

## INTOLERANCIJA LAKTOZE KOD DECE I ODRASLIH

Momčilo Pavlović<sup>1</sup>, Nedeljko Radlović<sup>2</sup>, Karolina Berenji<sup>3</sup>, Bogdan Arsić<sup>4</sup>, Željko Rokvić<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Specijalistička pedijatrijska ordinacija „Dr Pavlović“, Subotica

<sup>2</sup>Univerzitetska dečja klinika, Beograd

<sup>3</sup>Zavod za javno zdravlje, Subotica

<sup>4</sup>Opšta bolnica, Subotica

## LACTOSE INTOLERANCE IN CHILDREN AND ADULTS

Momcilo Pavlovic<sup>1</sup>, Nedeljko Radlovic<sup>2</sup>, Karolina Berenji<sup>3</sup>, Bogdan Arsic<sup>4</sup>, Zeljko Rokvic<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Children's Ambulatory Care Center "dr Pavlovic", Subotica, Serbia

<sup>2</sup>University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Institute of Public Health, Subotica, Serbia

<sup>4</sup>General Hospital, Subotica, Serbia

### SAŽETAK

Laktoza je disaharidaza koja se nalazi u mleku i mlečnim proizvodima. Deca i odrasli sa intolerancijom laktoze nisu u mogućnosti da tolerišu značajniju količinu laktoze usled nedostatka enzima laktaze. Intolerancija laktoze se može ispoljiti u tri oblika: primarni oblik intolerancije, sekundarni i adultni oblik. Upotreba mleka u ishrani kod takvih osoba može dovesti do tegoba koje se ogledaju u pojavi iritabilnog kolona. Kod osoba sa intolerancijom laktoze u simptomatologiji dominiraju kolike, čujna peristaltika, pojačana flatulencija i meteoritam. Za dijagnostikovanje poremećaja koriste se detaljna anamneza, dijagnostička eliminacija laktoze iz ishrane, laktoza tolerans test, vodonik izdisajni test i gensko ispitivanje. U nedostatku odgovarajućih testova, kod pacijenata sa sumnjom na primarni adultni tip hipolaktazije, mogao bi se primeniti dijagnostički pristup kao kod sumnje na postojanje nutritivne alergije. Osnovu terapije čini dijeta sa restrikcijom laktoze uz potrebu fermentisanih mlečnih proizvoda. U slučaju eliminacije mleka i mlečnih proizvoda, pogotovo kod dece, treba obezbediti adekvatnu suplementaciju sa D vitaminom i kalcijumom.

**Ključne reči:** intolerancija laktoze, test tolerancije na laktozu, sindrom iritabilnog kolona, odrasli, dete

### UVOD

Osnovni disaharidi u jelovniku čoveka jesu saharoza i laktoza. Laktoza je disaharid koji se nalazi u mleku svih sisara i sastavljen je iz molekula glukoze i galaktoze, povezanih beta-1,4 glikozidnom vezom. Iz tog razloga, prema hemijskoj terminologiji, naziva se i 1-beta-galaktozido-4-alfa-glukozom (1). Koncentracija laktoze u humanom mleku kreće se od 60 do 70 g/L, a u kravljem od 46 do 47 g/L laktoze. Laktoza je osnovni ugljeni hidrat u ishrani odojčeta. U daljem uzrastu gubi taj značaj, ali i dalje ostaje važan sastojak jelovnika deteta (2). Zrela laktaza-florizin hidrolaza (LPH) jeste disaharidaza, koja se nalazi na četkastoj prevlaci luminalne strane crevnog epitela. Njena aktivnost je najveća u jejunumu, a znatno niža u duodenumu i ileumu. Optimalan pH za njeno

### ABSTRACT

Lactose is a disaccharide found in milk and dairy products. Children and adults with lactose intolerance are unable to tolerate significant amounts of lactose because of an inadequate amount of the enzyme lactase. The condition occurs in three main types: primary, secondary, and primary adult-type hypolactasia. The use of milk in the diet of these individuals may lead to appearance of the irritable bowel syndrome. In persons with lactose intolerance symptoms include diarrhoea, dominated by abdominal colic, loud peristaltic sounds, increased flatulence and meteorism. A diagnosis of lactose intolerance can usually be made with a careful history, elimination of lactose from the diet, lactose tolerance test, hydrogen breath test and genetic testing. In the absence of appropriate tests in patients with suspected primary adult-type hypolactasia, diagnosis can be made as in patients with food allergy. Treatment is based on the restriction of lactose intake with the use of fermented milk products. However, especially for children, if milk and dairy products are eliminated from the diet, it is important to ensure D vitamin and calcium supplementation.

**Key words:** lactose intolerance; lactose tolerance test; irritable bowel syndrome; adult; child

dejstvo je između 5,5 i 6,0 (3). LPH ima dve enzimске aktivnosti: laktazu ( $\beta$ -d-Galaktozid galaktohidrolazu) i florizin hidrolazu (glikosil-N-acil-sfinozin glikohidrolazu). Laktaza je odgovorna za hidrolizu mlečnog šećera laktoze na glukozu i galaktozu, dok je florizin hidrolaza odgovorna za hidrolizu aril i alkil  $\beta$ -glikozida u florizin i  $\beta$ -glikozilceramide (koji su zastupljeni u ishrani većine kičmenjaka). Galaktoza se apsorbuje na identičan način kao i glukozu, tj. aktivnim kotransportom s jonima natrijuma. Galaktoza se nešto efikasnije apsorbuje od glukoze. Nakon apsorpcije, 94% galaktoze u sklopu Leirovog puta biosinteze u jetri prelazi u glukozu, dok se ostatak galaktoze metaboliše u eritrocitima ili izbacuje urinom (1,4). Laktazna aktivnost raste tokom zadnje trećine intrauterinog razvoja i kod svih sisara održava

visok nivo sve do odbijanja od dojke. S prekidom dojenja laktazna aktivnost pada na adultni nivo, koji odgovara 1/10 aktivnosti u dojenačkom periodu i nezavisna je od indukcije supstratom (5). Fluktuacija laktazne aktivnosti kod obojenog dela čovečanstva najvećim delom se ponaša po animalnom modelu. Međutim, kod bele populacije situacija je obrnuta, te se laktazna aktivnost u optimalnom obimu održava doživotno (6).

Aktivnost laktaze je genski determinisana. Gen za laktazu je lokalizovan na dugom kraku drugog hromozoma (2q21), i sastoji se iz 17 eksona (7). Nakon prirodno programiranog perioda dojenja, koje zavisi od vrste sisara, pod uticajem MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) gena dolazi do pada njene aktivnosti. Polimorfizam LCT-13910 C/T, koji se nalazi na 13. intronu MCM6 odgovoran je za perzistenciju/neperzistenciju laktazne aktivnosti. Reč je o jednostavnoj zameni citozin/timin (C/T) na poziciji LCT-13910. Alel C (citozin) povezan je sa niskom, a alel T (timin) sa visokom aktivnošću laktaze u odrasloj dobi. Tako su CC homozigoti intolerantni na laktozu, dok TT homozigoti i CT heterozigoti laktoza tolerantni (8,9).

## PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM INTOLERANCIJE LAKTOZE

Od davnina je poznato da konzumiranje mleka prouzrokuje loše stolice i druge digestivne tegobe, što su uočili Hipokrat, kao i Galen pre više od 2.000 godina. Sredinom prošlog veka je otkriveno da mlečni šećer (laktoza) izaziva dijareju kod pasa. Patofiziološki mehanizam ovog poremećaja kod životinja objasnili su 1903. godine Reman i Nagan (10). Tačan mehanizam intolerancije kod ljudi objašnjen je oko 50 godina kasnije (11).

Metabolizam laktoze u intestinumu ne zavisi samo od aktivnosti laktaze tankog creva, količine unete laktoze, brzine pražnjenja želuca i crevne peristaltike, već i od sposobnosti intestinalne mikroflore da fermentuje laktozu, kao i odgovora kolona na osmotsko opterećenje koje pri tome nastaje. Nehidrolizovana laktoza ostaje neapsorbovana u tankom crevu i na nivou kolona uzrokuje osmotsku dijareju. Povećan volumen sadržaja u tankom crevu stimuliše njegovu peristaltiku i na taj način ubrzava tranzit crevnog sadržaja. Ovako nehidrolizovana laktoza dospeva u kolon gde je bakterijska mikroflora fermentizuje (12,13).

Ova aktivnost se među pojedinim bakterijama i četvorostruko razlikuje. Sastav mikroflore svake osobe je relativno stabilan, ali su prisutne značajne individualne razlike zbog čega je učinak kompenzacije različit. Prekomerni rast bakterija tankog creva (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO) od 105 organizama/mL

može dovesti do nadimanja, flatulencije i dijareje, simptoma sličnih onim koji se javljaju u intoleranciji laktoze (14). Džao i sar. nalaze da se kod hipolaktaznih pacijenata sa SIBO češće javljaju simptomi iritabilnog kolona u odnosu na hipolaktazne pacijente sa normalnom kolonizacijom (15). Smatra se da među laktoza malabsorbensima osobe koje pokazuju bolju toleranciju laktoze imaju veću gustinu kolonizacije anaerobima značajnim za fermentaciju laktoze, kao što su *Bacteroides* (16). Enzimski aktivnost mikroflore u velikom obimu zavisi od pH vrednosti u kolonu. U kolonu se razlaganjem laktoze stvaraju isparljivi gasovi i kratkolančane masne kiseline koje snižavaju pH kolona. *In vitro* se dobijaju sledeće masne kiseline: sirćetna, butirna, propionska, sukcinilna, laktična i mravlja kiselina. Butirna kiselina ima značajnu ulogu u ishrani mukoze kolona s obzirom na to da kolonociti podmiruju 70–80% svojih energetskih potreba preko masnih kiselina kratkog lanca tipa n-butirata, koje u lumen kolona izlučuju anaerobne bakterije. Gasovi koji se stvaraju bakterijskom aktivnošću su ugljen-dioksid, kiseonik i metan. Ovi procesi se odigravaju u kolonu, ali se ne može deciderano tvrditi da oni ne započinju i u završnom delu ileuma. Gas se iz intestinuma odstranjuje difuzijom iz creva u krvotok i sledstvenim odstranjivanjem preko pluća, flatulencijom i bakterijskim katabolizmom u kolonu (17,18).

Klinički simptomi u svim oblicima intolerancije slični su, mada postoje i izvesne razlike. Hipolaktazija sama po sebi ne daje tegobe, osim ukoliko se ne unese laktoza čija količina prevazilazi digestibilni kapacitet laktaze i kompenzatorne mehanizme. Dijarealni poremećaj je dominantan znak nepodnošenja laktoze. Pored dijareje, javljaju se i bolovi u truhu, meteorizam, čujna peristaltika i flatulencija. Stolica su tečne ili kašaste, kisele, penušave, izlaze sa praskom (19). Kod manje dece se javljaju povraćanje i perianalni ojed, a u najranijem uzrastu i hipoglikemija. Poremećaju glikoregulacije su naročito sklona odojčad i deca sa malnutricijom usled nedovoljnih rezervi glikogena i ograničene glikoneogeneze. Nakon eliminacije laktoze iz ishrane deteta dijareja prestaje, a rast i razvoj dece se normalizuju (20).

Osim uobičajenih, postoje i ređi oblici ispoljavanja intolerancije laktoze. Neke osobe umesto dijareje imaju konstipaciju, koja nastaje zbog usporenog tranzita kroz creva uzrokovanog produkcijom metana (21). Kod nekih pacijenata se pojavljuju i ekstraintestinalni simptomi kao što su glavobolja, vrtoglavica, poremećaj pamćenja, pospanost, bol u zglobovima i mišićima, aritmije, oralne ulceracije i bol u grlu. Pretpostavlja se da toksični metaboliti kao što su acetaldehid, aceton, etanol, peptidi i proteinski toksini učestvuju u promeni ćelijskih signalnih mehanizama i pojavi ovih simptoma (22).

## KLASIFIKACIJA

### *Razvojna (neonatalna) deficijencija laktaze*

Razvojna (neonatalna) deficijencija laktaze je relativni nedostatak enzima laktaze kod nedonoščadi rođene pre 36. nedelje gestacije. Može se pretpostaviti da novorođenče težine 1.300–1.400 gr može da apsorbuje samo 30–50% unete laktoze (23). Prolazna nepodnošljivost laktoze u prematurusa je posledica nezrelosti, može biti udružena sa malapsorpcijom drugih saharida i retko zahteva tretman.

### *Kongenitalni nedostatak laktaze*

Kongenitalni nedostatak laktaze je retko autosomno recesivno oboljenje, koje se najčešće javlja u Finskoj. Do sada je opisano pedesetak slučajeva. (7). Tipičan simptom ovog oboljenja je vodenasta dijareja, koja se javlja ubrzo nakon prvog podoja. Gubitak nutrijenata je značajan, tako da novorođenče ne napreduje, razvija se dehidracija, hipoglikemija i acidoza. Uprkos tome, odojčad mogu preživeti nekoliko meseci. U ovom oboljenju je aktivnost saharaze i maltaze normalna. Nakon uvođenja dijeta bez laktoze dijareja prestaje, dete dobija ne telesnoj masi, rast i razvoj se normalizuju (24).

### *Sekundarna hipolaktazija*

Deficit laktaze u različitim oboljenjima je prolazan i nastaje usled oštećenja sluznice tankog creva sa redukcijom njene funkcionalne površine i imaturnošću epitela. Laktaza ima fiziološki najnižu aktivnost među disaharidazama, pa je stoga najvulnerabilnija kako u akutnim, tako i u hroničnim oboljenjima tankog creva. Ona se može javiti kod virusnih (*Rota virus*) infekcija, infekcija *giardiom lamblion*, kod celijačne bolesti, intolerancije proteina kravljeg mleka, nakon primene nekih lekova (metotreksat, aminopirin, 5-fluouracil itd.), jonizujućeg zračenja, kod sindroma slepe vijuge nakon resekcije tankog creva, Kronove bolesti i imunodeficijencija (1,2). U svim navedenim oboljenjima infekcija zauzima vodeće mesto. Iako se sekundarna intolerancija laktoze tokom dijarealnog poremećaja javlja kod odojčadi i dece u prvoj polovini druge godine, restrikcija laktoze se ne preporučuje kod sve dece ovog uzrasta s dijarejom osim ukoliko ne dođe do razvoja simptoma koji na nju ukazuju (25).

### *Adultna hipolaktazija (primarna deficijencija laktaze)*

Adultna hipolaktazija (primarna deficijencija laktaze) pojava je u kojoj aktivnost laktaze iznosi 10% vrednosti u donesenog novorođenčeta. Snižavanje produkcije laktaznog enzima u adultnoj hipolaktaziji je genski determinisano. Gubitak laktazne aktivnosti na osnovu

DNA testiranja se kod dece na Tajlandu javlja u uzrastu 1–2 godine, dok se kod dece u Finskoj javlja u uzrastu od 10–20 godina (26). Postoji više hipoteza o nastanku ovoga poremećaja. Danas je uglavnom prihvaćena kulturno istorijska hipoteza koja se bazira na tvrdnji koju je prvi postavio Simons, a doradio Makraken, da je mutacija prouzrokovala da izvestan broj ljudi ostaje laktoza solventno i nakon perioda odojčeta, što je ovu populaciju učinilo sposobnijom za preživljavanje, pogotovo u uslovima gde je mleko predstavljalo bitan izvor hranljivih materija (27,28). Nakon pripitomljavanja ljudi su odgajali goveda isključivo zbog mesa. Do prve mutacije je došlo pre 5000–12000 godina u maloj populaciji zapadno od Urala i istočno od Kavkaza (29). Kasnije su se pojavljivale i druge mutacije u Evropi, Africi i Aziji (19). Smatra se da oko 70% svetske populacije ima ovaj oblik nepodnošenja šećera (26). Adultna hipolaktazija je najvećim delom zastupljena kod obojenog dela čovečanstva. Ona se javlja sa različitim učestalošću, najređe u Evropi, posebno Skandinaviji i Velikoj Britaniji 4–17%, Nemačkoj 6–9%, Rusiji 16–37%, Francuskoj 23–50%, na Bliskom istoku 24–73%, u Africi 70–95%, kod 75% Afroamerikanaca, dok je najveća na Dalekom istoku – u Kini 86–92%, Tajlandu 97–100%, Vijetnamu 100%, Indoneziji 91% i Japanu 73–87% (19, 26, 30, 31).

Zanimljiva su opažanja Seneviratne da se abdominalni simptomi javljaju samo kod 34,5% laktoza malapsorbenasa u Šri Lanki nakon uzimanja laktoze (32). Među Masajima u Istočnoj Africi adultna hipolaktazija je uobičajen fenomen. Uprkos činjenici da konzumiraju veće količine mleka zbog kompenzatornog efekta bakterijske flore kolona, oni ne manifestuju kliničke znake intolerancije laktoze (33).

Iz svega navedenog uočava se da je reakcija na unošenje laktoze kod osoba sa adultnom hipolaktazijom različita ne samo među individuama, nego i među pripadnicima različitih populacija. Simptomi su obično blagi ili umereni, samo u manjem broju slučajeva jače izraženi. Na njihovo ispoljavanje utiču ne samo stepen aktivnosti intestinalne laktaze nego i mnogobrojni ranije pomenuti adaptacioni mehanizmi.

## DIJAGNOSTIKA

Važno je razlikovati hipolaktaziju od intolerancije laktoze. Hipolaktazija označava nisku aktivnost laktaze u jejunalnoj mukozii. Intolerancija laktoze je klinički termin za tegobe koje se javljaju posle unošenja mlečnog šećera kao što su dijareja, meteorizam i kolike. Osobe sa blažim stepenom hipolaktazije obično nemaju tegoba nakon unošenja mleka. Dijagnoza hipolaktazije se odnosi na smanjenu količinu laktaze u tankom crevu bez pojave simptoma, dok se dijagnoza intolerancije laktoze odnosi na smanjenu količinu laktaze koja uzrokuje simptome nakon unošenja mlečnog šećera.

U dijagnostici hipolaktazije i intolerancije laktoze koriste se različite dijagnostičke metode, od kojih neke imaju samo eksperimentalnu primenu. Iako postoji veći broj testova, od kojih su mnogi izgubili klinički značaj, danas se najviše primenjuju sledeći pobrojani testovi.

### **Test tolerancije na laktozu (LTT)**

Ovo je prvi i najrasprostranjeniji metod u dokazivanju hipolaktazije. Nakon noćnog gladovanja daje se laktoza 2 g/kg telesne mase u 10% soluciji (sve do 50 g kao kod odraslih). Pre početka testa, kao i u intervalima od 10 do 30 minuta po unosu laktoze određuje se glikemija tokom 2–3 sata. Porast glukoze u krvi manji od 1,1 mmol/l patološki je i ukazuje na slabu digestiju laktoze – dobija se „ravna“ krivulja. Vrednosti između 1,1–1,5 mmol/l su granične. Vrednost veća od 1,5 mmol/l označava normolaktaznu osobu. Za postavljanje pouzdane dijagnoze intolerancije laktoze beleže se i simptomi za vreme i nakon testa kao što su abdominalni bolovi, dijareja, meteorizam i dr. U stolici dobijenoj za vreme testa određuje se pH i prisustvo redukujućih supstanci. Takođe se vrši i hromatografija stolice. Pouzdana dijagnoza intolerancije laktoze primarno se bazira na istovremenom prisustvu kliničkih simptoma intolerancije, niskom pH i pozitivnom Clinitestu u stolici. Apatirana kriva glikemije u odsustvu kliničkih simptoma i znakova intolerancije ukazuje na lažno pozitivan LTT, dok normalan skok glikemije uz prisustvo znakova intolerancije ukazuje na lažno negativan LTT. Test je nepouzdan kod poremećaja gastrointestinalnog motiliteta i glikoregulacije (34,35)

### **Vodonik izdisajni test**

Ovo je standardni dijagnostički test za utvrđivanje hipolaktazije. Nakon oralnog opterećenja sa 2 g/kg telesne mase laktoze određuje se količina vodonika u uzorcima izdahnutog vazduha koji su stvorile koliformne i anaerobne bakterije (34). Levit nalazi da se 14% stvorenog vodonika iz kolona izdiše plućima (36). Iako se ova metoda doskora smatrala pouzdanom, brojni izveštaji ukazuju na to da 2–20% pacijenata može biti kolonizovano bakterijama koje ne proizvode vodonik, već metan (34,37).

### **Esej mukoznih disaharidaza (aktivnost laktaze crevne sluznice)**

Ovaj metod je predložen za referentni, koji treba da komparira validnost ostalih dijagnostičkih metoda. Uzorak sluznice, dobijen endoskopski, inkubira se sa laktozom u trajanju od 60 minuta, nakon čega se određuje vrednost glukoze i istovremeno saharazna i maltazna

aktivnost. Dijagnoza hipolaktazije se postavlja ukoliko je odnos laktaza/saharaza u tkivu manji od 0,3, odnosno laktazna aktivnost manja od 10 IU/g, uz normalan stereomikroskopski i patohistološki nalaz. Ovaj metod su prvi put primenili Dalkvista i Berdžes (38,39). Prednost ovog metoda je stereomikroskopsko i patohistološko ispitivanje drugog uzorka sluznice tankog creva radi isključenja drugih oblika hipolaktazije, celijačne bolesti i drugih uzroka malapsorpcije. Istovremeno se uzima i duodenalni sadržaj u kome se može odrediti i prisustvo protozoa (*Giardia lamblia*), gljivica, zatim pankreasni enzimi itd. Nedostatak ovog testa su tehnička i kadrovska zahtevnost zbog čega se primenjuje uglavnom u visokospecijalizovanim ustanovama.

### **Genski testovi**

Oni se koriste za potvrdu dijagnoze adultne hipolaktazije. Jedna od najprimenjenijih je PCR analiza DNK uzorka izolovanog iz brisa sluzokože usne duplje ili iz krvi. Iako je tu detekciju moguće izvršiti koristeći različite molekularne metode, većina tih metoda tehnički je vrlo zahtevna i skupa, a neke su i nedovoljno specifične. U evropskoj populaciji je polimorfizam LCT-13910 C/T najznačajniji (19). U vanevropskoj populaciji od većeg značaja mogu biti polimorfizmi na nekim drugim pozicijama MCM6 gena (LCT 13907 C→G, LCT-13915 T→G, LCT- 14010 G→C, LCT-22018 G→A) (40,41). Ovo treba imati na umu prilikom interpretacije rezultata s obzirom na migracije stanovništva i mešanje rasa. Ovim testovima se potvrđuje ima li genske osnove za nastanak intolerancije laktoze, a ne i da li je ona uzrok tegoba. Tegobe mogu biti uzrokovane nekim drugim oboljenjem (celijačna bolest, hronične inflamatorne bolesti creva, infekcija protozoama, nutritivna alergija itd.), a genetska osnova za nepodnošenje laktoze može biti samo uzgredan nalaz. Ukoliko se DNA testiranjem utvrdi da ne postoji genetska predispozicija, intolerancija laktoze se može eliminisati kao uzrok digestivnih smetnji, i rešenje problema se može usmeriti ka drugoj dijagnozi.

## **TERAPIJSKI PRISTUP**

U svim oblicima hipolaktazije tegobe se javljaju kada ingestirana količina mlečnog šećera prevaziđe kapacitet njegove tolerancije. Stoga se, kao osnova terapijskog postupka u svim oblicima nepodnošenja laktoze, savetuje njeno parcijalno ili potpuno isključenje iz ishrane. Ne preporučuje se potpuna restrikcija mleka i mlečnih proizvoda kod dece i adolescenata jer je mleko dragocen izvor kalcijuma i drugih hranljivih materija. Takođe, postoje osobe (dojilje, bolesnici sa osteoporozom), kojima su neophodni mleko i mlečni proizvodi radi normalne homeostaze kalcijuma (42). Prosečna dnevna potreba za kalcijumom kod odraslih iznosi više od 800 mg dnevno,

dok za adolescente i starije od 60 godina iznosi 1.200–1.500 mg. Potrebe odojčeta za kalcijumom u prvih šest meseci iznose 200 mg/kg dnevno. Količina kalcijuma u majčinom mleku iznosi 25 mg/100ml, a u kravljem 120 mg/100ml. Koncentracija kalcijuma u kravljem mleku je 4–5 puta veća nego u majčinom mleku, ali zbog lošijeg odnosa sa fosforom ima manji stepen iskoristljivosti. Preporučene dnevne vrednosti unosa kalcijuma za decu 1–3 god. iznose 700 mg dnevno, 4–8 god. 1.000 mg dnevno, 9–18 god. 1.300 mg dnevno, a od 19–50 god. 1.000 mg dnevno (43).

Zbog svega navedenog retko je neophodno sprovesti potpunu restrikciju mleka i mlečnih proizvoda iz ishrane (osim kod odojčadi sa sekundarnom intolerancijom laktoze u trajanju 2–3 nedelje), a većina autora se slaže da tada treba sprovesti suplementaciju kalcijumom (2,19,26). Važno je istaći da većina odraslih osoba sa adultnom hipolaktazijom dobro toleriše od 100 do 240 ml mleka, odnosno 5 do 10 g laktoze u pojedinačnoj dozi (44). Ako simptomi perzistiraju i nakon isključenja mleka i mlečnih proizvoda iz ishrane, postoje dve mogućnosti: bolesnik se nije pridržavao dijetalnog režima ili su tegobe imaju neki drugi uzrok.

Termička obrada mleka ne menja količinu laktoze. Uzimanje laktoze sa čvrstom hranom, kao i sa mastima, cerealijama, čokoladom, usporava pražnjenje želuca i povećava njenu toleranciju. U drugim kombinacijama se laktoza slabije toleriše. Najlošije se podnosi rastvor laktoze u vodi, potom obrano mleko, zatim obično i čokoladno (45). Važno je istaći da nema potrebe zabraniti sve vrste proizvoda od mleka – neki od njih, kao zreli sir, gotovo uopšte ne sadrže laktozu s obzirom na to da se ona kompletno hidrolizuje tokom prvih 5–10 h sazrevanja (31) (tabela 1).

Tabela 1. Sadržaj laktoze u mleku i mlečnim proizvodima

Vrste namirnica	Laktoza (g/100 g)
Kravlje mleko	5,0
Kravlje mleko sa 2% masti	3,8–5,4
Obrano mleko	5,0–5,8
Čokoladno mleko	4,2–5,0
Zaslađeno kondenzovano mleko	11,4
Mleko u prahu	37,5
Jogurt	4,8–5,8
Acidofilno (kiselo) mleko	4,4
Kefir	4,0
Mladi sir	2,4–2,9
Mladi sir sa 2% masti	3,0–3,5
Zreo sir – ementaler	0
Zreo sir – kamember	0–1,8
Zreo sir – rokfor	2,0
Pavlaka	2,9–4,1
Puter	1,0
Sladoledi	5,3–7,0

Osim u mleku i mlečnim proizvodima, laktoza se može naći skrivena i u drugim namirnicama kao što su hleb i ostali pekarski proizvodi, žitne pahuljice, instant supe i pića, margarin, mesne prerađevine, prelive za salate, slatkiši, grickalice i biskviti (46). Ekstremno hipolaktazne osobe mogu imati tegobe ukoliko konzimiraju i ovako male količine laktoze.

### Fermentativni mlečni proizvodi

Od davnina je poznato da hipolaktazni pacijenti bolje tolerišu fermentativne mlečne proizvode kao što su jogurt i kefir, nego obično mleko. Ovo su izuzeci među namirnicama koje sadrže laktozu, jer u sebi imaju probiotske bakterije. *Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus bulgaricus* zahvaljujući laktazi koju oslobađaju u tankom crevu na temperaturi od 37°C, hidrolizuju 20–50% laktoze jogurta, odnosno kefira (47). Bolja tolerancija ovih fermentativnih mlečnih proizvoda objašnjava se i njihovom većom viskoznošću i nižim pH u odnosu na mleko, te samim tim produžavanjem crevnog tranzita (48). Takođe, pominje se njihovo pozitivno dejstvo kod intestinalnih infekcija, prevencije neželjenih efekata antibiotske terapije, stimulacije imunog odgovora, njihovo inhibitorno dejstvo na razvoj *Helicobacter pylori* itd. (49).

Jedan od preparata primenjivanih u ishrani hipolaktaznih pacijenata jeste acidofilno (kiselo) mleko. Njegov povoljan efekat se objašnjava dejstvom laktaze koju proizvodi *Lactobacillus acidophilus*, čija se kultura dodaje nefermentisanom mleku. Primena ovog mleka nije široko prihvaćena s obzirom na to da istraživanja nisu potvrdila njegovu dijetetsku vrednost (50,51). Stoga jogurt ima prednost nad upotrebom acidofilnog mleka.

### Primena mleka bez laktoze

U kongenitalnoj hipolaktaziji osnovu lečenja čini upotreba mleka bez laktoze. Slična terapija se sprovodi u sekundarnim oblicima hipolaktazije i traje do potpunog oporavka sluznice u trajanju od nekoliko nedelja. Na više načina je pokušano da se stvori mleko koje ne izaziva tegobe kod hipolaktaznih bolesnika. Mnogi tehnološki problemi bili su izbegnuti pravljenjem preparata na bezmlečnoj osnovi. Jedan od primera je elektrolitna solucija na bazi pirinčanog brašna, koju su uspešno koristili Vong i Mola (52,53). Kompromis između mlečnih i nemlečnih preparata napravljen je pšenično-mlečnom miksturem koju preporučuje Dalkvista (54). Ova mešavina sadrži manje količine laktoze, ali zadržava visoke nutritivne vrednosti. Miksture koje sadrže laktozu, odnosno mleko, prihvatljive su u slučajevima nepotpune enzimske deficijencije.

Početak osamdesetih godina dvadesetog veka u Danskoj je stvoreno mleko u prahu sa niskim sadržajem

laktoze, ultrafiltracijom obranog mleka (55). Maltodekstrin, koji u ovom preparatu zamenjuje laktozu, isključuje mogućnost Majarove reakcije, zbog čega je biološka vrednost i apsorpcija proteina mleka nepromenjena. U većini ovih preparata laktoza je zamenjena oligosaharidima, čime se obezbeđuje optimalna kalorijska vrednost mleka i istovremeno izbegava prevelika osmolalnost i intestinalna intolerancija. Dokazano je da se oligosaharidi bolje tolerišu od disaharida i monosaharida. Zato se ovo mleko bez laktoze smatra izuzetno korisnim u slučajevima sekundarne hipolaktazije, kao značajnom problemu koji se javlja kao komplikacija 1/5 akutnih dijarealnih poremećaja kod dojenčadi i dece u prvoj polovini druge godine (25).

Vredan je pomena i tretman navikavanja na laktozu iako se retko koristi u terapiji. Kao što je ranije istaknuto, podnošljivost laktoze ne zavisi samo od količine laktaze na pokrovnom epitelu sluznice tankog creva, već i od apsorptivnog i motornog, odnosno kompenzatornog odgovora kolona. Gilat i saradnici su hipolaktaznim volonterima, starosti između 21 i 65 godina, davali mleko podeljeno u nekoliko obroka, u periodu 6–14 meseci (56). Iako su neki od ispitanika na početku istraživanja imali blage simptome, tokom kraćeg perioda svi su mogli da tolerišu više od litre mleka dnevno bez ikakvih tegoba. Istovremeno, aktivnost jejunalne laktaze ostala je nepromenjena, a povećanje tolerancije objašnjeno je kompenzatornim mehanizmima.

## ZAKLJUČAK

Danas postoji više dijagnostičkih algoritama za utvrđivanje postojanja laktozne intolerancije, kako kod dece, tako i kod odraslih. Ne postoji „zlatni standard“, odnosno test koji bi sa apsolutnom sigurnošću dijagnostikovao postojanje laktozne intolerancije. Dok neki osporavaju validnost laktoza tolerans testa i vodonik izdisajni test smatraju validnijim, u skorije vreme neki autori daju prednost korišćenju genskih testova u postavljanju dijagnoze. S druge strane, pozitivan test ne znači da su tegobe u digestivnom traktu u potpunosti ili delimično uslovljene dokazanom hipolaktazijom. Veliki broj drugih oboljenja može da da slične tegobe kao i hipolaktazija (celijačna bolest, SIBO, Kronova bolest, iritabilni kolon, nutritivne alergije itd.), ili su tegobe odraz njihove međusobne povezanosti. Intoleranciju mlečnog šećera koja se javlja zbog smanjene aktivnosti enzima laktaze ne treba mešati sa alergijom na proteine kravljeg mleka, koja se javlja uglavnom kod odojčadi (2–3%) i male dece, a zasniva se na humoralnom (uz učešće IgE antitela), celularnom, ili mešovitom imunom odgovoru na proteine kravljeg mleka (57). Diferencijalna dijagnoza između ova dva oboljenja kod dece mlađeg uzrasta nije uvek laka, uz poštovanje smanjenja troškova i izbegavanje

traumatizacije pacijenata i njihovih roditelja. Detaljna anamneza, eliminacija laktoze iz jelovnika, uz eliminaciju skrivene laktoze u nekim namirnicama, dijagnostikovanje primarnih oboljenja u kojima je intolerancija sekundarna pojava, doprinose postavljanju dijagnoze i često čine pomenute testove suvišnim. Takođe, treba imati u vidu da su primarna adultna hipolaktazija i sekundarna intolerancija laktoze najzastupljeniji u zemljama sa nižim socioekonomskim standardom, u kojima nedostupnost i cena testova otežavaju primenu. U nedostatku odgovarajućih testova, kod pacijenata sa sumnjom na primarni adultni tip hipolaktazije mogao bi se primeniti dijagnostički pristup kao kod sumnje na postojanje alergije na proteine kravljeg mleka. Kod ovih pacijenata treba sprovesti dijagnostičku eliminaciju laktoze iz ishrane u trajanju 2–3 nedelje, uz vođenje dnevnika ishrane i eventualne pojave tegoba. Ukoliko tokom striktno dijete nije došlo do gubitka tegoba tokom eliminacije laktoze, hipolaktazija može biti isključena. U suprotnom, nakon evidentiranja gubitka tegoba, ukoliko postoje odgovarajući uslovi, dijagnozu treba potvrditi standardizovanim dijagnostičkim testom, a ako ne postoji takva mogućnost, uraditi provokaciju konzumacijom mleka. S obzirom na prirodu tegoba, test opterećenja mlekom mogao bi se izvesti u kućnim uslovima, uz objašnjenje o detaljnom evidentiranju o količini unetog mleka, tegobama, simptomima i vremenu njihovog javljanja prilikom izvođenja testa. Provokaciju treba napraviti na prazan stomak, s količinama od 30 ml, 50 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml i 250 ml u razmacima od pola sata. Ponovna pojava tegoba tokom provokacije potvrdila bi dijagnozu intolerancije laktoze uz prekidanje testa i dalju primenu ishrane bez mlečnog šećera. U svim nejasnim slučajevima potrebna su dalja dijagnostička ispitivanja.

## SKRAĆENICE

- C – citozin  
LPH – laktaza-florizin hidrolaza  
LTT – test tolerancije na laktozu  
MCM6 – Minichromosome maintenance complex component 6  
SIBO – Small intestinal bacterial overgrowth  
T – timin

## LITERATURA

1. Mayes PA. Carbohydrates of physiological significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. Harper's biochemistry. London: Appleton & Lange, 1996: 135–45.
2. Radlović N. Nepodnošenje disaharida. Srp Arh Celok Lek 2010; 138: 777–82.

3. Auricchio S, Maiuri L. Cellular basis of adult-type hypolactasia. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 7–14.
4. Campbell A K, Waud J P, Matthews S B. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog* 2005; 88: 157–202.
5. Järvelä I, Enattah NS, Kokkonen J, Varilo T, Savilahti E, Peltonen L. Assignment of locus for congenital lactase deficiency to 2q21, in the vicinity of but separate from the lactase-phlorizin hydrolase gene. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1078–85.
6. Russo F, De Carne M, Buonsante A, et al. Hypolactasia and metabolic changes in post-menopausal women. *Maturitas* 1997; 26: 193–202.
7. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 339–44.
8. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature genetics* 2002; 30: 233–37.
9. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, et al. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52: 647–52.
10. Röhmnn F, Nagano J. Veber die Resorption und die fermentative Spaltung der Disaccharide in Dunndarm des ausgewachsenen Hundes. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Mensch Tiere* 1903; 105: 533–9.
11. Fischer JE. Effects of feeding a diet containing lactose upon  $\beta$ -D-galactosidase activity and organ development in the rat digestive tract. *Am J Physiol* 1957; 188: 49–53.
12. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 792–6.
13. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am Gastroenterol* 2013; 108: 707–17.
14. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 19–28.
15. Zhao J, Fox M, Cong Y, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: The role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 892–900.
16. Tamm A, Siigur U, Tammur R. Individual short-chain fatty acids and diarrhoea in lactose malabsorbers. *Wiss Z Ernst Moritz Arnd Univ* 1989; 38: 124–6.
17. Guerin-Ganan C, Popt F. Pattern of metabolism and composition of the fecal microflora in infants 10 to 18 months old from day care centers. *J Pediatr Gastroenterology Nutr* 1997; 25: 281–9.
18. Cloarec D, Bornet D. Lactase deficiency and lactose intolerance-related symptoms in adult healthy subjects from Western France. *Gastroenterol Clin-Biol* 1991; 15: 558–93.
19. Mattar R, Mazo D F, Carrilho F J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 113–21.
20. Di Rienzo T, D'Angelo G, D'aversa F, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(Suppl 2): 18–25.
21. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:93–103.
22. 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.
23. Berni Canani R, Passariello A, Buccigrossi V, Terrin G, Guarino A. The nutritional modulation of the evolving intestine. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(Suppl 3): S197–200.
24. Fazeli W, Kaczmarek S, Kirschstein M, et al. A novel mutation within the lactase gene (LCT): the first report of congenital lactase deficiency diagnosed in Central Europe. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 90.
25. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. ESPGHAN/ESPID Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe Expert Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 619–21.
26. Heyman MB; Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1279–86.
27. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biological and cultural interrelations. *Am J Dig Dis* 1969; 14: 819–36.
28. McCracken RD. Adult lactose intolerance. *JAMA* 1970; 213: 2257–60.
29. Enattah NS, Trudeau A, Pimenoff V, et al. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 615–25.
30. Diekmann L, Pfeiffer K, Naim HY. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 36.

31. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 7–20.
32. Senewiratne B, Thambipillai S, Perera H. Intestinal lactase deficiency in Ceylon (Sri Lanka). *Gastroenterology* 1997; 72: 1257–9.
33. Jackson RT, Latham MC. Lactose malabsorption among Masai children of East Africa. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 779–82.
34. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose intolerance and the role of the lactose breath test. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:1726–8.
35. Fielding JF, Baynes S, Fottrel PJ. The lactose tolerance test and intestinal lactase activity. *Irish Med Sc.* 1983; 152: 196–8.
36. Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen (H<sub>2</sub>) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 937–45.
37. 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; 41:628–30.
38. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 1964; 7: 18–25.
39. Burgess EA, Levin B, Mahalanabis D, et al. Hereditary sucrose intolerance: levels of sucrase activity in jejunal mucosa. *Arch Dis Child* 1964; 39: 431–43.
40. Mattar R, Monteiro MS, Kinoshita da Silva MJ, Carrilho FJ. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. *Clinics* 2010; 65: 1399–400.
41. Tishkoff AS, Reed AF, Ranciaro A et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007; 39: 31–40.
42. Medeiros LC, Lederman HM, de Moraes MB. Lactose malabsorption, calcium intake, and bone mass in children and adolescent s. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 204–9.
43. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
44. Byers KG, Savaino DA. The myth of increased lactose intolerance in African-Americans. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 569–73.
45. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martinez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 543–9.
46. Škaro V. Genetička predispozicija za nepodnošenje laktoze. *Paediatr Croat* 2016; 60: 100–4.
47. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 187–91.
48. De Vrese M, Stegmann A, Richter B, et al. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *J Am Cl Nutr* 2001; 73: 421–9.
49. Adalfsson O, Nikbin Meydani S, Russell R. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 245–6.
50. Newcomer AD, Park HSP, O'Brien, et al. Response of patients with irritable bowel syndrome and lactase deficiency using unfermented acidophilus milk. *Am J Clin Nutr* 1983; 381: 257–63.
51. Payne DL, Welsh JD, Manion CV, et al. Effectiveness of lactose malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2711–55.
52. Wong HB. Rice water in treatment of infantile gastroenteritis. *Lancet* 1981; 2: 102–3.
53. Molla AM, Sarker SA, Hossein M, et al. Rice-powder alactolyte solution as oral therapy in diarrhoea due to *V. cholerae* and *E. coli*. *Lancet* 1982; 1: 1317–9.
54. Dahlqvist A. Digestion of lactose. In: Delmont J, eds. *Milk intolerance and rejection*. Masel: Karger, 1983: 11–6.
55. Lybeck-Sörensen K, Vergara Meersohn M, Sonne J, et al. A new type of low-lactose milk. *Scand J Gastroenterology* 1983; 18: 1063–8.
56. Gilat T, Russo S, Gelman-Malachi E, et al. Lactase in man: a nonadaptible enzyme. *Gastroenterology* 1972; 62: 1125–8.
57. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221–9.