

GENETIČKA PREDISPOZICIJA ZA NEPODNOŠENJE LAKTOZE

VEDRANA ŠKARO^{1,2}

Simptomi nepodnošenja laktoze variraju od osobe do osobe, ovisno o količini konzumirane laktoze, stupnju nedostatka enzima laktaze i namirnicama kojima se laktoza unosi u organizam. Kod pojave abdominalnih simptoma povezanih s konzumacijom laktoze važno je utvrditi radi li se o trajnom ili prolaznom nedostatku enzima koji ju razgrađuje kako bi se primijenio adekvatan tretman za rješavanje uzroka simptoma. Naime, uzrok može biti genetička predispozicija ili oštećenje sluznice tankog crijeva do kojeg može doći uslijed infekcije, učestalih proljeva, celijakije, Chronove bolesti, kemoterapije i sl. U slučaju kada je se radi o nasljednom nedostatku laktaze problem nepodnošenja laktoze se može riješiti adekvatnom prehranom. Ukoliko se mlijeko i mliječni proizvodi eliminiraju iz prehrane, važno je, posebice kod djece, da se kalcij i vitamin D nadoknade iz drugih izvora kako posljedično ne bi došlo do neadekvatne mineralizacije kostiju. Ukoliko genetička analiza pokaže da ne postoji predispozicija za intoleranciju laktoze, traženje primarnog uzroka gastrointestinalnih tegoba treba usmjeriti prema drugoj dijagnozi.

Deskriptori: LAKTOZA, INTOLERANCIJA, GENETIČKA PREDISPOZICIJA, PIROSEKVENCIJANJE

UVOD

Nemogućnost probave mliječnog šećera laktoze posljedica je nedovoljne proizvodnje enzima laktaze u sluznici tankog crijeva. S obzirom da tada enzim ne može razgraditi laktozu na glukozu i galaktozu, koje su lako probavljive te se vrlo brzo apsorbiraju kroz tanko crijevo i odlaze u krvotok, fermentaciju vrši mikroflora debelog crijeva pri čemu nastaju vodik, ugljični dioksid i metan. Zbog toga svaki veći unos mlijeka i mliječnih proizvoda uzrokuje nelagode nastale spomenutim plinovima, poput nadutosti, grčeva, bolova u trbuhu i proljeva koji je uzrokovan osmotskom neravnotežom (nerazgrađena laktoza iz krvne plazme izvlači tekućinu koja zatim "prepuni" debelo crijevo) (1-4). Te neugodne crijevne tegobe javljaju se najčešće od 30 minuta do nekoliko sati nakon konzumiranja namirnica koje sadrže laktozu (mlijeko,

mliječni proizvodi i ostala hrana koja u sebi sadrži tragove laktoze npr. kruh i ostali pekarski proizvodi, žitne pahuljice, instant juhe i pića, margarin, mesne prerađevine, preljevi za salate, slatkiši i grickalice, miksevi za palačinke, biskvite i kolače). Intolerancija laktoze nastaje kada se enzim ne proizvodi u količinama dovoljnim za njenu razgradnju (hipolaktazija) ili kad enzim u potpunost nedostaje (alaktazija) zbog čega se javljaju gore spomenuti simptomi. U oba slučaja apsorpcija hranjivih tvari u organizam je nedovoljna. Problem je moguće riješiti na adekvatan način ukoliko je poznat uzrok smanjenja količine enzima. Jedan od načina utvrđivanja uzroka je i utvrđivanje genetičke predispozicije analizom DNA. Kod utvrđene genetičke predispozicije problem je najčešće moguće riješiti prilagođenom prehranom bez mlijeka i mliječnih proizvoda i/ili uzimanjem enzima laktaze u vidu proizvoda koji su dodatci prehrani. Pri tome je važno, posebice kod djece, kalcij i vitamin D nadoknaditi iz drugih izvora kako posljedično ne bi došlo do neadekvatne mineralizacije kostiju. Ako se analizom DNA ne utvrdi genetička predispozicija intolerancije laktoze, a simptomi posto-

je, traženje primarnog uzroka potrebno je usmjeriti prema drugoj dijagnozi. Adultna hipolaktazija nastaje u različitom periodu djetinjstva, ovisno o populaciji. Oko 70% svjetske populacije ima adultnu hipolaktaziju, a postotak varira ovisno o etničkoj skupini i konzumaciji mlijeka i mliječnih proizvoda. Rezultati provedene studije utvrđivanja genetičke predispozicije za intoleranciju laktoze u hrvatskoj populaciji u skladu su s rezultatima objavljenim za ostale populacije.

KLASIFIKACIJA

Razvojna (neonatalna) deficijencija laktaze je relativni nedostatak enzima laktaze kod nedonoščadi rođene prije 34 tjedna gestacije zbog nedovoljno razvijenog gastrointestinalnog trakta (5, 6).

Kongenitalna (prirodna) deficijencija laktaze je vrlo rijetka, a javlja u novorođenčadi (7, 8). Manifestira se jakim vodenastim proljevom, koji se javlja ubrzo nakon prvog dojenja. Gubitak hranjivih tvari, elektrolita i tekućine je znatan, tako da novorođenče ne napreduje, javlja se dehidriranost, hipoglikemija i acidoza. Prije dvadesetog stoljeća novorođenčad s kongenitalnom deficijenci-

¹Genos DNA laboratorij

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Osijeku

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Vedrana Škaro

Genos DNA laboratorij

10000 Zagreb, Hondlova 2/11

E-mail: vskaro@genos.hr

jom laktaze ne bi preživljavala s obzirom da nije postojala adekvatna zamjena za majčino mlijeko, a koja ne bi sadržavala laktozu. U današnje vrijeme problem je rješiv jer nakon uvođenja prehrane bez laktoze proljev prestaje, dijete dobiva na tjelesnoj masi, rast i razvoj se normaliziraju. No, kako problem ipak ne bi postao opasan za život, važno je na vrijeme ga prepoznati i brzo djelovati. Ovaj tip nedostatka enzima je doživotan stoga zahtijeva trajnu prehranu bez laktoze (1).

Sekundarna (stečena) deficijencija laktaze je prolazni poremećaj koji nastaje uslijed oštećenja sluznice tankog crijeva. To je česta pojava uslijed akutnog gastroenteritisa koji za posljedicu, uz povišenu temperaturu i povraćanje, ima učestale vodenaste stolice. Njegov glavni uzročnik kod djece je rotavirus ili parazit *Giardia*, a kod odraslih norovirus. Do oštećenja sluznice tankog crijeva može doći i uslijed bilo kojeg drugog upalnog stanja gastrointestinalnog trakta kao i uslijed celijakije, Chronove bolesti, resekcije ili se javlja kao nuspojava kemoterapije i ioniziranih zračenja (1, 2). Privremena intolerancija laktoze u ovom slučaju prestaje nakon 3-4 tjedna kada se sluznica tankog crijeva oporavi od oštećenja. Za olakšavanje simptoma u tom periodu pomaže prehrana bez laktoze. Iako se sekundarna deficijencija laktaze može javiti u bilo kojoj dobi, djeca u dobi do 2 godine su najpodložnija zbog visoke osjetljivosti crijeva na infektivne agense, manje površine crijeva i ovisnosti o prehrani koja se bazira na mlijeku i mliječnim proizvodima zbog unosa kalcija i vitamina D bitnih za adekvatnu mineralizaciju kostiju (9).

Primarna deficijencija laktaze (adultna hipolaktazija) posljedica je genske predodređenosti, a karakterizira je smanjenje nivoa laktaze na oko 10% vrijednosti u odnosu na one koje postoje pri rođenju. Nasljeđuje se autosomalno recesivno. Heterozigoti pokazuju aktivnost laktaze, ali ne u onoj mjeri kao homozigoti. Aktivnost laktaze se najčešće počinje prirodno smanjivati u dobi od oko 2 godine (znakovi i simptomi intolerancije laktoze obično se ne manifestiraju prije 6-7 godine života) te se do odrasle dobi smanji za oko 90% (u nekim populacijama je moguće da se to dogodi već do 4.

ili 5. godine života). Adultna hipolaktazija bi se stoga mogla smatrati normalnim stanjem. Ipak, kod nekih populacija postoji varijanta gena na kromosomu 2 koja je povezana s daljnjom produkcijom i aktivnošću laktaze i u odrasloj dobi (1, 10, 11).

Približno 70% svjetske populacije ima primarnu intoleranciju laktoze. Učestalost intolerancije laktoze značajno se razlikuje u pojedinim dijelovima svijeta tj. varira između različitih etničkih populacija, ovisno o namirnicama kojima se laktoza unosi u organizam te njenoj količini. Ti čimbenici su kroz povijest doveli do genske selekcije kojom je uvjetovana sposobnost i mogućnost pojedinca da probavi laktozu. Smatra se da je prirodna selekcija odigrala glavnu ulogu u određivanju učestalosti intolerancije laktoze u različitim populacijama. Intolerancija laktoze se u Europi javlja kod 5-12% bijele populacije, dok se među određenim etničkim skupinama javlja čak i do 50-80%. Također, intolerancija laktoze je češća u Aziji, Africi, južnoj Indiji i Europi (Mediteran, posebice Španjolska), nego u zemljama središnje i sjeverne Europe i Indije. Tako primjerice, gotovo 90% Azijata ne podnosi laktozu, a učestalost intolerancije laktoze u zemljama sjeverne Europe, posebice Skandinaviji, gdje je prehrana mliječnim proizvodima dominirala kroz povijest, je 2-5%. Intolerancija laktoze u sjevernoj Indiji je 25%, u južnoj Indiji 65%, a u središnjoj Europi oko 30% (1, 10-12). U usporedbi s podacima objavljenim za ostale populacije rezultati dobiveni provedenom studijom za populaciju Hrvatske (genetička predispozicija za intoleranciju laktoze od oko 40%) potvrđuju trend smanjenja perzistencije laktaze sa smanjenjem geografske dužine u Europi (2).

Dakle, adultna hipolaktazija je genski uvjetovana. Najčešće je povezana s promjenom na samo jednoj poziciji unutar gena MCM6 na kojoj može biti prisutan citozin (C) ili timin (T). Zbog ovog nukleotidnog polimorfizma u ljudi postoje dvije inačice spomenutog gena od čega je citozin mnogo učestaliji u ljudskoj populaciji diljem svijeta i povezan je s intolerancijom na laktozu. S druge strane, timin, koji je uzrokom tolerancije laktoze, mnogo je manje zastupljen, a pronađen

je u onih populacija koji su u prošlosti zbog načina života ovisili o prehrani baziranoj na mlijeku i mliječnim proizvodima te tako zadržali sposobnost probave laktoze. Primjer su Skandinavske zemlje (Švedska i Finska), ali i Beduini iz Arapske pustinje te nomadski narod Tuarezi koji se bave uzgojem stoke (13).

Kulturno-povijesna hipoteza nastanka ovog tipa intolerancije laktoze je da je mutacija prouzrokovala da određeni broj ljudi ostaje tolerantan na laktozu i nakon dojenačke dobi, što je ovu populaciju učinilo sposobnijom za preživljavanje, pogotovo u uvjetima gdje su svježe, neprerađeno mlijeko i mliječni proizvodi predstavljali bitan izvor hranljivih tvari. Također, genska selekcija omogućila je postojanost tolerancije na laktozu u zemljama sjeverne Europe zbog malog broja sunčanih dana u tom području i činjenice da je laktoza stimulator apsorpcije kalcija (12, 14).

S obzirom da postoje različiti stupnjevi intolerancije na laktozu, neke osobe ne podnose niti najmanju količinu laktoze dok ih većina može konzumirati preporučenu količinu mlijeka. Iako intolerancija laktoze ne predstavlja opasnost po čovjekovo zdravlje, navedene probavne smetnje koje ona izaziva mogu znatno smanjiti kvalitetu života. Ako problem nedovoljne apsorpcije ugljikohidrata traje duže vrijeme jer se kasno otkrije, probavni sustav postaje sve slabiji, pri čemu može doći do problema s apsorpcijom ostalih hranjivih tvari te nastanak raznih bolesti. Oslabljeni probavni sustav je podložan prekomjernom razmnožavanju parazita, gljivica i bakterija, što može dodatno poremetiti ravnotežu crijevne mikroflore. Potencijalni problem kod djece i žena u menopauzi može biti veća podložnost frakturama kostiju uslijed nedovoljne mineralizacije kostiju ukoliko se zbog prilagođene prehrane, uvjetovane intolerancijom laktoze, u organizam iz alternativnih izvora ne unose dovoljne količine kalcija i vitamina D (15).

DIJAGNOZA

Svaka treća osoba koja smatra da ima intoleranciju laktoze zapravo je nema. O štetnosti samodijagnoze intolerancije laktoze svjedoči i studija koja

je pokazala da se izbacivanje mlijeka i mliječnih proizvoda kod adolescentica negativno odrazilo na kvalitetu kostiju, iako je konačnici tek u 38% slučajeva potvrđena intolerancija laktoze. Službeno testiranje na intoleranciju laktoze je važno, ne samo da bi se ta dijagnoza potvrdila i čim prije uvela adekvatna prehrana već da bi se, u slučajevima kada se zapravo ne radi o intoleranciji laktoze, dijagnosticiranje moglo usmjeriti prema pravom stanju tj. bolesti koja zapravo uzrokuje simptome (16).

Važno je razlikovati intoleranciju laktoze od manjka enzima laktaze. Naime, osoba s blažim manjkom laktaze najčešće nema simptome nakon konzumiranja mlijeka. Čak i osobe s umjerenim manjkom laktaze ne moraju imati simptome. Dijagnoza manjka laktaze odnosi se na smanjenu količinu laktaze u tankom crijevu, no bez pojave simptoma, dok se dijagnoza intolerancije laktoze odnosi na smanjenu količinu laktaze koja uzrokuje simptome.

Nepodnošenje kravljeg mlijeka relativno je čest problem kod beba i djece. Međutim, važno je utvrditi je li dijete alergično ili intolerantno na mlijeko. Dok je intolerancija laktoze problem probavnog sustava, alergija na mlijeko je reakcija imunološkog sustava na proteine iz mlijeka. Zbog toga kao terapija za alergiju ne pomaže konzumiranje mlijeka sa smanjenim udjelom laktoze, već je nužno potpuno izbacivanje svih mliječnih namirnica i mliječnih preradevina iz prehrane (16). Testovi za toleranciju laktoze mjere sposobnost crijeva da razgrade laktozu, a takvih testova postoji nekoliko:

Eliminacijska dijeta podrazumijeva dvotjednu prehranu bez mlijeka i mliječnih proizvoda. Iako jednostavan, ovaj test može navesti na pogrešne zaključke ako se ne provodi dovoljno dugo te iz razloga što su mliječni proizvodi jako učestali u hrani koja je dostupna u supermarketima ili restoranima tako da je gotovo nemoguće biti siguran da se dijeta rigorozno provodi (1). Test s mlijekom provodi se tako što se nakon gladovanja preko noći popije čaša bezmasnog mlijeka te nakon toga ponovno ništa ne jede i ne pije sljedećih 3-5 sati. U slučaju in-

tolerancije, u tom periodu će se pojaviti simptomi. No, u ovom slučaju kod mlađe djece nije moguće isključiti da je uzrok simptoma alergija na mlijeko. Također, za točno interpretiranje rezultata važna je količina mlijeka koju je potrebno popiti, a koja ovisi o uobičajenim navikama pijenja mlijeka za pojedinu osobu.

Krvna pretraga mjeri količinu glukoze (šećer koji nastaje razgradnjom laktoze) prije i u određenim vremenskim periodima nakon konzumiranja tekućine s laktozom. Osam sati prije testa se ne smije jesti. Na intoleranciju laktoze ukazuje manjak glukoze u krvi (<20 mg/dl). Iako jednostavan, ovaj test se ne primjenjuje često jer zahtijeva višestruko vađenje krvi koje kod nekoga može izazvati nelagodu i manji osjećaj boli (u nekim slučajevima je postupak otežan zbog manje vidljivih krvnih žila, ili je moguća pojava većeg krvarenja, nesvjestice, hematoma, infekcije). Osim toga postoje i konkretniji nedostaci metode kao što je nedefiniran rezultat, a to je slučaj ako je u periodu 2h nakon ispijanja tekućine s laktozom porast glukoze u krvi iznosi 20-30 mg/dl. Također, test može dati i lažno pozitivne rezultate. Kod pozitivnog rezultata testiranja glukoze u krvi, preporuča se napraviti test tolerancije na glukozu kako bi se isključila mogućnost da su dobivene vrijednosti rezultat nesposobnosti organizma da apsorbira glukozu (1, 2).

Izdisajni test vodika mjeri količinu vodika u izdahnutom zraku, a koji nastaje kako produkt bakterijske razgradnje laktoze. Visoka koncentracija tog plina u izdahnutom zraku je znak da laktoza nije razgrađena. Mjerenja se rade na prazan želudac, prije i u određenim vremenskim intervalima nakon konzumiranja tekućine s laktozom. Test nije pogodan za jako malu djecu. Nedostatak testa je što je dug i zamoran (uzorkovanje simptoma svakih 10-15 min u periodu 3-5 sati), potrebno je konzumirati veće količine laktoze, a i mogu se dobiti lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati (1-3, 17).

Biopsija tankog crijeva je najdirektniji test za utvrđivanje prisutnosti ili nepostojanja laktaze u crijevnoj sluznici, a provodi se endoskopijom koja može biti nelagodna za osobu koja se testira. No,

za utvrđivanje točne količine laktaze u svrhu znanstvenog istraživanja potrebno je provesti mjerenja glasničke RNA (mRNA) u za to specijaliziranom laboratoriju. Jedna od točnijih metoda kojom se može dijagnosticirati nedovoljna apsorpcija laktoze je biokemijski test pomoću enzima glukoz oksidaze koji detektira glukozu oslobođenu razgradnjom laktoze u uzorku tankog crijeva. Zbog invazivnosti biopsije tankog crijeva metoda je zamijenjena endoskopskom biopsijom duodenuma. Usprkos tome što je aktivnost laktaze općenito 40% niža u duodenumu nego u tankom crijevu, ovaj brzi test koji se izvodi na uzorku duodenuma vrlo efektivno identificira pacijente koji imaju sniženu razinu laktaze i to sa osjetljivošću od 95% do čak 100% (2).

Molekularne metode baziraju se na analizi slijeda deoksiribonukleinske kiseline (DNA) kao nositelja genske informacije. Adultni tip hipolaktazije povezan je s nekodirajućom mutacijom na kromosomu 2 u genu MCM6 (18). Radi se o jednostavnoj zamjeni citozin/timin (C/T) na poziciji LCT-13910. Genotipiziranje LCT-13910 C/T polimorfizma moguće je napraviti različitim metodama, no većina ih je tehnički zahtjevna i skupa, a neke su manje osjetljive i nedovoljno specifične. Pirosekvenciranje je automatizirana i sofisticirana tehnika koja se temelji na sintezi jednolančane DNA molekule i detekciji točno određenih nukleotidnih sljedova u stvarnom vremenu. U ovom konkretnom slučaju omogućava genotipizaciju polimorfizma koji je odgovoran za adultnu hipolaktaziju odnosno određuje slijed DNA za C/T polimorfno mjesto u MCM6 genu. Ova metoda direktnog sekvenciranja DNA je visoko specifična i daje nesporne rezultate genotipiziranja, a samu DNA moguće je izolirati iz krvi ili brisa sluznice usne šupljine što znači da je moguća nelagoda za osobu koja se testira svedena na minimum (13, 19). Iako je za određivanje genetičke predispozicije u europskim populacijama polimorfizam LCT-13910 najznačajniji, treba imati na umu da, kako je ranije spomenuto, zbog kulturne i geografske raznolikosti u nekim drugim populacijama 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) (4, 10-12, 18, 20). S obzirom na migracije ljudi koje su s godinama sve učestalije, nije neuobičajeno da u europskim državama žive npr. azijati pa prilikom utvrđivanja genetičke predispozicije za intoleranciju laktoze treba vodi računa odakle osoba potječe i imati na umu da se testiranju polimorfizmi koji su relevantni za tu populaciju. Također s obzirom na sve prisutnije testove koji se mogu napraviti bez odlaska u laboratorij (setovi za izuzimanje brisa sluznice usne šupljine dostupni su u ljekarnama ili kupnjom putem interneta), moguće je da za testiranu osobu nedostaje podatak o populaciji kojoj pripada. U tim slučajevima uputno je testirati svih 5 polimorfizama za koje je utvrđeno da su povezani s intolerancijom laktoze kako bi se izbjegla mogućnost izdavanja rezultata koji možda nije relevantan za tu osobu. DNA test otkriva postoji li genetička osnova mogućnost za manifestaciju intolerancije ili ne pa u skladu s rezultatima testa pojedinac može prilagoditi svoje prehranbene navike. Ukoliko se DNA testiranjem utvrdi da ne postoji genetička predispozicija, intolerancija laktoze se može eliminirati kao uzrok probavnih smetnji i problem se može usmjeriti prema drugoj dijagnozi (npr. celijakija, infekcija crijeva i upalnih bolesti crijeva tipa ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest).

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Heyman MB. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1279-86.
- Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho JF. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113-21.
- Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka RS, Fox M: Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J*. 2013; (0): 1-9.
- Mattar R, Monteiro SM, Villares CA, Santos FA, Silva YMK, Carrilho JF. Frequency of LCT-13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. *Nutr J*. 2009; 8: 46-9.
- Antonowicz I, Lebenthal E. Developmental patterns of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. *Gastroenterology*. 1977; 72: 1299-303.
- Erasmus HD, Ludwig-Auser HM, Paterson PG, Sun D, Sanka-ran K. Enhanced weight gain in preterm infants receiving lactase-treated feeds: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr*. 2002; 141: 532-7.
- Lifshitz F. Congenital lactase deficiency. *J Pediatr*. 1966; 69: 229-37.
- Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency: a clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child*. 1983; 58: 246-52.
- 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 (2): 204-9.
- Mattar R, Monteiro MS, Kinoshita da Silva MJ, Carrilho JF. 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 (12): 1399-400.
- Tishkoff AS, Reed AF, Ranciaro A et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007; 39 (1): 31-40.
- Xu L, Sun H, Zhang X et al. The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Journal Gastroenterol*. 2010; 45: 168-74.
- Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*. 2004; 53: 1571-6.
- Misselwitz B. Lactose intolerance: New insights due to Blinded Testing. *Digestion*. 2014; 90: 72-63.
- El Shafiea AM, Shaheen HM, El bary Ebrahimc ESA. Lactose intolerance among peditrics: systematic review. *Menoufia Med J*. 2015; 28: 315-8.
- Bošnjir J, Colić Barić I, Čurić D, Mandić LM: Alergije podrijetlom iz hrane. Hrvatska agencija za hranu. 2009; 19-22.
- Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G et al: Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clin Chim Acta*. 2007; 383: 91-6.
- <http://www.ensembl.org/>
- Nilsson TK, Johansson CA. A Novel Method for Diagnosis of Adult Hypolactasia by Genotyping of the 13910 C/T Polymorphism with Pyrosequencing Technology. *Scand J Gastroenterol*. 2004; (3): 287-90.
- Nilsson TK, Olsson AL. Simultaneous genotyping of the three lactose tolerance linked polymorphisms LCT -13907C>G, LCT -13910C>T and LCT -13915T>G with Pyrosequencing technology. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46 (1): 80-4.

Summary

GENE PREDISPOSITION FOR LACTOSE INTOLERANCE

V. Škaro

Lactose intolerance symptoms vary between individuals depending on the amount of lactose consumed, degree of lactase deficiency, and the food type in which the lactose is ingested. When abdominal symptoms related to the lactose digestion are present, it is important to determine whether the lactase deficiency is transient or permanent so that adequate treatment can be applied to address the causes of symptoms. The cause may be genetic predisposition or damage to the lining of the small intestine caused by infection, frequent diarrhea, celiac disease, Crohn's disease, chemotherapy, etc. In the case of acquired lactose intolerance, the problem can be overcome by dietary changes. If milk and dairy products are eliminated from the diet, it is important, especially for children, to take calcium and vitamin D from supplements in order to prevent inadequate bone mineralization. If the DNA analysis shows that there is no genetic predisposition for lactose intolerance, seeking of primary causes of gastrointestinal problems should be redirected to another diagnosis.

Descriptors: LACTOSE, INTOLERANCE, GENETIC PREDISPOSITION, PYROSEQUENCING

Primljeno/Received: 22. 2. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 3. 2016.