

CSIKI ZOLTÁN DR.¹, KOVÁCS DÓRA OH.⁴, CSIKI EMESE OH.⁴, ANDRÁS CSILLA DR.², PAPP GÁBOR DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.³

¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. számú Belgyógyászati Klinika, Debrecen, ²Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Tanszék, Debrecen, ³Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen, ⁴Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, ÁOK, Debrecen

A LAKTÓZÉRZÉKENYSÉG GYAKORLATI VONATKOZÁSAI

A LAKTÓZ-INTOLERANCIA VILÁGSZERTE A GASTROINTESTINÁLIS PANASZOK EGYIK LEGGYAKORIBB OKA. A BETEGSÉGRE LEGINKÁBB A LAKTÓZ TARTALMÚ ÉTELEK (FŐLEG TEJ ÉS TEJTERMÉKEK) FOGYASZTÁSA UTÁN JELENTKEZŐ PUFFADÁS, FLATULENCIA, NEM RITKÁN HASMENÉS, ESETLEG HÁNYINGER, HÁNYÁS HÍVHATJA FEL A FIGYELMET. A TÜNETEK NAGYBAN HASONLÍTANAK AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMÁBAN TAPASZTALTAKHOZ, AZONBAN MIVEL A BETEGSÉG MÁS-MÁS TERÁPIÁS KONZEKVENCIÁVAL JÁR, A MEGFELELŐ DIFFERENCIÁLDIAGNÓZIS KULCSFONTOS SÁGÚ AZ ADEKVÁT KEZELÉSHEZ. KÖZLEMÉNYÜNKBEN ÁTTEKINTJÜK, A LAKTÓZ-INTOLERANCIA ETIOLÓGIÁJÁT, KLINIKAI TÜNETTANÁT, DIAGNOSZTIKAI KIHÍVÁSAIT ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEIT.

Kulcsszavak: laktóz-intolerancia, hidrogén kilégzési teszt, irritábilis bél szindróma

THE LACTOSE INTOLERANCE IN PRACTICE. LACTOSE INTOLERANCE IS A COMMON CAUSE OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN ALL POPULATIONS WORLDWIDE. LACTOSE INTOLERANCE SHOULD BE CONSIDERED IN PATIENTS SUFFERING FROM BLOATING, FLATULENCE AND EVEN DIARRHOEA, AND ON SOME OCCASIONS, NAUSEA OR VOMITING AFTER THE CONSUMPTION OF LACTOSE-CONTAINING FOOD (MAINLY MILK OR OTHER DAIRY PRODUCTS). THE SYMPTOMS OF THIS CONDITION CAN BE VERY SIMILAR TO THOSE OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME, BUT THE TREATMENTS DIFFER, THUS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IS A CRUCIAL STEP IN THE PROCESS OF DISEASE MANAGEMENT. IN THIS REVIEW, WE DISCUSS THE ETIOLOGY, CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF LACTOSE INTOLERANCE.

Key words: lactose intolerance, lactose breath test, irritable bowel syndrome

A laktóz-intolerancia – vagy tejcukor-érzékenység – az egész világon egy széles körben elterjedt betegség, amelynek következményeként több milliárd ember kényszerül étrendjéből mellőzni a tejet és tejtermékeket. A betegség elterjedtsége jellegzetes földrajzi eloszlást mutat. A laktóz-intolerancia gyakorisága az ázsiai és afrikai országokban a legmagasabb, amelyekben a lakosság majdnem egésze érintett. Európában a tejcukor-érzékenység prevalenciája északról dél felé haladva nő; amíg a skandináv országokban a gyakorisága csupán 2-3%, addig a mediterrán országokban – köztük Olaszországban – már minden második embert érinti. Magyarország mind a földrajzi elhelyezkedése, mind a

laktóz-intolerancia gyakoriságának viszonylatában köztes helyet foglal el Európában. Hazánkban a felnőtt lakosság közel harmadánál jelentkeznek gasztrointesztinális tünetek minimális, illetve kis mennyiségű tejtermék fogyasztása esetén (1).

A tejcukor-érzékenység hátterében a laktóz elégtelen mértékű lebontása áll. A laktóz egy diszacharid, ami legnagyobb mennyiségben az anyatejben, és valamivel kisebb mennyiségben a tehéntejben is megtalálható. Ahhoz hogy a laktóz a szervezet számára hasznosítható legyen, szükség van az úgynevezett laktáz nevű enzimre, ami egy béta-galaktózidáz, és a laktózt glükózzá és galaktózzá képes bontani. Az így keletkezett monoszacharidok az enterocytá-

kon keresztül a véráramba jutnak. A glükóz elsősorban energiaforrásként szolgál a szervezet számára, míg a galaktóz a glikolipidek és glikoproteinek szintézisében hasznosul (2).

A laktóz-intoleranciának – a betegség etiológiáját tekintve – három típusát különböztethetjük meg. A kongenitális laktóz-intolerancia nagyon ritka kórkép, összesen körülbelül 40 esetről tudunk. Két altípusa ismert: egyik esetben a laktáz gén mennyiségi, másik esetben pedig minőségi mutációja okozza a betegséget. Mindkettőben közös, hogy autoszomális recesszív módon öröklődnek és hasonló, jellegzetes tüneteket okoznak: az anyatejes táplálás megkezdését követően flatulencia, hasi fájdalom, hasmenés, há-

nyás, következményes dehidráció jelentkezik (3).

A primer típusú laktóz-intoleranciát a leggyakrabban előforduló örökletes betegségnek tartják. Nemrég sikerült beazonosítani a laktázt kódoló gént (LCT). Kimutatták, hogy az úgynevezett „vad típus” esetében a szervezet ún. nem perzisztáló típusú laktázt termel, ami magyarázza a primer laktóz-intolerancia oly gyakori előfordulását. Vad típus esetén a laktáz enzim a megszületést követően rövid időn belül eléri a legmagasabb szintjét, ezután az életkorral folyamatosan csökken, a laktóz további bevitele ellenére is. A laktóz-intolerancia morbiditása alacsony, legkorábban 6 éves korban jelentkezik, de gyakori a felnőttkori forma is, a 20 és 40 éves kor közötti betegségkedet. Mindkét nem egyforma gyakorisággal érintett. A népesség megközelítőleg 70%-a a vad típusba tartozik. Létezik azonban egy olyan autoszomális domináns módon öröklődő „génhiba” is, amely felnőtt egyedek számára is lehetővé teszi a tejcukor emésztését. A nemrég felfedezett MCM6 gén területén elhelyezkedő specifikus DNS szekvencia felelős az LCT gén expressziójának – ezáltal a szervezet laktáz termelésének – regulációjáért. Mutációk ebben a DNS szekvenciában a laktáz enzim perzisztálásához vezethet. Az újabb kutatások során több olyan egyedi nukleotidot érintő polimorfizmus (SNP) is felismerésre került (–13910 C>T, –22018 G>A, –13915 T>G), amely egyértelműen összefüggést mutat a laktáz enzim perzisztálásával, és jelenleg is intenzív kutatások folynak további olyan SNP-k azonosítására, amelyek bizonyítottan laktát-toleranciához vezetnek (4–7).

A szekunder, vagy szerzett laktáz deficiencia a laktáz gén perzisztáló variánsával rendelkezők megbetegedése és esetükben a laktáz aktivitás átmeneti 50% alá csökkenése, esetleges elvesztése okozza a tüneteket. Mivel a laktáz enzim legfőképpen a jejunumban termelődik, és a bélbolyhok csúcsán halmozódik fel, ezért funkciója sokkal sebezhetőbb a bélbetegségek és a bélnyálkahártya sérülései esetében, szemben a többi diszacharidáz enzimmal, amelyek mélyebben találhatók (8). A laktáz szerzett elégtelensége így kialakulhat vékonybél rezekció, illetve gasztrektómia után, valamint oka

lehet minden olyan betegség, illetve iatrogén ártalom, amely a bélnyálkahártya epitheliumát károsítja. Szekunder laktáz deficienciát okozó fertőzések eredetű betegségek: az akut gasztroenteritisz, az ascariasis, a giardiasis, a HIV-enteropátia, a malnutríció, a trópusi sprue, illetve a Whipple-kór (9). Iatrogén tényezők közül megemlíthető a hosszú ideig tartó antibiotikum-szedés, a kemoterápia és az irradiáció okozta enteritisz ami némely esetben intoleranciához vezethet (10). Egyéb betegségek, úgy, mint a karcinoid szindróma, a cöliákia, a Crohn-betegség, a diabéteszes gasztro- és enteropátia, a gasztrinóma, a Kwashiorkor és a szukráz deficiencia is lehet oka a betegségnek (8).

TÜNETTAN

A laktáz hiánya, illetve csökkent termelése következtében a laktóz tartalmú ételek bizonyos – egyénenként eltérő – mennyiség feletti fogyasztása klinikai tünetekhez vezethet. Laktáz hiány esetén elmarad a bevitt laktóz hidrolízise glükózzá és galaktózzá, és az emésztetlen laktóz ozmotikusan aktív anyag lévén, elektrolit- és folyadékszerekcióhoz vezet, ami a vékonybél tranzitot felgyorsítva, tovább fokozza a maldigestiót. A nagy mennyiségű folyadék és elektrolit tovább halad a vastagbélbe, ahol az ottlévő bélbaktériumok a laktózt rövid láncú zsírsavakká, széndioxiddá, metánná, hidrogénné és kénhidrogénné bontják, amelyek együttesen felelősek az odorózus flatulenciáért (8). A hidrogén ezek közül az egyetlen, amely képes a bél falon átlépve bejutni a véráramba és kiválasztódni a tüdőn keresztül. A betegségnek jellegzetes tünete a tej elfogyasztását követően jelentkező puffadás, görcsös hasi fájdalom, erős szelek. A laza, hasmenéses széklet is gyakori tünet, ami az egyéni laktóz-tolerancia függvénye. Számos más tünet is előfordulhat, úgy mint a belek gázossága, a hányinger, és gyermekkorban a gyakoribb hányás, ami valószínűleg a termelődött gázok gyomorba való visszajutásának eredménye (11, 12). Azon esetekben, amikor a laktózmentes diétát az egyén nem tartja vagy nem pótolja külső forrásból a laktáz enzimet, súlyvesztés, illetve malnutríció jelentkezhet.

DIAGNÓZIS

A laktóz-intolerancia diagnosztikája funkcionális és strukturális vizsgálatokon alapszik.

Korábbi tanulmányok a laktóztolerancia-tesztet javasolták, ami az orális laktóztérhelést (50 g laktóz) követő vércukorszint változáson alapul. Ez a módszer azonban ma már a klinikai gyakorlatban érvényét veszítette, mivel a gyakori diabetes mellitus, illetve a kóros gyomorürülés is befolyásolhatja az eredményt.

Napjainkban a legelterjedtebb diagnosztikus módszer a hidrogén kilégzési teszt. Előnye, hogy olcsó, nem invazív és aránylag megbízható. Az eljárás lényege, hogy tizenkét órás éhezést és a 0. perces kilégzést követően a páciens 50 g laktózt tartalmazó tesztitalt fogyaszt el. Három órán át 30 percenként a kilégzett levegőmintákban gázkromatográfiás eljárással megméri a hidrogéngáz koncentrációját. A kiindulási értékhez képest 20/1.000.000 [20 ppm (parts per million)] koncentrációnövekedés laktáz deficienciára utal. A vizsgálat alapjául az az élettani tény szolgál, hogy normális körülmények között a laktóz lebontódik és felszívódik még mielőtt a vastagbélbe jutna. Laktáz hiány esetén azonban a vékonybélbeli hasznosulás nem teljes, illetve elmarad, és a laktóz a colonba jutva szubsztrátként szolgál a bélflóra metabolizmusában, többek között hidrogén, rövidláncú zsírsavak és szén-dioxid keletkezéséhez vezetve. A hidrogén a bélnyálkahártyán átlépve a szisztémás keringésbe jut, amelyből a tüdőn keresztül választódik ki (13). A módszer szenzitivitása 40%, ami a vizsgálat időtartamának 3 órától 6 órára való meghosszabbításával 60%-ra növelhető (12). Történtek vizsgálatok annak kiderítésére, hogy elegendő lenne-e a vizsgálat diagnosztikus értékének megtartása mellett az alkalmazott laktóz mennyiségének csökkentése, hiszen a vizsgálat során gyakran jelentkeznek a betegség jellemző tünetei. Az eredmények arra utalnak, hogy az alkalmazott 50 gramm laktóz helyett biztonsággal használható lenne 25 grammnyi mennyiség is, amely a módszer szenzitivitásán nem rontva, a vizsgálat során a betegség tüneteit jelentősen csökkentené (14). Fals negatív eredmény a betegek 20%-ánál va-

lósínűsíthető. Ennek magyarázata, hogy esetükben uralkodó flóraként van jelen a metánt termelő baktérium, például egy megelőző antibiotikum-kezelés következtében, amely a teszt-hez szükséges hidrogént felhasználva állítja elő a metánt (15). Több tanulmány is igazolta, hogy irritábilis bél szindrómában gyakran megfigyelhető a kilégzési teszt pozitivitása, annak ellenére, hogy a beteg nem szenved laktóz-intoleranciában. Az ilyenkor megfigyelt fals pozitív eredmények hátterében a vékonybél fokozott bakteriális kolonizációja okozta malabszorpció áll (16). Az irritábilis bél szindróma tüneteinek enyhülésével a kilégzési teszt értékei is javulást mutatnak (17).

Mind a laktóz tolerancia teszt mind a hidrogén kilégzési teszt veszélyes és nehezen kivitelezhető módszer újszülöttkorban és kisgyermekkorban, hiszen az alkalmazott laktóz mennyisége által okozott hasmenés könnyen dehidrációhoz vezethet. Ezekben az esetekben olcsó és könnyen kivitelezhető módszernek számít a széklet laboratóriumi és pH vizsgálata. Pozitív esetben a laboratóriumi vizsgálatok során a székletből laktóz mutatható ki, illetve a szénhidrát erjedése következtében a széklet pH értéke savas irányba tolódik. Kétes esetekben megbízható módszernek számít a jejunum biopsziából meghatározott laktáz aktivitás, bár ez a módszer nem része a rutin klinikai gyakorlatnak. Előnye, hogy a hidrogén kilégzési teszttel ellentétben alkalmas az elsődleges és másodlagos laktóz-intoleranciák, illetve az egyéb típusú emésztési zavarok elkülönítésére is (18). Az utóbbi évtized kutatásainak eredményei ma már lehetővé teszik a primer és szekunder típus elkülönítését genetikai vizsgálat (real-time PCR) segítségével, ami a klinikai gyakorlatban még egyelőre nem érhető el a rutin diagnosztika számára.

DIFFERENCIÁL-DIAGNOSZTIKA

A differenciáldiagnosztika egyik sarkalatos pontja a betegségnek irritábilis bél szindrómától (IBS) való elkülönítése, mivel ez tüneteiben nagy hasonlóságot mutat a laktóz-intoleranciával (19). Emellett több tanulmány vizsgálta a két betegség társulásának gyakoriságát is, amit 24-27%-ra becsülnek (20, 21).

Alpers szerint az irritábilis bél szindrómában szenvedők 45%-a egyidejűleg laktóz-intoleranciában is szenved. Ezen betegek viszont mindössze 60%-nak vannak tünetei tejtermékek fogyasztásakor (22). Ezek tudatában, a két körkép elkülönítésében a laktóz-intolerancia, illetve az IBS diagnosztikus tesztjei segíthetnek. A korábban laktóz-intolerancia diagnosztikájában használt laktóz eliminációs próba a differenciáldiagnosztikában egyáltalán nem nyújt segítséget, mert tanulmányok szólnak arról, hogy a laktózmentes étrend az irritábilis bélbetegségben szenvedők 52%-ában is képes mérsékelni a tüneteket (23). A laikusok gyakran tévesztik össze a laktóz-intoleranciát a tehéntejfehérje (laktalbumin vagy kazein) allergiával. Ez utóbbi nagyságrendekkel ritkább kórkép, és a tüneteket minimális tejbevitel is kiváltja.

TERÁPIA

A laktóz-intolerancia kezelése elsősorban az etiológia függvényében történik. A kongenitális esetekben azonnali laktózmentes táplálás bevezetése szükséges, ami később fokozatosan kiegészítendő laktáz enzim szubsztitúcióval. A betegség primer, illetve szekunder formájának elkülönítése mindenképpen szükségsszerű, ugyanis a szekunder esetekben a kezdetleges tüneti terápia mellett az ok szanálására kell törekedni.

A laktóz-intolerancia diagnózisa – vagy már a gyanúja is – a tej kerülésére és speciális kiegészítőkkal elkészített ételek fogyasztására kényszeríti a betegeket. A primer etiológiájú esetek körülből 70%-a a csökkentett laktóz tartalmú diétára a tünetek mérséklődésével reagál, míg a fennmaradó 30%-ban társuló irritábilis bél szindrómát feltételeznek. Nem minden tejtermék okoz panaszokat az intoleráns betegeknél. Ilyenek például a savanyított tejtermékek, a joghurtfélék és a hosszú ideig érlelt "száraz" sajtok, mivel ezek fermentált formában tartalmazzák a laktózt. Laktóz tartalmú étel fogyasztása esetén hatékony megoldást jelent a laktáz enzim pótlása, ha az adekvát, egyénre szabott dózisban történik. Gyógyszertári forgalomban vényköteles gyógyszer a laktáz tartalmú rágótabletta, ami a segédanyagok mellett laktázt (β -Galaktozidáz) (85000 FCC U/g) adagban tartalmaz. A készítmény

javallatai: primer laktóz-intolerancia gyermek- és felnőttkorban egyaránt, szekunder laktóz-intolerancia, pl. akut, illetve krónikus enteritiszek utáni állapot, monoszimptomás hasmenés, akut diszpepszia, gasztrektómia és bélrezekció utáni állapot. Az adagolás egyénre szabott, függ a tünetek súlyosságától és a bevitt laktóz mennyiségétől. Szokásos adagja a laktóz tartalmú étkezést megelőzően egy rágótabletta, amit szétrágva kell lenyelni. Egy rágótablettában lévő enzimaktivitás kb. 10 g tejcukor (amely kb. 200 ml teljes tej elfogyasztásával egyenértékű) feldolgozásához elegendő. Amennyiben az étkezés tej- vagy tejcukor tartalma a fenti mennyiséget meghaladja, akkor az adagot ennek megfelelően kell növelni, azonban étkezésenként legfeljebb 5 rágótabletta adható. 3 éves kor alatt nem ajánlott, mivel a rágótabletta a rágás megkezdésétől javasolt. Ellenjavallatot képez a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A tejtermékek étrendből való eliminálása sok esetben szükségessé teszi a kalcium szupplementációját, az oszteoporózis megelőzése érdekében. Ez történhet egyrészt sok zöldség fogyasztásával, másrészt kalcium-karbonáttal, amelynek dózisa egyéb csonttrikulásra hajlamosító tényező nélkül 800 mg/nap, míg például posztmenopauzában 1500 mg/nap kell, hogy legyen (24).

Napjainkban még nincs bizonyíték arra, hogy laktóz-intoleranciában a vékonybél adaptálódni tudna a csökkent laktáz aktivitáshoz. A gasztrointesztinális traktusban, főként a colonban legkevesebb 17 féle baktériumcsalád, megközelítőleg 500 baktériumfaja él. A disztális ileum és a colon laktáz termelő *Gramm-pozitív baktériumai*, mint például a *Lactobacillus*, a *Bifidobaktérium*, a *Staphylococcus*, a *Streptococcus* és az *Enterococcus* képesek a laktózt monoszacharidjaira, glükózra és galaktózra bontani, amelyek vagy felszívódnak vagy tovább bomlanak hidrogénné, metánná, szén-dioxidá és rövid láncú zsírsavakká. A laktáz enzim aktivitása a vékonybélben pH 6-8 között optimális. A vastagbélre jellemző pH 4 kémhatás a bakteriális laktáz aktivitást is csökkenti, aminek következtében a nem fermentálódott laktóz, ozmotikus hatásánál fogva a laktóz-intoleranciára jellegzetes tüneteket okozza.

A colon mikroflórájának egyénenként variábilis laktóz fermentáló képességével magyarázható, hogy a laktóz-intolerancia több súlyossági formája ismert. A probiotikumok élő, a bél szempontjából releváns mikroorganizmusok (leginkább *Lactobacillus*ok, *Streptococcus*ok és *Bifidobacterium*ok), amelyek megfelelő mennyiségben történő fogyasztás esetén a hagyományos tápanyagokat meghaladó mértékben gyakorolnak jótékony hatást az egészségre. Laktóz-intoleranciásokban, a mikrobiális laktáznak köszönhetően egyes probiotikumok képesek lehetnek fokozni a laktóz emésztését, ezáltal csökkenthetik a panaszokat (25). Az 1966 és 2002 közötti időtartamban megközelítőleg száz cikk vizsgálta a probiotikumok esetleges jótékony hatását a laktóz-intoleranciában szenvedőkben. Ezen publikációk összegzése alapján megállapították, hogy a hagyományos probiotikumok használata szignifikánsan nem javított sem a betegek tüneteinek, sem a hidrogén kilégzéses vizsgálat eredményén. Azonban ugyanezen átfogó tanulmány külön foglalkozott azon esetekkel, amelyekben a vizsgált probiotikumok specifikus törzseket tartalmaztak vagy specifikus koncentrációk-

ban alkalmazták őket vagy specifikus előkészítési módszerekkel készültek. Az utóbbi vizsgálatokban a hagyományos probiotikumokkal ellentétben biztató eredmények születtek (26).

A prebiotikumok olyan emészthetetlen élelmiszer-összetevők, amelyek kedvezően befolyásolják az intestinális metabolizmust, a vastagbélbe eljutva a baktériumok anyagcseréje számára szubsztrátként szolgálnak, így fokozva a probiotikumok termelődését és kolonizációját. Ennek alapján a laktóz is egy prebiotikumnak tekinthető, hiszen hatására a hasznos, laktáz termelő baktériumok száma a bélben megnő. A fermentált tejtermékek fogyasztása a laktáz termelő baktériumok számának növeléséhez vezet, ezáltal a mérsékelt laktózfogyasztás kedvezően hat a laktóz-tolerancia javulására. Ezzel a terápiás lehetőséggel a betegség tüneteinek mérséklése mellett a diétás megkorlátozásokból adódó csökkent kalcium-bevitelen is javíthatunk valamelyest, sőt innováció eredményeként napjainkban olyan probiotikus savanyított tejtermékek is elérhetőek, amelyek egy kiszere-
lési adagban tartalmazzák a felnőttek számára ajánlott napi kalcium- és D-vitamin-bevitel 50%-át (3).

KÖVETKEZTETÉS

Az időben diagnosztizált betegekben – kellő figyelemmel betartott étrendi szabályok mellett – a laktóz-intolerancia az élettartamot nem befolyásolja. A nem megfelelően kezelt kisgyermekkori formák esetén azonban, a malabszorpció testi és szellemi visszamaradást, tanulási nehézségeket, viselkedészavarokat okozhat. A felnőttkori elhanyagolt esetekben különféle hiánybetegségek léphetnek fel, közülük a leggyakoribb a kalciumhiányos állapot, ami a csonttörések fokozott rizikójához vezethet (27). Nagyon fontos azonban hangsúlyozni, hogy a különféle gasztrointesztinális panaszok kiemelkedően gyakori problémáknak számítanak társadalmunkban, és a legtöbb érintett személy a tejet vagy az abból származó terméket véli tüneteinek okozójának. Közegészségügyi problémához vezethet, ha túl sokan diagnosztizálják saját maguknál a laktóz-intoleranciát, annak ellenére, hogy többségük panaszainak semmi köze sincsen a tejcukor-intoleranciához. Éppen ezért kulcsfontosságú az irritábilis bél szindróma és egyéb malabszorpció betegségek biztos kizárása az orvosi diagnózis felállításakor, a megfelelő kezelés kiválasztása érdekében.

IRODALOM

- Shrier I, Szilagyi A, Correa JA. Impact of lactose containing foods and the genetics of lactase on diseases: an analytical review of population data. *Nutr Cancer* 2008; 60: 292–300.
- Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog* 2009; 92: 241–287.
- Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93–103.
- Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M, et al. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 57–72.
- Olds LC, Ahn JK, Sibley E. 13915*G DNA polymorphism associated with lactase persistence in Africa interacts with Oct. 1. *Hum Genet* 2011; 129: 111–113.
- Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, et al. Multiple rare variants as a cause of a common phenotype: several different lactase persistence associated alleles in a single ethnic group. *J Mol Evol* 2009; 69: 579–588.
- Heyer E, Brazier L, Ségurel L, et al. Lactase persistence in central Asia: phenotype, genotype, and evolution. *Hum Biol* 2011; 83: 379–392.
- Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 165S–175S.
- Gudmand-Høyer E, et al. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216: 111–121.
- Parnes HL, Fung E, Schiffer CA. Chemotherapy-induced lactose intolerance in adults. *Cancer* 1994; 74: 1629–1633.
- Juhász M. Laktóz intolerancia. (in: Kornya L, ed. *Betegség enciklopédia*) Springer Tudományos Kiadó Kft; 2002. 508–509.
- Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, et al. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167–173.
- Beyerlein L, Pohl D, Delco F, et al. Correlation between symptoms developed after the oral ingestion of 50 g lactose and results of hydrogen breath testing for lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 659–665.
- Argnani F, Di Camillo M, Marinaro V, et al. Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6204–6207.
- Vernia P, Camillo MD, Marinaro V, et al. Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1116–1119.
- Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1391–1395.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412–419.
- Ojetti V, La Mura R, Zocco MA, et al. Quick Test: A New Test for the Diagnosis of Duodenal Hypolactasia. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1589–1592.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45: 111–5.
- Bohmer CJ, Tynman HA. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1013–1016.
- Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, et al. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 219–225.
- Alpers DH. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 136–139.
- Austin GL, Dalton CB, Hu Y, et al. A very low-carbohydrate diet improves symptoms and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 706–708.
- Rusnyk RA, Still CD. Lactose intolerance. *J Am Osteopath Assoc* 2001; 101: S10–12.
- Holzapfel WH, Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics. *Food Res Int* 2002; 35: 109–116.
- Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract* 2005; 54: 613–620.
- Goulding A, Rockell JE, Black RE, et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 250–253.