

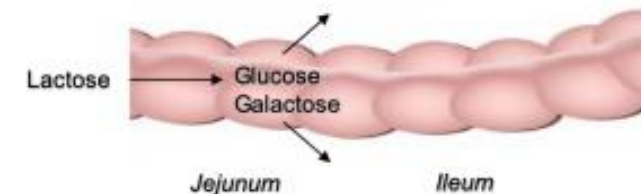
Laktózová intolerance

MUDr. Ivana Šetinová



Laktóza – mléčný cukr

- Beta-galactosyl-1,4 glucosa - disacharid
- Hlavní kalorický zdroj v mléce savců
- Kravské mléko obsahuje 5g laktózy na 100 ml (12,5g/250 ml)
- Laktóza je v tenkém střevě štěpena enzymem laktázou (beta-D-galaktosidáza) na monosacharid glukózu a galaktózu a jsou aktivně transportovány do epiteliálních buněk tenkého střeva
- Laktáza je přítomna na kartáčovém lemu enterocytů, nejvíce ve střední části jejuna



Laktázová deficiencie

Porucha exprese enzymu laktázy v tenkém střevě

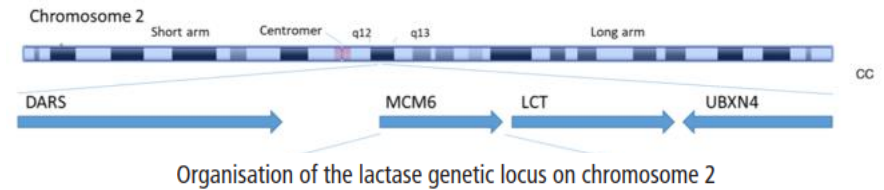
Primární:

- Kongenitální laktázová deficiencie - alaktázie - vzácná, autozomálně recesivní (vodnaté kyselé průjmy po narození s rozvratem vnitřního prostředí novorozence)
- Laktázová non-perzistence - genetické vývojové snížení laktázy

Sekundární: poškození střevních buněk, často přechodné

- virové infekce GIT
- celiakie
- chronické střevní záněty IBD (Crohnova choroba)
- systémová sklerodermie

Genetika



V Kavkazské (bělošské) rase je laktázová perzistence (LP) dána mutací laktázového genu na autozomálně dominantní genotyp LCT-13'910:T/T na 2. chromozomu

Laktázová non perzistence (LNP) – nosiči dvou alel LCT-13'910:C/C („wild type“)

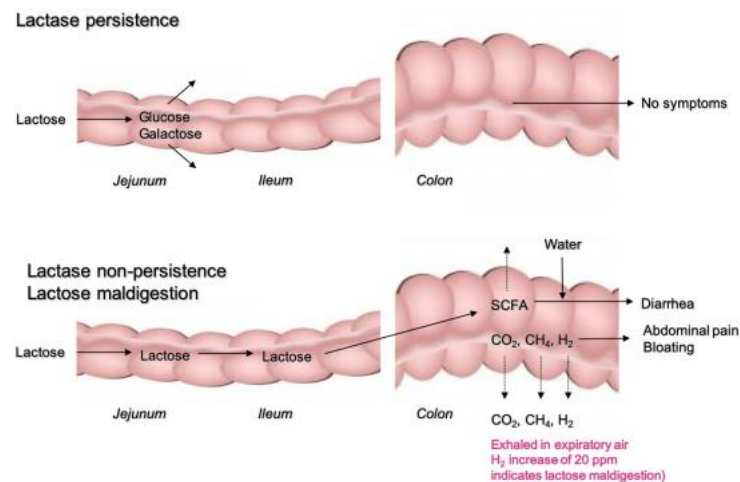
Aktivita laktázy nejvyšší po narození a postupně se snižuje v průběhu dospívání do dospělosti

Heterozygotní LCT-13'910:C/T – metylací DNA modifikace na laktázovou non perzistenci, vliv střevního mikrobiomu

Zvyšování kmenu Bifidobacterií → laktázová perzistence

Laktózová malabsorpce a intolerance

- **Laktózová malabsorpce** – porucha vstřebávání mléčného cukru (laktózy) v tenkém střevě
- Klinické projevy laktózové malabsorpce označujeme jako **laktózovou intoleranci**
- laktóza není štěpena v tenkém střevě
- postupuje do tlustého střeva
- kontakt se střevní mikrobiotou,
- bakteriální fermentace
- produkce plynů – H₂, CO₂, CH₄
a krátkých řetězců mastných kyselin - SCFA



Klinické projevy laktóзовé intolerance

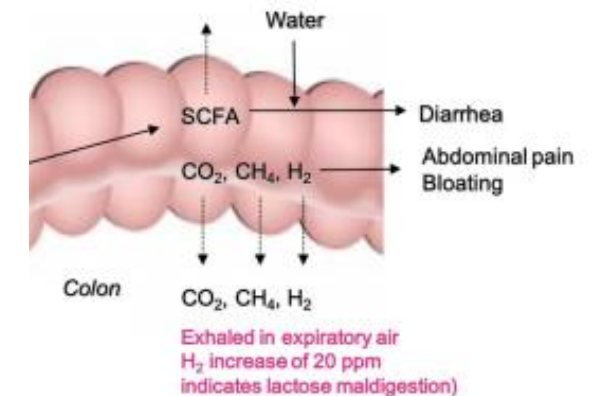
Klinická symptomatologie vlivem malabsorpce cukrů s bakteriální fermentací

- Intestinální:

- nauzea, nadýmání, zvýšená peristaltika, bolesti břicha, vodnaté stolice, nejčastěji za 30 - 60 min od požití laktózy
- obtíže mohou trvat 6 - 9 hod

- Extraintestinální:

- únava, bolesti hlavy, polakisurie



Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management

Benjamin Misselwitz,¹ Matthias Butter,² Kristin Verbeke,³ Mark R Fox^{2,4}

Gut 2019;**68**:2080–2091.

Klinické projevy laktóзовé intolerance

- u dětí dominují průjmy, perigenitální ekzem a intertrigo
- u dospělých průjmy, více nadýmání a bolesti břicha

Alergie na bílkovinu kravského mléka

GIT obtíže, příznaky kožní, respirační

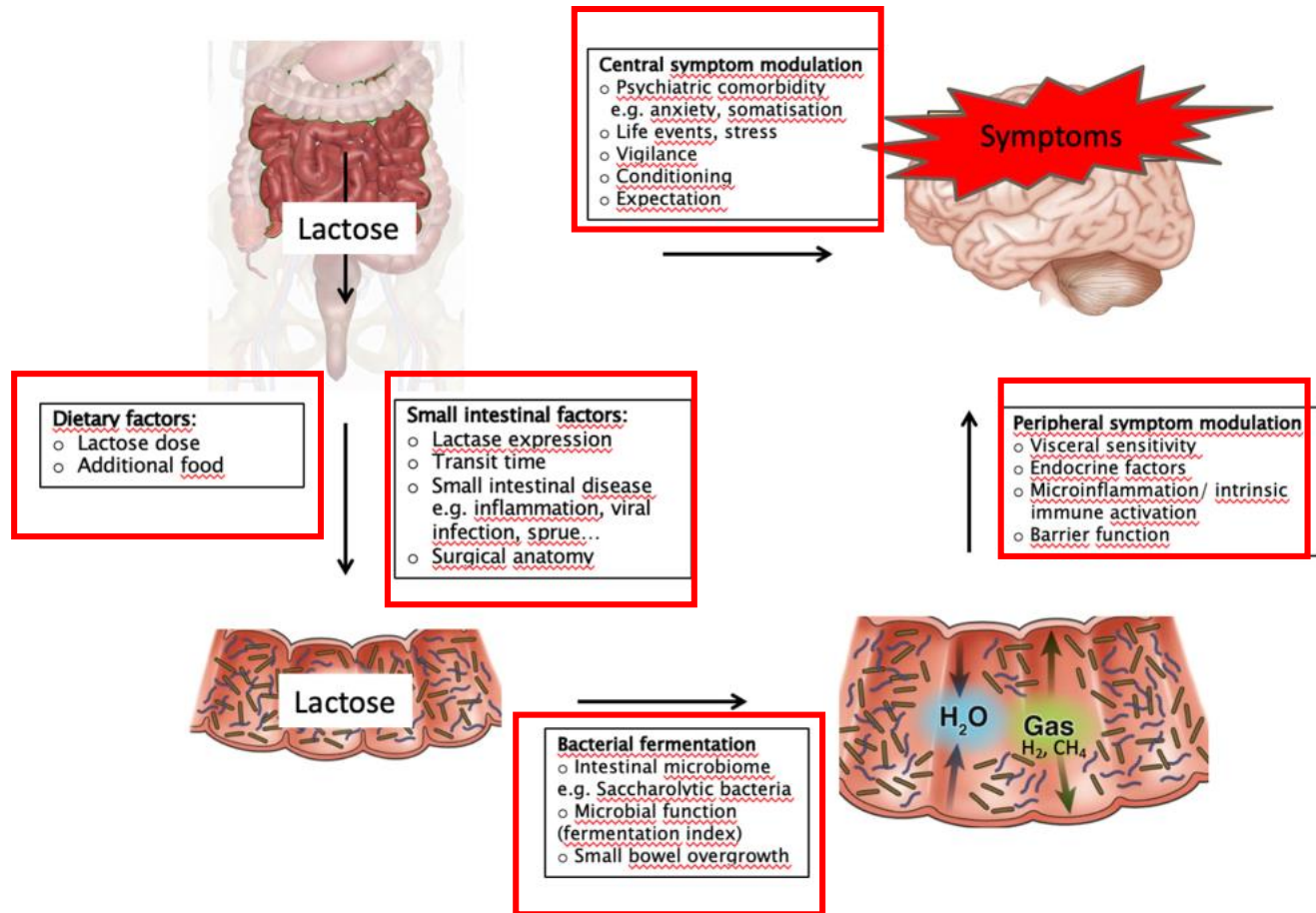
Průjem	+++
Zvracení	++
Krev ve stolici	+
Ekzem	++
Perianální opruzení	-

Laktóзовá intolerance

GIT obtíže dominují

+++
-
-
-
++

Multifaktoriální pravděpodobnost klinických příznaků



- množství přijaté laktózy
příjem s ostatním jídlem
ovlivňuje průnik laktózy do střeva

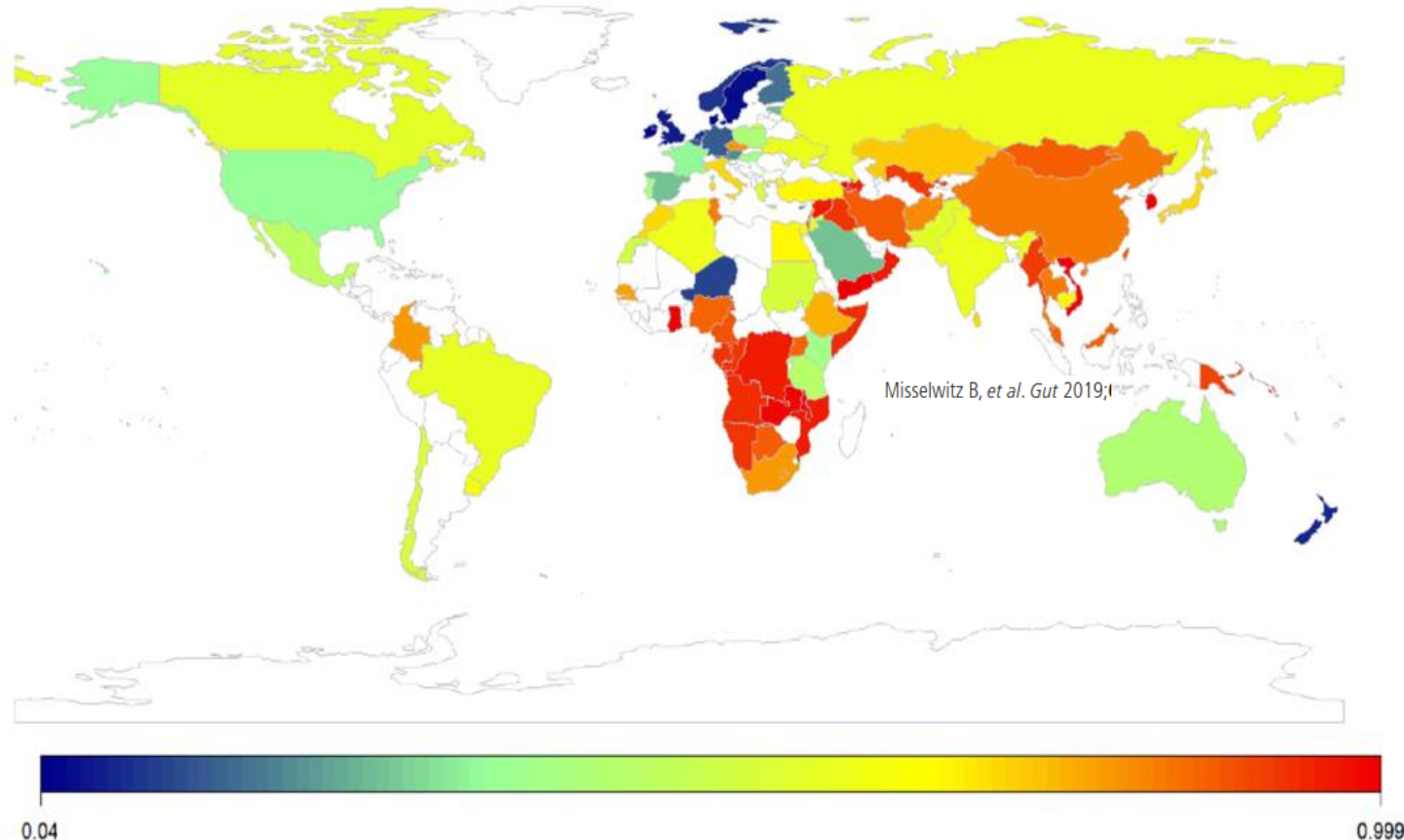
- stupeň exprese laktázy

- složení střevního mikrobiomu
převaha anaerobní flory zhoršuje

- úzkostné poruchy, stres

- syndrom dráždivého tračníku

Epidemiologie



Laktózová malabsorpce
světově rozšířená až v
68%

Nejnižší výskyt v
severských státech
(Dánsko > 5%)
- severojižní gradient

Nejvyšší:
Korea, Čína až 100%
Africká a jihoamerická
populace 75-90%

Pokles laktázy v Evropě u 15 – 20 % populace
v ČR prevalence 10 - 15% populace

Vztah laktóзовé malabsorpce a střevního mikrobiomu

- fermentace mléčného cukru bakteriemi vede ke kl. příznakům laktóзовé intolerance
- fermentace má i své příznivé účinky – SCFA a ostatní produkty fermentace jsou důležité pro zdravé střevo – zvyšují množství prospěšných Bifidobacterií a Laktobacilů, které jsou důležité pro zdravý střevní mikrobiom
- Laktázová non perzistence – podávání malého množství laktóзы prospěšné

Diagnostika

- Dechový vodíkový test - měření vydechovaného vodíku po podání 50 g laktózy v časovém intervalu 0 – 120 minut
- Genetický test - detekce polymorfismu: LCT-13'910:C/C – nelze zjistit klinické příznaky, neukáže sekundární LI, atypické mutace
- Detekce aktivity laktázy intestinální biopsií - invazivní vyšetření - většinou při indikaci endoskopie pro jinou diagnózu
- Laktózový toleranční test – měření koncentrace glukózy v plasmě v časové ose po podání 50 g laktózy - invazivní vyšetření, několik odběrů krve

Dechový vodíkový test

Vodík není produkován savčími enzymy.

Vzniká při mikrobiální anaerobní fermentaci v tlustém střevě.

Anaerobní bakterie preferují metabolizovat cukr (mléčný cukr).

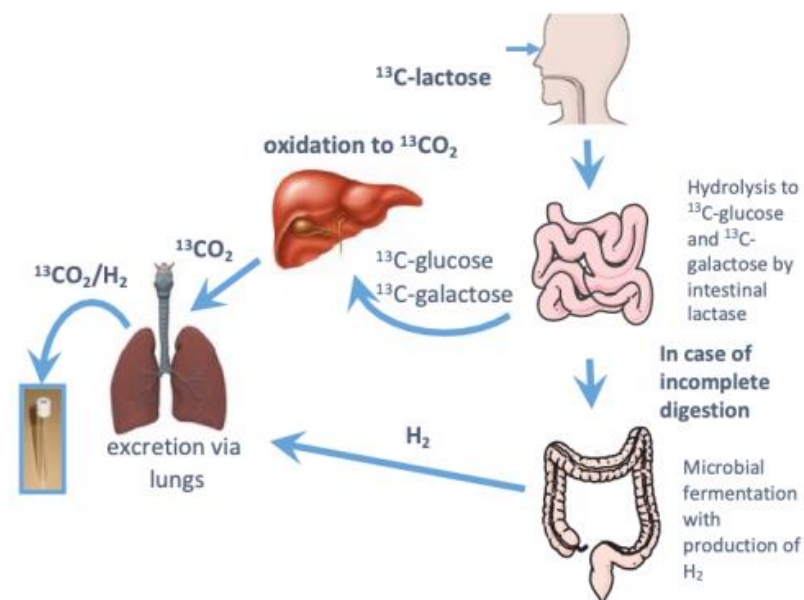
Fermentací vzniká H₂, CO₂ a krátké řetězce mastných kyselin (SCFA).

CO₂ způsobí nadýmání

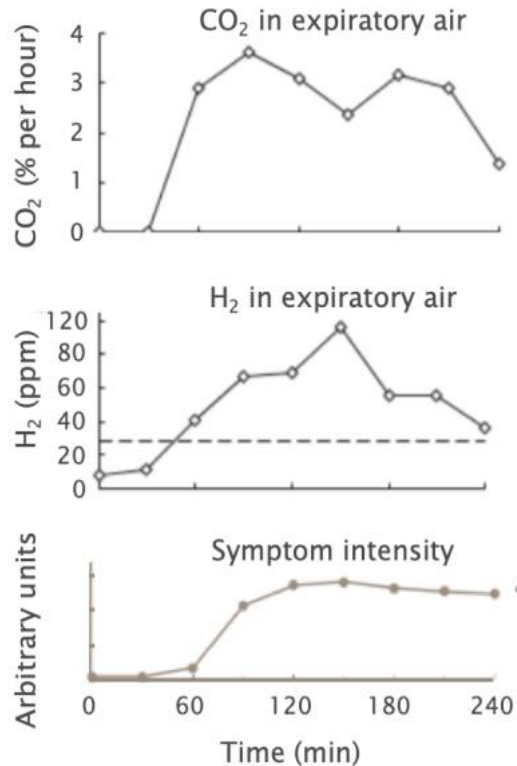
SCFA osmotickým gradientem průjem

H₂ prochází střevní stěnou do krve,

je transportován do plic a vydechován



Dechový vodíkový test



¹³ CO ₂ -excretion	H ₂ -increase	Interpretation
> cut-off for normal lactose digestion*	<20 ppm	Normal lactose assimilation
> cut-off for normal lactose digestion*	>20 ppm	Lactose malabsorption or SIBO
< cut-off for normal lactose digestion*		Lactase deficiency

*cut-off for normal lactose digestion : cum ¹³CO₂ excretion over 4h >14.5% of administered dose ¹³C

LM - zvýšení množství vydechovaného vodíku nad 20 ppm (parts per milion) v průběhu 2 hodin po podání laktózy

Přítomnost i klinických příznaků ukazuje na laktózovou intoleranci

U 10% jedinců přítomné methanogenické bakterie, které přeměňují H₂ na methan CH₄ – kombinované měření H₂/CH₄ je některými autory doporučováno

Měření vydechovaného vodíku přístrojem Gastrolyzer



- **Laktóзовý toleranční test**
- Fruktóзовý toleranční test
- Glukóзовý toleranční test

J. Breath Res. 2 (2008) 046002 (9pp)

[doi:10.1088/1752-7155/2/4/046002](https://doi.org/10.1088/1752-7155/2/4/046002)

Implementation and interpretation of hydrogen breath tests

Alexander Eisenmann¹, Anton Amann^{2,4}, Michael Said³, Bettina Datta¹ and Maximilian Ledochowski^{1,4,5}

Příprava před dechovým testem

Příprava: 12 hodin před testem nejíst, pít jen vodu, nekouřit, nežvýkat

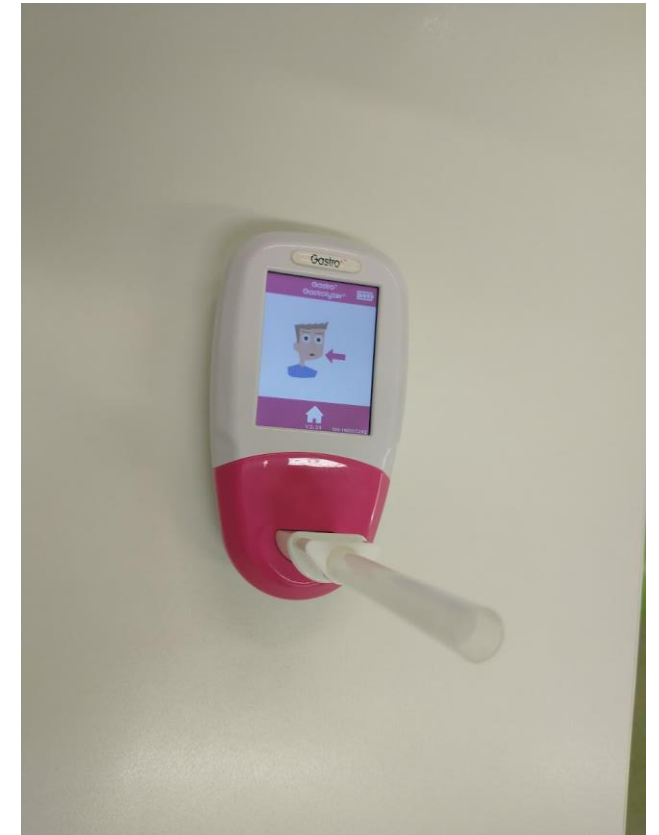
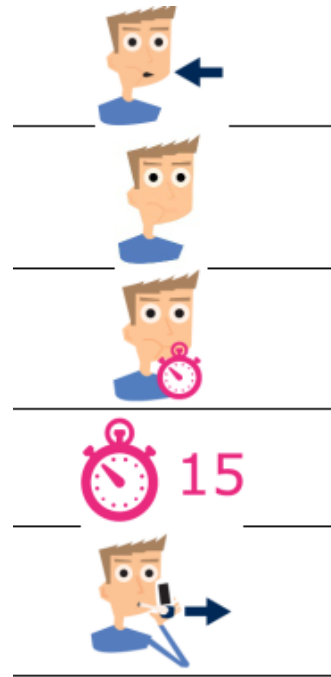
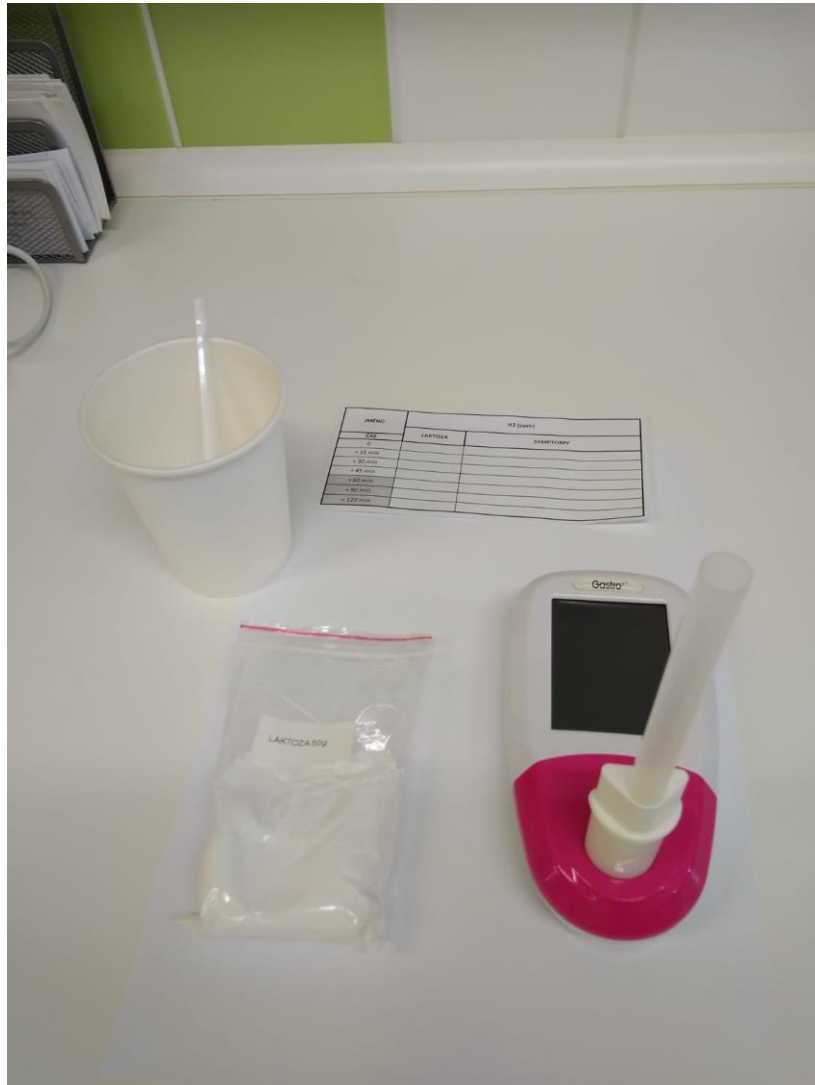
- Den před testem nejíst mléčné výrobky, čokoládu, sladkosti, ovoce, zeleninu, luštěniny, chleba a pečivo, slazené nápoje, nepít alkohol
- Doporučeno konzumovat: kuřecí a krůtí maso, rýži, ryby, vejce, vodu
- V den vyšetření nejíst žádné vitaminy, antibiotika, projímadla nepoužívat 3 dny předem.
- Ostatní trvalou medikaci možno užít a zapít čistou vodou.
- Vyšetření možno provést až za 4 týdny po ukončení léčby antibiotiky, 4 týdny po kolonoskopickém event. gastrokopickém vyšetření.

Postup měření

JMÉNO	H2 (ppm)	
		SYMPTOMY
ČAS		
0		
+ 15 min		
+ 30 min		
+ 45 min		
+ 60 min		
+ 90 min		
+ 120 min		

1. změření bazální hodnoty vydechovaného vodíku (> 10 ppm)
2. vypití roztoku mléčného cukru: 50g laktózy ve 250 ml vody
3. měření vydechované vodíku v 15-30 minutových intervalech do 120 min
4. zápis hodnot a klinických příznaků
5. v případě přetrvávání vyšší hodnoty H2 se prodlužuje měření o dalších 60 min
6. vysoké hodnoty i po 120 minutě bez poklesu - možné přerůstání bakterií v tenkém střevě – tzv. SIBO

Příprava měření



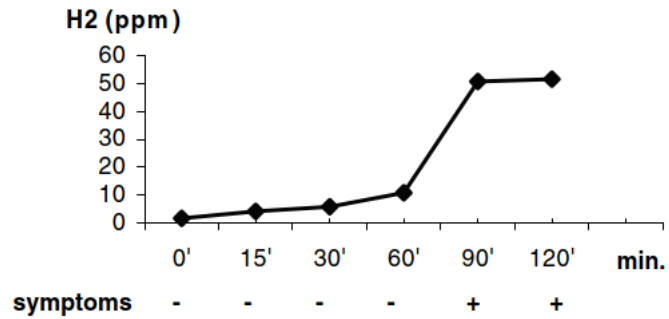
Praktická ukázka měření



Hodnocení testu

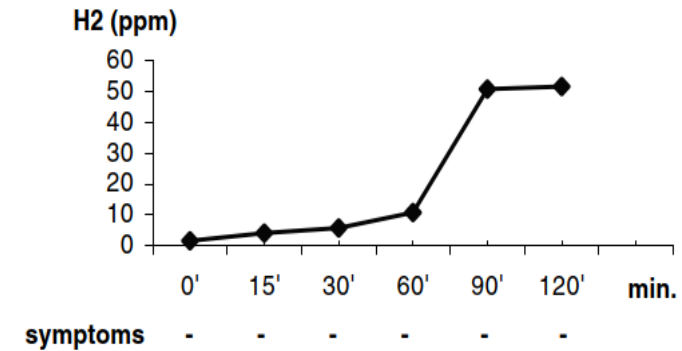
Pozitivní test s klinickými příznaky

Laktózá intolerance

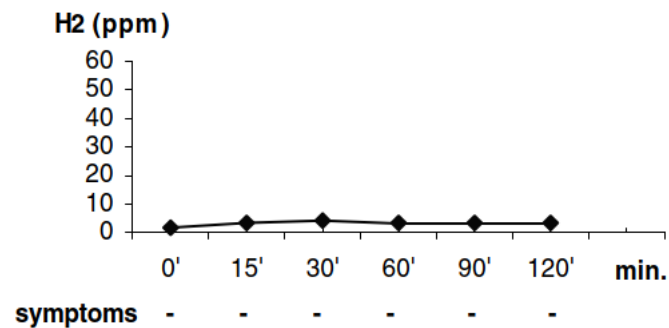


Pozitivní test bez klinických příznaků

Laktózá malabsorpce



Negativní test



Léčba

- nízkolaktózová dieta
- striktní dieta není vyžadována, dieta dle tolerance - individuální
- několikastupňové omezování laktózy
 - 1) bez sladkého mléka
 - 2) dieta bez laktózy
 - 3) dieta bezmléčná

Většina pacientů toleruje menší dávku laktózy – kolem 250 ml mléka rozděleně v menších dávkách

Není žádoucí úplné vyřazení mléka – deficit vápníku, vitamínu D

Další možnosti léčby

- podávání probiotik, které produkují laktázu ve střevě:
Bifidobacterium longum a animalis, Lactobacillus
- podávání prebiotik zlepší toleranci – zvýšení Bifidobacterií
- suplementace laktázy – laktáza v tabletách, podání těsně před nebo v průběhu jídla
- snížený přívod do střeva v jednotce času – např. mléko s čokoládou se pomaleji vyprazdňuje ze žaludku, mléko s čajem



Sekundární intolerance - nutno léčit příčinu

Obsah mléčného cukru v mléčných výrobcích



Food	Lactose content (g) per 100 g	Lactose content per typical serving (g)
Milk (full)	4.7	15
Milk (skimmed)	4.8	15
Lactose-free milk	<0.1	<0.1
Goat's milk	4.5	13
Buttermilk	3.0	9.0
Butter	0.5	0.1
Yoghurt (fresh)	3.0	9.3
Yoghurt (biological)	4.0	9.5
Cream cheese	3.0	0.9
Soft cheese (eg, camembert)	0.3	0.1
Hard cheese (eg, cheddar and gruyere)	0.1	<0.1
Cream	3.6	3.2
Soft ice cream	6.4	5.7
Latte Macchiato	4.3	8.6
Lasagne	1.1	2.6
Cheeseburger	0.9	1.1
Ready sauces	3.6	4.5
Pudding/custard	3.6	4.5
Rice, nut, soy or oat beverages	0.0	0.0



0,01g laktózy/ 100ml

podmáslí

mléko

smetana

tvaroh

jogurt

tvrdý sýr

máslo

Vztah laktóзовé intolerance a syndromu dráždivého tračníku (IBS)

- pacienti s LI a syndromem dráždivého tračníku referují podobné kl. příznaky
- u obou onemocnění známky aktivace vrozeného slizničního imunitního systému
- střevní biopsie prokazuje větší množství žírných buněk a intraepiteliálních lymfocytů, prozánětlivých cytokinů oproti kontrolní skupině
- 70% pacientů s IBS klinické zlepšení na dietě s nízkým obsahem fermentabilních cukerných zbytků včetně laktózy

Syndrom dráždivého tračníku (IBS)

- FGDI – functional gastrointestinal disorder – funkční gastrointestinální onemocnění
- Diagnóza po příslušném lékařském vyšetření a zhodnocení, kdy příznaky nelze připsat jinému zdravotnímu stavu
- Opakující se břišní diskomfort a bolest alespoň jednou týdně po dobu 3 a více měsíců, se změnou vyprazdňování
- Etiologie nejasná, roli hraje střevní dysbióza
- Prevalence 10-20% populace, predominance žen (3x častěji)
- 20 - 30% IBS postinfekčně

Dietní vlivy - modulace správného střevního mikroprostředí

FODMAPs

fermentabilní oligo-, di-, monosacharidy a polyoly

špatně absorbovatelné sacharidy, substrátem pro bakteriální fermentaci ve střevě - zvýšení obsahu plynu, vliv na střevní motilitu, senzitivitu a na složení mikrobioty

Dieta s vysokým obsahem FODMAPs zvyšuje bakteriální produkci histaminu zvyšováním řádu *Enterobacteroides*
Působí prostřednictvím H4 receptorů na střevní endokrinní buňky

Pacienti s IBS zvýšené množství histaminu ve stolici

FODMAPs

Zdrojem strava bohatá na fruktózu, laktózu, fruktany, galaktany

Potravininy s vysokým FODMAPs s nízkým FODMAPs

	HIGH FODMAP FOODS	LOW FODMAP FOODS
VEGETABLES	Cibule, česnek, řepa, květák	Alfalfa, bean sprouts, green beans, bok choy, capsicum, carrot, fresh herbs, choy sum, cucumber, lettuce, rocket, tomato, zucchini.
FRUIT	Jablko, broskev, mango	Banana, blueberries, strawberries, cherries, kiwi, orange, mandarin, grapes, melon
GRAINS	Rye, wheat-containing breads, wheat-based fruit, lepek	Gluten-free bread and sourdough spelt bread, rice bubbles, oats, gluten-free pasta, rice, quinoa
MEAT & ALTERNATIVES	Luštěniny	Meats, fish, chicken, Tofu, tempeh, almonds (<10 nuts), pumpkin seeds
DAIRY	Cow's cream, laktóza	Lactose-free milk, lactose-free yoghurts, hard cheese



Dieta s nízkým obsahem FODMAPs

Vliv na mikrobiální složení střevní sliznice

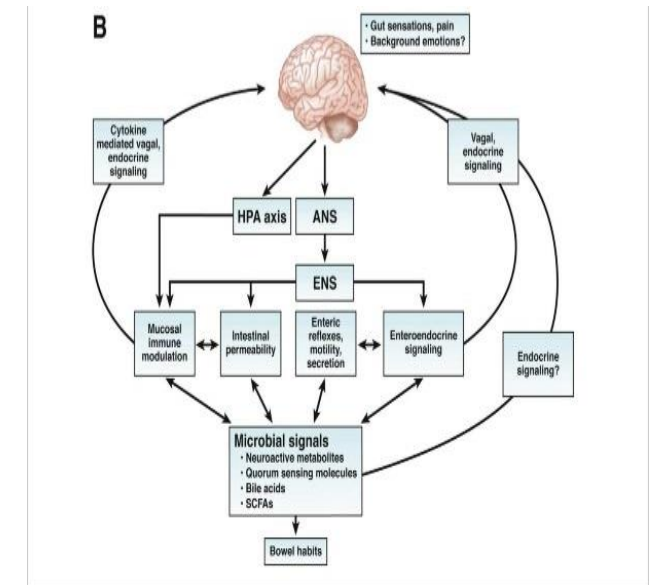
Normalizace funkce střevních endokrinních buněk

Interakcí s autonomním nervovým systémem

- regulují funkci střev

- zlepšení senzitivity, motility a vstřebávání

gut-brain axis



Závěr

- **Laktózová malabsorpce** – porucha vstřebávání mléčného cukru (laktózy) v tenkém střevě při snížení exprese enzymu laktázy
- Klinické projevy laktózové malabsorpce označujeme jako **laktózovou intoleranci**.
- Primární LI – nejčastěji laktázová non perzistence (genetické vývojové snížení laktázy)
- Sekundární LI při poruše (přechodné) střevních buněk – celiakie, Crohnova choroba – důležité rozlišit, léčit základní onemocnění

Závěr

- Nejprínosnější diagnostika LI - dechový vodíkový test: prokáže i klinické příznaky po podání mléčného cukru
- Dieta víceúrovňová - vždy dle tolerance konkrétního pacienta, i malé množství laktózy v dietě prospěšné (přívod vápníku, vitamínu D)
- Pacienti se syndromem dráždivého tračníku kromě intolerance laktózy i intolerance dalších cukerných zbytků – prospěšná dieta s nízkým FODMAPs

Děkuji za pozornost.

