

Nietolerancja laktozy – współczesny stan wiedzy

Lactose intolerance – current state of knowledge

Diagnozy laboratoryjnej, aby mogli dotrzymać kroku postępowi nauki i wiedzy muszą ciągle doskonalić swoje umiejętności. W szeregu przypadków źródłem tej wiedzy może być „sieć”. Oczywiście bazując na podstawie wiedzy zdobytej w czasie studiów, klinicyści mają od początku dużą przewagę. Niemniej, diagnosta laboratoryjny powinien wiedzieć jak najczęściej o pacjentach i zgłaszanych przez nich objawach chorobowych. Tym razem poruszamy temat dotyczący nietolerancji laktozy, ponieważ świadomość jej występowania jest niska zarówno wśród lekarzy jak i pacjentów u których ona występuje. Dowodem tego są liczne zapytania na forach internetowych, gdzie pacjenci, których problem dotyczy jak i często, wręcz zdesperowane, mamy szukają „wiedzy” z powodu braku wyczerpujących informacji dotyczących choroby. Przykładem tego jest zapis „*Pytałam pediatrę i co się dowiedziałam?? Niestety niewiele... Kazała podawać lacidofil, enterol na kwaśne kupki, zyrtec w razie gdyby to była alergja, debridat i enzym laktazy!!! Na moje pytanie jak stwierdzić czy to nietolerancja, dowiedziałam się że zazwyczaj to mija z wiekiem i że enzym powinien się zacząć w końcu wytwarzać, a jakby to nie nastąpiło to można się poddać operacji, pobierają fragment jelita i badają czy laktaza się wytwarza*”. Zastanawia także przedstawiony po wizycie u pediatry zapis młodej mamy, której pediatra zalecił zaniechanie karmienia piersią, natomiast nie udzielił najprawdopodobniej wystarczających informacji odnośnie problemu, bo uczestniczka forum, która jest chyba świadomą matką szuka pomocy, nie przerywając karmienia pomimo poważnych objawów nietolerancji laktozy u niemowlęcia. Nie wspomniemy tu, że przy podejrzeniu nietolerancji laktozy u noworodków i niemowlaków należy skierować dziecko na diagnostykę w tym kierunku. Przeróżający jest też fakt, że nietolerancja laktozy mylna jest często z alergią na mleko. Dla przypomnienia, do uzyskania podstawowych danych możemy wykorzystać Wikipedię. Na stronie http://pl.wikipedia.org/wiki/Nietolerancja_laktozy nietolerancję laktozy przedstawiono jako zaburzenie trawienia, w którym organizm wytwarza za mało lub nie wytwarza wcale laktazy, enzymu niezbędnego do prawidłowego rozkładu laktozy (cukru obecnego w mleku i innych produktach nabiałowych). Dyskutować można z autorami tekstu Wikipedii, którzy użyli określenia „inne produkty nabiałowe”, albowiem na innej stronie encyklopedii znajdziemy informację, że nabiał to także jaja, a one nie powodują dolegliwości u osób z nietolerancją laktozy. Przedstawiona definicja nie do końca wydaje się

być prawdziwa. Pamiętać należy, że laktoza wykorzystywana jest szeroko w procesie produkcji przemysłowej, głównie artykułów spożywczych, nawet takich, które wydawać by się mogło, że mleka nie zawierają. Dodatek tego cukru podwyższa lepkość artykułu spożywczego, dzięki temu, przeżuwanemu towarzyszy przyjemne uczucie; podczas pieczenia laktoza powoduje brązowe zabarwienie, z tego też powodu stosowana jest jako dodatek przy produkcji np. pieczywa, frytek, krokietów. Laktozę w dużych ilościach stosuje się również w słodkach, aby zapobiec krystalizacji roztworów cukru; w procesie wytwarzania leków jako nośnik dla właściwej substancji czynnej; składników aromatycznych, substancji słodzących i polepszaczy smaku.

W artykule T. Hutyry i B. Iwańczak „Nietolerancja laktozy: patofizjologia, objawy kliniczne, rozpoznanie i leczenie” dostępnym na stronie <http://pml.strefa.pl/ePUBLI/152/14.pdf> przedstawiono definicję zaburzenia, według której nietolerancja laktozy oznacza wystąpienie klinicznych objawów dysproporcji między ilością spożytej laktozy a możliwością jej strawienia i wchłonięcia po spożyciu. Do zaburzeń wchłaniania laktozy dochodzi w wyniku zmniejszonego jej trawienia, ograniczenia powierzchni wchłaniania, mniejszego transportu przez błonę komórkową enterocyta oraz oddziaływania patologicznej flory bakteryjnej jelita. Niedobór laktozy jest jedną z podstawowych przyczyn nietolerancji.

Wyróżniamy 3 postaci kliniczne niedoboru hydrolazy laktozowo-floryzynowa (LCT), powszechnie nazywanej laktazą, odpowiadającej za hydrolizę laktozy do przyswajalnych monosacharydów, glukozy i galaktozy:

Wrodzony niedobór laktazy (alaktazja) to niezwykle rzadka, aczkolwiek groźna jednostka chorobowa uwarunkowana genetycznie wrodzonym defektem metabolicznym, który charakteryzuje się całkowitym i izolowanym niedoborem laktazy. Objawy kliniczne, w postaci biegunki z wodnistymi, kwaśnymi stolcami, pojawiają się u noworodka po pierwszym podaniu mleka matki lub modyfikowanego mleka zawierającego laktozę. Pacjenci z tym schorzeniem muszą stosować dietę bezlaktozową przez całe życie, ponieważ nie tolerują nawet niewielkich ilości pożywienia zawierającego laktozę. Brak stosownego rozpoznania i/lub postępowania terapeutycznego może prowadzić do zgonu.

Wtórny niedobór laktazy towarzyszy chorobom przebiegającym z uszkodzeniem szczytowej części kosmków jelitowych, gdzie umiejscowiona jest laktaza, najczęściej

w przebiegu ostrych zakażeń żołądkowo-jelitowych (infekcje rotawirusowe, bakterie enteroinwazyjne, robaczyce, infestacja *Giardia lamblia*), enteropatii oraz oddziaływania czynników jatrogennych (antybiotyki, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, chemioterapeutyki, alkohol, promieniowanie jonizujące). Ponadto wtórny niedobór laktazy spotykany jest w przebiegu niedożywienia, mukowiscydozy, choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatii cukrzycowej, rakowiaka i innych. Rozległa resekcja jelita powoduje zmniejszenie całkowitej puli aktywności laktazy i także może prowadzić do wystąpienia objawów nietolerancji. Zaburzona tolerancja laktozy ma jednak charakter odwracalny i ustępuje wraz z regeneracją śluzówki jelita. Leczenie wymaga eliminacji laktozy z diety (częściowej lub całkowitej) oraz usunięcia pierwotnej przyczyny wtórnego niedoboru laktazy. W nietolerancji wtórnej chorzy otrzymują produkty zastępcze, głównie na bazie soi.

Najczęściej występuje **pierwotny niedobór laktazy**, związany z hipolaktazją typu dorosłych (ATH). Charakteryzuje się postępującym z wiekiem zmniejszeniem aktywności laktazy, która w okresie wczesnego dzieciństwa jest prawidłowa. Proces ten zależy od uwarunkowań genetycznych oraz pochodzenia etnicznego pacjenta. O występowaniu ATH zasadniczo decyduje polimorfizm genu laktazy C/T-13910. Zanik aktywności laktazy występuje u osób z genotypem C/C13910, natomiast pozostałe warianty alleliczne są związane z jej zachowaniem. U większości ludzi aktywność laktazy ulega systematycznemu zmniejszaniu się od okresu wczesnego dzieciństwa przez wiek młodzieńczy aż do wieku dorosłego, w którym aktywność tego enzymu stanowi około 10% wartości oznaczanej w okresie niemowlęcym. Jest to sytuacja fizjologiczna, a predyspozycje do jej wystąpienia są dziedziczne w sposób autosomalny recesywny. Blisko 70% dorosłych wykazuje w pewnym stopniu nietolerancję laktozy. W Europie, w większości państw niedostateczna produkcja laktazy występuje u 5% ludzi rasy kaukaskiej i znacznie częściej wśród innych grup etnicznych. Ocenia się że w Polsce nietolerancja laktozy występuje u 1,5% niemowląt i dzieci oraz u 20-25% osób dorosłych. Dla porównania w Danii występuje u 6% społeczeństwa, Grecji - 38%, Niemczech - 15%, Anglii do 34%.

U osób z pierwotnym niedoborem laktazy typu dorosłych w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa, nie występują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. U osób rasy białej zmniejszenie stężenia laktazy może zaczynać się około 5. roku życia (u osób pochodzących z Europy Północnej rzadko przed 10. rokiem życia), natomiast u osób rasy czarnej i żółtej, czy Meksykanów pierwsze objawy żołądkowo-jelitowe związane z deficytem laktazy mogą pojawić się nawet przed 3. rokiem życia.

Właściwe odżywianie przy nietolerancji pierwotnej laktozy polega na zmniejszeniu spożywania lub całkowitej eliminacji z jadłospisu produktów zawierających laktozę. Niektórzy chorzy dobrze tolerują niewielkie ilości produktów mlecznych przy jednoczesnym zażywaniu tabletek z brakuującym enzy-

mem laktazą, a także produkty mleczne zawierające żywe kultury bakterii obniżające poziom laktozy takie jak maślan-ka, kwaśna śmietana, jogurty, czy sery pleśniowe.

Niezależnie od podłoża, charakter i nasilenie objawów nietolerancji laktozy zależy od wieku. U niemowląt podstawowym objawem jest biegunka osmotyczna z tendencją do odparzania pośladków, natomiast u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych dominują objawy dyskomfortu jelitowego: wzdęcia i bóle brzucha, uczucie pełności, przelewania, kruczenie, oddawanie nadmiernych ilości gazów. Objawy te mogą występować pojedynczo lub w różnych kombinacjach, zazwyczaj od pół godziny do dwunastu godzin po spożyciu posiłków mlecznych oraz innych produktów zawierających laktozę.

Rozpoznanie nietolerancji laktozy i hipolaktazji ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyniku wykonanego testu. Metody diagnostyczne nietolerancji laktozy można podzielić na bezpośrednie i pośrednie. Do metod bezpośrednich zalicza się pomiar aktywności laktazy w biopsji jelita cienkiego. Wśród metod pośrednich wyróżnić można wodorowy test oddechowy (WTO), test doustnego obciążenia laktozą, próbę eliminacyjną, ocenę pH stolca i badanie molekularne polimorfizmu genu laktazy. Ze względu na wysoką czułość i swoistość oraz stosunkową łatwość wykonania, obecnie za złoty standard w diagnostyce nietolerancji laktozy uznaje się wodorowy test oddechowy, niemniej jednak przy interpretacji jego wyników należy pamiętać o czynnikach interferujących. Do czynników powodujących fałszywie ujemne wyniki WTO należą: stosowanie antybiotyków, obecność bakterii jelitowych niemających właściwości fermentacyjnych (u 2-9% osób), ostra biegunka, opóźnione opróżnianie żołądka, natomiast fałszywie dodatnie: przerost bakteryjny w jelicie cienkim i palenie tytoniu (dym zawiera H₂).

Test molekularny oceniający polimorfizm C/T-13910 genu LCT, to wiarygodna metoda potwierdzająca lub wykluczająca hipolaktazją typu dorosłych (ATH), ale z pewnością nie znajdująca zastosowania do oceny tolerancji bądź zaburzeń trawienia i wchłaniania laktozy. Test jest pomocny w:

- diagnostyce przewlekłych lub nawracających biegunek lub wzdęć i bólów brzucha;
- diagnostyce różnicowej różnych postaci zaburzeń metabolizmu laktozy (wrodzona lub nabyta nietolerancja laktozy), zespołu złego wchłaniania, zwłaszcza przy podejrzeniu alergii na białko krwi lub zbożowe, wrzodziejącego zapalenia jelit, zespołu drażliwego jelita, nietolerancji innych cukrów (np. fruktozy);
- diagnostyce przypadków osteoporozy;
- badania rodzinne: wykrycie mutacji genu *LCT* u krewnego w rodzinach z nawracającą biegunką, zespołem złego wchłaniania lub osteoporozą.

Na stronach http://www.zdrowiejelit.pl/index2.php?menu=schorzenia&podm=nietolerancja_laktozy oraz <http://www.esculap.pl/danone/17/pdf/01.pdf> znajdziemy zalecane po-

stępowanie żywieniowe u pacjentów z nietolerancją laktozy. Niestety nie można polecać strony [http://www.news-medical.net/health/Lactose-Intolerance-Problems-\(Polish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Lactose-Intolerance-Problems-(Polish).aspx) ponieważ tłumaczenie anglojęzycznego tekstu jest niezrozumiałe i momentami wręcz zabawne.

Informacje dotyczące patofizjologii, klinicznych objawów nietolerancji laktozy znajdziemy dodatkowo w artykule MCE Lomer i wsp. "Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities" (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x/pdf>) a także w artykule E. Mądry i wsp. Lactose intolerance – current state of knowledge (http://www.food.actapol.net/pub/8_3_2010.pdf). Z kolei na stronie http://www.mp.pl/artykuly/index.php?a-id=31092&_tc=8C947E7693D244BCEAD36001B65466B6 możemy zapoznać się z opracowanym przez P. Sawica aktualnym (2006) stanowiskiem Amerykańskiej Akademii Pediatrii dotyczącym nietolerancji laktozy u niemowląt, dzieci i młodzieży.

Interesujący opis przypadku przedstawili SB. Matthews i wsp. w pracy "Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem" (<http://pmj.bmj.com/content/81/953/167.long>). Opis dotyczy 53 letniej chorej z zespołem jelita nadwrażliwego, 10 letnim przebiegiem astmy, egzemą, zapaleniem zatok, bólami stawów i kości oraz zaburzeniem koncentracji. Pacjentka została wpisana na listę oczekujących na zabieg protezowania kolana. W wywiadzie podawała częste biegunki i bóle brzucha, przyjmowanie licznych leków. Z powodu objawów chora została poddana badaniu na ocenę stężenia wodoru w powietrzu wydychanym po obciążeniu 50 g laktozy. Uzyskane wartości pozwoliły stwierdzić nietolerancję laktozy. Ponadto po wykonaniu testu chora zgłaszała nasilenie objawów, takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, bóle głowy, światłowstręt, uczucie kołatania serca, bóle stawów i kości, uczucie pragnienia i bóle mięśniowe. Dolegliwości utrzymywały się przez trzy dni od obciążenia laktozą. Po ustaleniu rozpoznania pacjentce zalecono wyeliminowanie z diety laktozy w każdej postaci. Po upływie miesiąca chora opisywała swoją skórę jako „cudowną” zaś astma i zapalenie zatok ustąpiły, została wykreślona także z listy oczekujących na operację stawu kolanowego. We wnioskach autorzy podkreślają, że dobra diagnostyka u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego, przewlekłym zmęczeniem czy zapaleniami stawów może ograniczyć liczbę wizyt u lekarza oraz zmniejszyć koszty systemu ochrony zdrowia.

Odmienny problem powiązany z nietolerancją laktozy podnoszą autorzy BM. Obermayer-Pietsch i wsp. w artykule „Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures” (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1359/jbmr.0301207/pdf>). Zaznaczają oni zdecydowany związek pomiędzy obniżeniem gęstości kości i częstością złamań bioder u kobiet w wieku pomenopauzalnym a nietolerancją laktozy, powodowaną polimorfizmem genu LCT_(T/C13910). Dodatkowo, obserwowane stężenie wapnia u tych kobiet było niższe aniżeli u reszty

populacji. Jak wykazały inne badania, osoby wykazujące nietolerancję mleka i jego przetworów, wykazują niedobory wapniowe, mimo że spożywają znaczne jego ilości. Ich organizm z powodu nietolerancji nie potrafi zaabsorbować wapnia zawartego w produktach mlecznych.

Autorzy we wnioskach podkreślają znaczenie prostego badania genetycznego w ocenie ryzyka złamań.

Wydaje się, że problem jest rzeczywiście poważny a nie do końca poważnie traktowany. Często słyszy się, że picie mleka może być wręcz zbawienne. Zachęca się dzieci i dorosłych, aby pili mleko, co ma dostarczyć organizmowi wapnia dla zębów i kości. Jak mają czuć się młodzi ludzie, którzy chcą „być wielcy” jak ich idole jednak po wypisu mleka pojawiają się u nich nieprzyjemne dolegliwości. Również dorośli, z objawami ATH, którzy sami próbują dobrać sobie dietę, często pozostają bez właściwego rozpoznania, ponieważ objawy nietolerancji laktozy utożsamiane są niekiedy z zespołem jelita nadwrażliwego. Rola wywiadu i badania lekarskiego jest znacząca, ale rola medycznej diagnostyki laboratoryjnej pozostaje znacznie większa. Aby jednak to docenić koniecznie należy ją poznać.

Urszula Rychlik

*Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii Oddział w Krakowie
z5rychli@cyfronet.pl*

Andrzej Marszałek

*Synevo Polska Sp. z o.o., Warszawa
andrzej.marszalek@synevo.pl*