substancji odżywczych dla nowo narodzonych ssaków, które w pierwszych miesiącach życia spożywają tylko mleko matki. Oprócz tego, że jest źródłem energii, laktoza ma kilka innych cech korzystnie wpływających na rozwój noworodków. Po pierwsze, jest mniej słodka od glukozy lub sacharozy, przez co wpływa na prawidłowy rozwój zmysłu smaku oraz regulację łaknienia. Po drugie, charakteryzuje się względnie niskim indeksem glikemicznym (ok. 40 w porównaniu z 100 dla glukozy), co ma wpływ na regulację wydzielania hormonów (np. insuliny, glukagonu itd.). Dzięki właściwościom probiotycznym korzystnie wpływa na procesy regeneracji komórek nabłonka jelitowego oraz motorykę jelit. Składowa laktozy – galaktoza – jest ważnym cukrem wykorzystywanym do budowy układu nerwowego [3–5].

Laktoza, aby mogła spełniać swoje funkcje biologiczne, musi być zhydrolizowana w jelicie cienkim przez enzym – laktazę. Hydroliza jest najistotniejszym elementem metabolizmu laktozy, gdyż niestrawiony dwucukier nie jest wchłaniany do krwiobiegu lecz pozostaje w świetle przewodu pokarmowego. Laktaza w najwyższym stężeniu znajduje się w glikokaliksie rąbka szczoteczki nabłonka jelita cienkiego. Aktywność enzymu jest największa na szczycie kosmków jelitowych, a maleje w kierunku ich podstawy. Poszczególne odcinki jelita cienkiego również charakteryzują się różną aktywnością laktazy – od największej w jelicie czczym i proksymalnej części jelita krętego, po stosunkowo małą w dwunastnicy i dystalnej części jelita krętego [6].

Najczęstszą przyczyną dolegliwości żołądkowo-jelitowych związanych ze spożywaniem pro-

duktów mlecznych jest niedobór laktazy, czyli jej zmniejszona aktywność lub całkowity brak w jelicie cienkim. Przyczyn takiego stanu może być kilka.

Rzadkim schorzeniem jest alaktazja, czyli całkowity brak laktazy w jelicie człowieka, począwszy od narodzin aż do śmierci. Do tej pory opisano w literaturze kilkadziesiąt przypadków tej choroby w samej tylko Finlandii. Chorzy nie są zdolni do trawienia laktozy nawet w najmniejszych ilościach. Tym samym spożycie laktozy jest w przypadku takich osób niebezpieczne dla zdrowia i życia. Alaktazja jest chorobą o podłożu genetycznym. Każdego roku naukowcy dostarczają nowych szczegółów odnośnie do mutacji genetycznych odpowiedzialnych za tę chorobę [7, 8].

Dużo częściej pacjenci uskarżający się na różne dolegliwości po spożyciu pokarmów mlecznych mają nietolerancję laktozy w skutek wtórnego niedoboru laktazy. Ten typ niedoboru ma najczęściej charakter przejściowy i mija wraz z regeneracją uprzednio zniszczonych kosmków jelitowych jelita cienkiego. Uszkodzenie nabłonka jelita cienkiego może nastąpić w przebiegu zapalenia błony śluzowej jelita cienkiego z powodu czynników zakaźnych (np. rotawirusów, bakterii, robaczy) lub nieswoistego zapalenia jelit (np. choroby Leśniowskiego-Crohna), enteropatii różnego pochodzenia (np. w przebiegu celiakii, alergii pokarmowej lub stosowania leków – kwasu acetylosalicylowego, antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwnapalnych), a także nadużywania alkoholu [9, 10].

Równie często u pacjentów rozpoznaje się nietolerancję laktozy z powodu pierwotnego niedoboru laktazy. Aby w pełni zrozumieć istotę tego typu niedoboru, należy cofnąć się do okresu neolitycznego (5500 lat p.n.e. w Europie Środkowej) lub nawet wcześniej. U większości ssaków, w tym również u człowieka, aktywność laktazy zmniejsza się wraz z wiekiem. Aktywność laktazy w jelicie cienkim jest największa w okresie niemowlęcym, kiedy mleko matki jest głównym źródłem pokarmu dziecka. Z czasem, gdy mleko jest stopniowo zastępowane przez inne pokarmy, laktaza zasadniczo nie jest już potrzebna w organizmie ssaków, więc nie jest syntezowana. Począwszy od neolitu, wraz z rozwojem hodowli zwierząt i mleczarstwa, stało się możliwe spożywanie mleka zwierzęcego przez człowieka również w okresie dorosłości. Przełom nastąpił ok. 6000 lat p.n.e., najprawdopodobniej na terenie obecnych Węgier. Tam pojawiły się po raz pierwszy mutacje w rejonie promotorowym ludzkiego genu *LCT* (kodującego laktazę), których rezultatem była synteza laktazy przez cały okres życia człowieka [11].

Bez względu na to, jakie podłoże ma niedobór laktazy, objawy nietolerancji laktozy pojawiają się jako wynik tego samego mechanizmu. Zmniejszona aktywność laktazy lub jej brak uniemożliwia

trawienie laktozy w jelicie cienkim. Niestrawiona laktoza jest zużywana przez obecne w przewodzie pokarmowym bakterie jelitowe. Produkty fermentacji bakteryjnej laktozy to przede wszystkim gazy (wodór, dwutlenek węgla, metan – odpowiedzialne za wzdęcia, przelewanie i kolki) oraz krótkołańcuchowe kwasy organiczne (kwas mlekowy, octowy, propionowy, masłowy itd.) działające drażniąco na błonę śluzową jelita. Niestrawiona laktoza podnosi ciśnienie osmotyczne w jelicie cienkim, czego skutkiem jest biegunka. Przewlekła biegunka, połączona z podrażnieniem jelit i przyspieszoną perystaltyką może prowadzić do niedożywienia i odwodnienia organizmu [12–14].

Diagnostyka przyczyn nietolerancji laktozy opiera się na analizie wywiadu lekarskiego i obrazu klinicznego oraz bezpośrednich i pośrednich badaniach diagnostycznych. Najczęstszym badaniem stosowanym w rozpoznaniu nietolerancji laktozy jest wodorowy test oddechowy. W teście tym pacjentowi podaje się określoną dawkę laktozy, a następnie przez kilka godzin monitoruje stężenie wodoru w wydychanym powietrzu (przykładowy schemat reakcji: laktoza + H<sub>2</sub>O → octan + węglan + H<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>↑). Zwiększenie stężenia wodoru wskazuje, że laktoza jest fermentowana przez bakterie jelitowe (a nie trawiona przez laktazę). Jeśli badany pacjent nie toleruje laktozy, pojawiają się też objawy nietolerancji laktozy, o których wspomniano wcześniej. Mimo stosunkowo niskiej ceny oraz dużej swoistości i czułości, należy jednak pamiętać, że test ten nie umożliwia różnicowania, czy niedobór laktazy ma charakter wtórny czy pierwotny. Wyniki mogą być ponadto zafałszowane, jeśli pacjent np. przyjmuje lub przyjmował antybiotyki, a także jeśli jest palaczem (dym papierosowy zawiera wodór, który może zafałszowywać wyniki).

Inne badania diagnostyczne przeprowadzane w przypadku podejrzenia nietolerancji laktozy to: badanie pH stolca, doustne testy tolerancji laktozy, bezpośrednie badanie aktywności laktazy w biopsji błony śluzowej jelita cienkiego [15, 16].

W ciągu ostatnich lat dynamicznie rozwinięły się techniki biologii molekularnej stosowane w celu rozpoznawania chorób o podłożu genetycznym. W przypadku diagnostyki niedoborów laktazy są stosowane również testy genetyczne dostępne w coraz większej liczbie laboratoriów diagnostycznych.

Znanych jest kilkanaście polimorfizmów w rejonie promotorowym genu *LCT*, które warunkują tolerancję bądź nietolerancję laktozy w wieku dorosłym. W populacji polskiej najważniejsze są polimorfizmy w pozycji -13910 oraz -22018 genu *LCT*. Osoby z pierwotnym niedoborem laktazy charakteryzują się genotypem -13910CC oraz -22018GG. Allele odpowiedzialne za pierwotny niedobór laktazy są dziedziczone autosomalnie, recesywnie. Dlatego osoby

z genotypem -13910CT, -22018GA oraz -13910TT, -22018AA mają predyspozycje genetyczną do trawienia laktozy przez całe życie [17, 18].

Podobnie jak przy innych chorobach o podłożu genetycznym również w przypadku pierwotnego niedoboru laktazy badanie genetyczne, samo w sobie, nie pozwala na postawienie pełnej diagnozy. Pozwala jednak rozróżnić niedobór wtórny enzymu od pierwotnego oraz ocenić predyspozycję genetyczną u krewnych osób już zdiagnozowanych. Test genetyczny wnosi również wiele informacji do diagnostyki różnicowej zespołów chorobowych, których objawy są podobne do objawów nietolerancji laktozy. Pozwala na przykład odróżnić nietolerancję od alergii, co często się zdarza w przypadku mleka [10]. Sugerowano, aby test genetyczny był testem z wyboru podczas rozpoznania niedoborów laktazy. Ma on bardzo dużą pozytywną wartość predykcyjną (PPV). Wynik pozytywny w 97% pozwala stwierdzić pierwotną nietolerancję laktozy [19]. Zastosowanie testu genetycznego w pierwszej kolejności jest zasadne w przypadku wyniku wskazującego na pierwotny niedobór laktazy, pozwala bowiem oszczędzić pacjentowi obciążenia organizmu laktozą, nieuniknionego np. podczas zastosowania wodorowego testu oddechowego [10].

Uważa się, że w Polsce z powodu pierwotnego niedoboru laktazy problemy zdrowotne może mieć nawet 37% społeczeństwa [4]. Należy też pamiętać, że laktoza znajduje się nie tylko w mleku, ale również w pieczywie lub wyrobach mięsnych, do których jest dodawana w celu poprawy smaku, zapachu lub konsystencji. Jeśli weźmiemy pod uwagę ogromne rozpowszechnienie laktozy w produktach spożywczych oraz liczbę osób mających objawy po spożyciu laktozy, to problem jest istotny i jest on tematem wielu badań i dyskusji naukowych.

Organizm ludzki potrzebuje codziennej dawki wapnia, którego najlepszym źródłem jest mleko i produkty mleczne. Niestety, spożycie tych produktów przez osoby nietolerujące laktozy musi być ograniczone. Należy wtedy wybierać produkty mleczne bezlaktozowe lub o zmniejszonej zawartości laktozy (np. mleko bezlaktozowe, sery twarde). Dietę warto też wzbogacić o migdały, a jednocześnie unikać produktów zawierających kwas szczawowy, który utrudnia wchłanianie wapnia (np. szpinak, szczaw, rabarbar). Warto pamiętać, że bakterie obecne np. w jogurtach pomagają w prawidłowym trawieniu laktozy. Dostępne są też na rynku preparaty zawierające laktazę (przyjmowane podczas posiłku) oraz suplementy uzupełniające niedobory wapnia. Najistotniejsze jest jednak to, że osoby cierpiące na nietolerancję laktozy najczęściej nie muszą restrykcyjnie unikać laktozy, gdyż większość z nich może ją trawić, gdy jest przyjmowana w małych ilościach [20].

## Piśmiennictwo

- [1] National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, cytowane 28.07.2014, dostępne na stronie <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/chemical/alpha-lactose>.
- [2] **Pilson M.E.Q., Kelly A.L.:** Composition of the milk from *Zalophus californianus*, the California sea lion. *Science* 1962, 135.3498, 104–105.
- [3] **Kaczmarek M.:** Alergie i nietolerancje pokarmowe. Sanmedia, Warszawa 1993, 7–9.
- [4] **Książek J., Flatz G., Socha J., Flatz S., Bąk E.:** Występowanie objawów nietolerancji laktozy w świetle badań populacyjnych w Polsce. *Wiad. Lek.* 1985, 38, 181–187.
- [5] **Furnari M., Savarino E., Bruzzone L., Moscatelli A., Gemignani L., Giannini E.G., Zentilin P., Dulbecco P., Savarino V.:** Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012, 2, 157–163.
- [6] **Ingram C.J., Mulcare C.A., Itan Y., Thomas M.G., Swallow D.M.:** Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum. Genet.* 2009, 124, 6, 579–591.
- [7] **Savilahti E., Launiala K., Kuitunen P.:** Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch. Dis. Child* 1983, 58, 4, 246–252.
- [8] **Torniainen S., Freddara R., Routi T., Gijbsers C., Catassi C., Höglund P., Savilahti E., Järvelä I.:** Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol.* 2009, 9, 1, 8.
- [9] **Gudmand-Høyer E., Skovbjerg H.:** Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996, 31, S216, 111–121.
- [10] **Saavedra J.M., Perman J.A.:** Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Ann. Rev. Nutr.* 1989, 9, 1, 475–502.
- [11] **Curry A.:** The milk revolution. *Nature* 2013, 500.7460, 20–22.
- [12] **Campbell A.K., Matthews S.B.:** Lactose intolerance and the MATHS syndrome: what are the and how can I cope. Pembrokeshire. *Lancet* 2001, 356, 511.
- [13] **Matthews S.B., Campbell A.K.:** Neuromuscular symptoms associated with lactose intolerance. *Lancet* 2000, 356.9228, 510.
- [14] **Matthews S.B., Campbell A.K.:** Lactose intolerance in the young: a new perspective. *Welsh Paediatric. J.* 2004, 20, 56–66.
- [15] **Heyman M.B.:** Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006, 118.3, 1279–1286.
- [16] **Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K.:** Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad. Med. J.* 2005, 81.953, 167–173.
- [17] **Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Järvelä I.:** Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 2002, 30.2, 233–237.
- [18] **Mądry E., Fidler E., Walkowiak J.:** Lactose intolerance – current state of knowledge. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2010, 9, 343–350.
- [19] **Högenauer C., Hammer H.F., Mellitzer K., Renner W., Krejs G.J., Toplak H.:** Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 17.3, 371–376.
- [20] **McCray S.:** Lactose intolerance: considerations for the clinician. *Pract. Gastroenterol.* 2003, 27, 2, 21–42.

### Adres do korespondencji:

Paweł Zatwarnicki  
Euroimmun DNA  
ul. Widna 2a  
50-543 Wrocław  
tel.: 71 373 08 08, w. 106  
faks: 71 373 08 08, w. 102  
e-mail: p.zatwarnicki@gmail.com

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.08.2014 r.  
Po recenzji: 10.09.2014 r.  
Zaakceptowano do druku: 19.09.2014 r.

Received: 29.08.2014  
Revised: 10.09.2014  
Accepted: 19.09.2014