

Laktózová intolerance – praktický přístup

MUDr. Kateřina Bajerová, Ph.D.

Pediatrická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Klinika interní geriatrická a praktického lékařství, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

TriannyMed, s.r.o., Brno

Schopnost trávit laktózu je zásadní v kojeneckém věku, kdy je mléko dominantní složkou stravy. U novorozence je aktivita laktázy závislá na gestačním stáří a vzácně je ovlivněna vrozeným deficitem laktázy. Fyziologicky klesá aktivita střevní laktázy v důsledku přirozeného vývoje (laktázová non-perzistence) nebo v důsledku onemocnění střeva (celiakie, Crohnova nemoc atd.). Laktózová intolerance způsobuje kromě průjmu, bolestí břicha a meteorismu i další systémové příznaky. Léčba spočívá v dietě s omezením příjmu laktózy.

Klíčová slova: laktózová intolerance, LCT gen, laktázová non-perzistence, bezlaktózová dieta.

Lactose intolerance – the practical approach

The ability to digest lactose is an important condition in infant's life, while being fed by breastmilk or formula. In new-born this intestinal function depends on gestational age or can be rarely affected by inborn lactase deficiency. Lactase activity may decrease during following periods by physiologic development (lactase non-persistence) or by gastrointestinal diseases (celiac disease, Crohn's). Lactose intolerance causes often diarrhoea, abdominal pain, meteorism, sometimes can be accompanied by complex symptoms. The treatment of lactose intolerance concerns of low lactose diet.

Key words: lactose intolerance, LCT gene, lactase non-persistence, lactose-free diet.

Úvod

Laktóza (mléčný cukr) je disacharid vzniklý spojením glukózy a galaktózy β -1-4 glykosidickou vazbou. V mateřském mléce je přítomno 6,8–7,2 g laktózy ve 100 g mléka. Kravské a kozi mléko obsahují 4,3–4,6 g laktózy ve 100 g mléka. Po ukončení kojení zůstávají mléko a mléčné výrobky nedílnou součástí stravy. Schopnost štěpit laktózu v tenkém střevě představuje pozitivní faktor v životě jedince. Neschopnost vede k příznakům laktózové intolerance.

Laktáza (beta-D-galaktosidáza) je enzym přítomný v kartáčovém lemu zralých enterocytů duodena a jejunu. Laktáza za přítomnosti vody rozštěpí laktózu na glukózu a galaktózu, které je organismus schopen z lumen střeva vstřebat. Přítomnost glukózy a galaktózy v trávenině má vliv na absorpci vápníku, magnézia,

železa a zinku. Galaktóza se podílí na vývoji CNS, specificky na tvorbě mozkových galaktolipidů, na inter- a intracelulární interakci. Jako součást galaktoproteinů má vliv na mikrobiální adhezi. Nerozštěpená laktóza má bifidogenní efekt v tlustém střevě. Laktáza je tvořena v enterocyту jako pre-pro-enzym, který je postupně upraven do aktivní formy enzymu, který je ukotven na membráně enterocyту a jeho vazebné místo pro laktózu se nachází ve střevním lumen. Míra aktivity laktázy ve střevě je závislá na věku jedince, na jeho genetické výbavě a na přítomnosti onemocnění, která mohou postihnout tenké střevo. Maximum aktivity, resp. genetické exprese, nacházíme u zralých novorozenců a v kojeneckém věku. Průměrná aktivita v duodenu odpovídá 40 % aktivity v jejunu (1).

Laktáza je kódována LCT genem na dlouhém raménku (q) 2. chromozomu v pozici 21. Exprese genu je regulována introny MCM6 genu na 2. chromozomu, jenž ovlivňuje transkripci promotoru LCT genu.

Klinické projevy intolerance

Klinické příznaky provázející laktózovou intoleranci pramení z přítomnosti nerozštěpeného disacharidu v aborální části zažívacího traktu (GIT). Osmotický tlak zvyšuje zadržení vody v lumen střeva a následně je laktóza fermentována střevními bakteriemi za vzniku plynů (vodíku, oxidu uhličitého, metanu) a mastných kyselin s krátkým řetězcem. Pacienti trpí nadýmáním, flatulencí, zrychleným průchodem tráveniny GIT, bývá slyšitelná peristaltika. Symptomy mohou být

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Kateřina Bajerová, Ph.D., Bajerova.Katerina@fnbrno.cz

Pediatrická klinika FN a MU Brno

Jihlavská 20, 662 01 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2018; 19(3): 139–141

Článek přijat redakcí: 5. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2018

provázeny kyselými vodnatými stolicemi. Dalšími potížemi jsou říhání, pocit časné plnosti, pyróza, nezřídka jsou uváděny bolesti hlavy, svalů i celková únava. Nebývá přítomna ztráta váhy. Intenzita a spektrum příznaků jsou individuální. Obecně se symptomy objevují po jednorázovém požití většího množství laktózy (nad cca 18 g u dospělých) a při poklesu aktivity laktázy na polovinu. Jsou zároveň závislé na složení stravy. Časový interval od ingesce laktóзовého bolusu do objevení příznaků se pohybuje od 30 min do 2 h (2).

Klasifikace laktóзовé intolerance

1. Primární laktázový deficit

Je nejčastějším typem intolerance laktózy a bývá označován také jako adultní laktóзовá intolerance. Způsoben je down-regulací laktázové aktivity na transkripční úrovni. V evropské populaci je nejčastější příčinou non-peristence laktázové aktivity přítomnost C/C nukleotidů na pozici 13910 LCT genu. Tento typ genetické informace je označován za tzv. wild type (přirozený typ) (3). Ke snížení exprese LCT genu dochází od 2. roku věku jedince a může gradovat s věkem, klinický korelát bývá vyjádřen do 12. roku věku. Výskyt adultního typu laktóзовé intolerance v populaci je závislý na etniku a je dán evolučními tlaky dané složením potravy. V komunitách s vysokou konzumací čerstvého mléka došlo pravděpodobně vlivem selekčního tlaku ke vzniku mutací umožňujících expresi laktázy ve střevním epitelu i v pozdějším věku (4). V africké, asijské a jihoamerické populaci dosahuje non-peristence laktázové aktivity v populaci 75–90 %. V Evropě je patrný severo-jihní gradient s nízkým výskytem v severovýchodních zemích a s maximem na jihu Evropy. Míra non-peristence laktázové aktivity v české populaci není přesně známa, pravděpodobně bude obdobná okolním zemím, kde je uváděna kolem 40 % (5).

Na rozdíl od laktóзовé intolerance, laktázová peristence je stav, kdy je laktáza exprimována i v pozdějším věku jedince. Za těchto okolností se na pozici 13910 LCT genu v evropské populaci nachází nukleotidy C/T nebo T/T. Přítomnost alely T představuje autozomálně dominantní typ dědičnosti. Jsou známy i jiné typy polymorfismů zodpovědné za laktázovou peristenci (6).

2. Sekundární laktóзовá intolerance

První příčinou tohoto typu intolerance je poškození střevního epitelu např. při akutních enteritidách nebo při chronických onemocněních (neléčená celiakie, Crohnova nemoc apod.). Stav je považován za přechodný. Po odeznění onemocnění resp. se zhojením střeva příznaky intolerance laktózy vymizí. Úprava stavu nemusí být patrná v případě, že pacient s malabsorpčním syndromem zároveň trpí i laktóзовou intolerancí adultního typu (7, 8). Další příčinou sekundární laktóзовé intolerance jsou stavy po resekci duodena či orálního jejunu, při nichž došlo ke zmenšení resorpční plochy. V závislosti na věku pacienta a intenzitě jeho růstu může k částečné úpravě dojít v rámci adaptace střeva.

3. Vývojově vázaný deficit laktázy

Představuje nedostatečnou aktivitu laktázy ve střevě předčasně narozených novorozenců, danou nezralostí GIT. S vývojem v čase se spontánně upraví.

4. Vrozená laktóзовá intolerance

Jde o raritní autozomálně recesivní onemocnění, při němž se mutace nachází v LCT genu. Dosud bylo popsáno několik různých mutací (9). Vodnaté kyselé průjmy provázené rozvratem vnitřního prostředí nastupují do cca 14 dnů po narození a jsou vázány na podání mléka s obsahem laktózy. Stav je provázen zvýšeným rizikem úmrtí. Incidence onemocnění je uváděna 1 : 60 000. Familiární výskyt byl popsán ve finské populaci (10). Neschopnost trávit laktózu je celoživotní, avšak prognóza je při včasné diagnóze příznivá.

Diagnostika

Přichází-li k lékaři pacient s výše vyjmenovanými klinickými symptomy, je třeba anamnestickými dotazy cílit na možnou přítomnost laktóзовé intolerance. Rodinná data nezřídka demaskují větší počet laktóзовých intolerantů v rodině. Co může být zavádějící, je fakt, že laická populace často zaměňuje laktóзовou intoleranci za alergii na bílkovinu kravského mléka. Typický je časový interval nástupu příznaků po požití potravy s laktózou. Také je třeba mít na paměti, že laktóza je obsažena ve značném počtu léčiv. Diferenciálně diagnosticky

je třeba pomýšlet na nosologické jednotky jako jsou dráždivý tračník, glutenová enteropatie, nespecifický střevní zánět, SIBO (bakteriální přerůstání v tenkém střevě), alergii na bílkovinu kravského mléka.

Na principu zátěže laktózou a následném vzestupu koncentrace vodíku ve vydechaném vzduchu v důsledku zpracování disacharidu střevní mikroflórou při nízké aktivitě laktázy je postaven H_2 dechový test. Nalačno je změřena bazální koncentrace H_2 ve vydechaném vzduchu, následně je pacientovi podáno 2 g laktózy na kg tělesné váhy (max. 50 g) v tekutém bolusu a opakovanými měřeními obsahu H_2 v dechu stanoveno, zda jde o laktóзовou intoleranci. Nutné je přístrojové vybavení. Nevýhodou představuje dlouhé trvání testu (cca 2 h), potřeba lačnění v jeho průběhu a spolupráce pacienta. Zkreslen může být antibiotickou léčbou. Efektivní je v případě primární i sekundární laktóзовé intolerance (11).

Kyselé pH stolice je indikátorem možné laktóзовé intolerance a zjištění pH stolice představuje rychlý snadno proveditelný test. Ze stolice lze laboratorně stanovit i množství nestrávené laktózy, resp. přítomnost redukcí látek.

Do kategorie invazivních testů patří histochemické vyšetření laktázové aktivity ve vzorku střevní sliznice odebrané biopsií. K získání vzorku je nutné endoskopické vyšetření, které u malých dětí bývá prováděno v krátkodobé anestezii.

Genetické testování je běžně dostupné pro diagnostiku adultního typu laktóзовé intolerance. Spočívá v detekci 2 sekvenčních variant asociovaných se sníženou aktivitou laktázy: C/T-13910 a G/A-22018 lokalizovaných v intronech 9 a 13 MCM6 genu. Vyšetření se provádí jak ze stěrů z bukalní sliznice, tak z krve (12). Genetickým testem nelze predikovat přítomnost klinických symptomů laktóзовé intolerance (13).

Klinicky lze laktóзовou intoleranci diagnostikovat použitím eliminačně expozičního testu. Tento postup je efektivní zejména v případě primárního laktázového deficitu. Pro verifikaci je možné postup doplnit o genetické testování adultní hypolaktázie.

Zátěžový test s podáním laktózy per os a následným opakovaným sledováním hladiny glukózy v krvi již prakticky ztratil klinický význam.

Možnosti terapie

Volba terapie intolerance závisí na jejím typu, resp. věku pacienta. Intolerance nedonošených vymizí s vyvrácením enterocyty v průběhu ontogeneze. Naopak je žádoucí laktózu ve stravě ponechat z důvodů jejich biologických funkcí.

Vrozená laktózová intolerance naopak vyžaduje eliminaci laktózy ze stravy ihned, neboť její přítomnost v dietě znamená ohrožení homeostázy a životních funkcí. Bezlaktózové mléko představuje jediný možný způsob výživy (10).

Adultní i sekundární typ laktózové intolerance jsou řešitelné vyloučením laktózy ze stravy. Tolerance zbytkového množství laktózy je individuální, obecně se uvádí absence klinických příznaků u dospělých po požití 12 g laktózy (odpovídá 1 sklenici nativního kravského mléka). Základním kamenem diety jsou bezlaktózové mléko a mléčné výrobky, které jsou při současné nabídce trhu běžně dostupné. Lze konzumovat bezlaktózové mléko (obsah laktózy 0,01 g/100 ml), bezlaktózové jogurty (běžný

jogurt po zkvašení mléčnou kulturou může obsahovat až 40 % nefermentované laktózy), smetanu, tvaroh atd. Není žádoucí dodržovat bezmléčnou dietu kvůli riziku nedostatečného příjmu vápníku ve stravě (14). V rámci dietních opatření nesmí dojít k restrikci příjmu vápníku a D vitamínu (15). U sekundární laktózové intolerance je nezbytné léčit základní onemocnění.

Další možností terapie primární laktózové intolerance je použití laktázové substituce v kapkách či tabletách. Laktáza v tabletách je volně dostupný potravinový doplněk, jenž obsahuje 3000–9000 laktázových jednotek. Doporučená doba podání je těsně před či v průběhu konzumace potravin obsahujících laktózu. Druhou variantou jsou laktázové kapky, které se používají k úpravě mléka či mléčného výrobku ideálně 24 h před jeho konzumací. Degradace laktózy proběhne již před požitím. Problematické může být stanovení klinicky efektivní dávky laktázy (16, 17).

V literatuře se objevují práce, které naznačují možné zlepšení tolerance laktózy ovlivněním střevní mikroflóry. Jako pravděpodobně

se jeví ovlivnění střevního mikrobiomu přítomností laktózy ve stravě. Mléčný cukr umožní pomnožení bakterií s laktázovou aktivitou (bifidobakterií), a tím dojde ke zmírnění klinických příznaků (18).

Závěr

Vrozený deficit laktázy i primární deficit laktázy jsou geneticky determinované jednotky. Nejčastější formou laktázové intolerance je laktázová insuficience adultního typu. Klinické známky intolerance jsou závislé na věku, množství laktózy ve stravě a složení střevního mikrobiomu. Zásadní je při diagnostice laktázové intolerance odlišit formu primární od sekundární, která může být vázána na závažnější nosologické jednotky, jako je celiakie či Crohnova choroba. Vrozený deficit laktázy je typický časným nástupem symptomů a hrozícím metabolickým rozvrtem s rizikem úmrtí. Jde o raritní onemocnění. Řešením klinických obtíží plynoucích z intolerance laktózy není strava bezmléčná, ale bezlaktózová.

LITERATURA

1. Lagman JM, Rowland R. Activity of duodenal disaccharidases in relation to normal and abnormal mucosal morphology. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 537–540.
2. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 93–103.
3. Räsänen H, Kuokkanen M, Kolho KL, Lindahl H, Enattah NS, Savilahti E. Transcriptional down regulation of the lactase (LCT) gene during childhood. *Gut*. 2005; 54: 1660–1661.
4. Séguire L, Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2017; 18: 297–319.
5. Nagy D et al. Prevalence of Adult-Type Hypolactasia as Diagnosed with Genetic and Lactose Hydrogen Breath Tests in Hungarians. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009; 63: 909–912.
6. Raz M et al. Frequency of LCT-13910C/T and LCT-22018G/A Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Adult-Type Hypolactasia/Lactase Persistence among Israelis of Different Ethnic Groups. *Gene* 2013; 513: 67–70.
7. Kuchay RAH et al. Lactase Genetic Polymorphisms and Coeliac Disease in Children. *Annals of Human Biology* 2015; 42:101–104.
8. Pawłowska K, Umlawska W, Iwańczak B. Prevalence of Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Pediatric Patients with Selected Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Sep–Oct; 24(5): 863–871.
9. Diekmann I, Pfeiffer K, Naim HY. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterology* 2015; 15:36.
10. Savilahti, Launiala, a Kuitunen. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Archives of Disease in Childhood*, 1983; 58, 246–252.
11. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose intolerance and the role of the lactose breath test. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1726–1728.
12. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Carrilho FJ. Single nucleotide polymorphism C/T-13910, located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. *Clin Biochem*. 2008; 41: 628–630.
13. Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, 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: 371–376.
14. Shaikat A, Levitt MD, Taylor BC et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 797–803.
15. Alharbi O, El-Sohemy A. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype Is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. *The Journal of Nutrition* 2017; 147:1063–1069.
16. Lin MY, Dipalma JA, Martini MC, Gross CJ, Harlander SK, Saviano DA. Comparative effects of exogenous lactase (beta-galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(11): 2022–2027.
17. Ibba I, Gilli A, Boi MF, Usai P. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 680196.
18. Szilagyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients* 2015; 7(8): 6751–6779.