

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Nietolerancja laktozy i jej uwarunkowania

## Lactose intolerance and its determinants

EWA FIDLER-WITOŃ<sup>1, B, D, F</sup>, EDYTA MĄDRY<sup>2, B, D-F</sup>, BEATA KRASIŃSKA<sup>3, E, F</sup>,  
JAROSŁAW WALKOWIAK<sup>1, 4, B, D-F</sup>

<sup>1</sup> Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Cichy

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Teresa Torlińska

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Tykarski

<sup>4</sup> Katedra Higieny Żywności Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Jan Jeszka

**A** – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych,  
**E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

**Streszczenie** Mleko innych ssaków pojawiło się w diecie człowieka około 10 000 lat temu. Mutacja w zakresie genu promotorowego dla genu kodującego laktazę (LCTp, ang. *Lactase* – *LCT*) umożliwiła części populacji ludzkiej „bezpieczną” jego konsumpcję przez całe życie. Aktywność LCT jest niezbędna do hydrolizy laktozy – cukru zawartego w mleku. Najwyższa występuje u niemowląt. W miarę rozszerzania diety o produkty inne niż mleko ulega ona stopniowemu obniżeniu. Problem nietolerancji laktozy znany był już w czasach rzymskich, jednak podłoże genetyczne tego zjawiska zostało opisane dopiero w II połowie XX wieku. Wariant C/C polimorfizmu LCTp w układzie -13910 C/T związany jest ze zmniejszaniem/zanikiem aktywności LCT wraz z wiekiem, czyli występowaniem hipolaktazji typu dorosłych. Obecność wariantów T/T lub T/C warunkuje natomiast zachowanie aktywności laktazy u osób dorosłych.

**Słowa kluczowe:** laktaza, nietolerancja laktozy, uwarunkowania genetyczne.

**Summary** Milk from non-human mammals first appeared in the human diet about 10 000 years ago. A mutation in the lactase (LCT) promoter gene has allowed a large portion of the human population to “safely” consume dairy products into old age. LCT activity is essential for the hydrolysis of the predominant sugar in milk, lactose, and its highest levels are observed in infancy. As the infant matures foods other than milk are introduced, so the levels of LCT gradually reduce. The problem of lactose intolerance has been recorded since Roman times, but the genetic basis of this phenomenon had only been described in the second half of the twentieth century. The C/C polymorphic variant in the LCT promoter gene (-13910 C/T system) is associated with the reduction or even in the loss of LCT activity with age, which results in the manifestation of adult-type hypolactasia. The presence of the T/T or T/C genotype determines the persistence of LCT throughout the course of a lifetime.

**Key words:** lactase, lactose intolerance, genetic determinants.

## Laktaza

Laktaza (LCT), wewnątrzblonowa lipoproteina o masie cząsteczkowej 160 kDa, należąca do grupy  $\beta$ -galaktozydaz, jest enzymem charakterystycznym dla jelita cienkiego. Jej znaczenie biologiczne polega na rozkładzie cukru mlecznego laktozy do galaktozy i glukozy. LCT zlokalizowana jest w szczytowej części kosmka jelitowego. Występuje w błonie enterocytów absorpcyjnych, nieobecna jest natomiast w dzielących się enterocytach krypt. Aktywność

LCT jest różna w poszczególnych odcinkach jelita, największa w odcinku środkowym jelita czczego, z tendencją malejącą w kierunku proksymalnym (dwunastnica) i dystalnym (jelito kręte) [1].

Aktywność LCT ma zasadnicze znaczenie w żywieniu osesków wszystkich ssaków, dla których mleko jest jedynym pokarmem do momentu rozszerzania diety. Synteza LCT rozpoczyna się w 9.–10. tygodniu życia płodowego, a jej największy wzrost obserwuje się po 32. tygodniu ciąży [2]. Wśród osób z genotypem C/C w zakresie genu pro-

motorowego dla genu kodującego laktazę (LCTp) aktywność LCT ulega stopniowej redukcji, co może prowadzić do wystąpienia objawów nietolerancji laktozy. U młodzieży i dorosłych z hipolaktazją typu dorosłych (*adult-type hypolactasia* – ATH) aktywność LCT kształtuje się na poziomie zaledwie 5–10% aktywności z okresu niemowlęctwa [3].

## Gen *LCT* i regulacja jego ekspresji

U osób dorosłych identyfikuje się dwa fenotypy aktywności laktazy. Pierwszy związany jest z zachowaniem wysokiej aktywności LCT na przestrzeni całego życia. Drugi (ATH) charakteryzuje stopniowy spadek aktywności LCT wraz z wiekiem. ATH uwarunkowana jest autosomalnie recesywnie i dotyczy około 70% dorosłych na świecie. Za jej wystąpienie odpowiedzialne jest wyciszenie aktywności genu odpowiedzialnego za syntezę LCT w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego.

Gen *LCT* o wielkości około 49,3 kb zlokalizowany jest na długim ramieniu 2 chromosomu (2q21) [4]. Białko będące produktem transkrypcji genu *LCT* ma formę pre-pro-LCT i zbudowane jest z 1927 aminokwasów. Podczas translokacji, w obrębie retikulum endoplazmatycznego, usunięta zostaje sekwencja sygnalizacyjna (pre). Podczas kolejnych procesów dojrzewania odczepiona zostaje sekwencja pro i w ten sposób powstaje dojrzałe białko LCT [5].

Ekspresja genu *LCT* podlega kompleksowej regulacji zależnej od wielu czynników, w tym pochodzenia etnicznego i wieku. Regulacja ekspresji genu *LCT* zachodzi na trzech poziomach: komórkowym (jest charakterystyczna dla enterocytów i zachodzi podczas ich różnicowania), narządowym (ograniczona jest do jelita cienkiego, jej nasilenie jest zmienne w poszczególnych jego odcinkach) oraz rozwojowym (po okresie rozszerzania diety o produkty inne niż mleko produkcja LCT ulega zmniejszeniu). Wielkość syntezy *LCT* regulowana jest podczas procesu transkrypcji DNA. Regiony promotorowe znajdują się w pobliżu DNA, które podlegają ich kontroli. Promotory umożliwiają transkrypcję genu pod warunkiem przyłączenia do nich swoistych czynników transkrypcyjnych. Analiza sekwencji promotorowej genu *LCT* wykazała obecność trzech regionów wiążących czynniki transkrypcyjne działające w układzie cis: CE1a, CE2c, GATA-site [5].

Zachowanie wysokiej aktywności LCT na przestrzeni całego życia jest cechą dziedziczną autosomalnie dominującą [6]. LCTp w układzie -13910 C/T, odpowiedzialny za mechanizm dziedziczenia, opisany został dopiero w 2002 r. Obecność przynajmniej jednego allelu T odpowiada za zachowanie aktywności LCT w wieku dorosłym, natomiast genotyp CC warunkuje predyspozycję do ATH [3]. Układ -13910C/T dla LCTp charakterystyczny jest

dla ludów wywodzących się z terenów Europy. Poza jej granicami wykrywany był także w Pakistanie i Algierii, rzadziej na terenach Środkowego Wschodu. Co ciekawe, wśród ludów afrykańskich opisano trzy inne polimorfizmy LCTp (-14010 G/C, -13915 T/G, -13907C/G) warunkujące zachowanie aktywności LCT na przestrzeni całego życia. Prawdopodobnie mechanizmem selekcyjnym w tych rejonach była nie sama wartość odżywcza mleka, a raczej to, że stanowiło ono źródło wody, zabezpieczając jej podaż w okresach suszy [7].

## Hipotezy

Zachowanie wysokiej aktywności LCT na przestrzeni całego życia stanowi cechę przystosowawczą, która pojawiła się około 10 000 lat temu i związana była prawdopodobnie z udomowieniem bydła i dostępem do mleka jako źródła produktów odżywczych (bądź wody) [8]. Możliwość efektywnego trawienia laktozy na przestrzeni całego życia jest przykładem zmienności genetycznej człowieka wywołanej dobozem naturalnym zależnym od pokarmu. Wykazano związek między częstością zachowania wysokiej aktywności LCT w wieku dorosłym a dostępnością do mleka [9].

Hipotezy dotyczące pojawienia się i rozpoznania polimorfizmów warunkujących trwałą aktywność LCT:

- 1. Hipoteza kulturowo-historyczna** podkreśla korelację między występowaniem wysokiej aktywności LCT a tradycjami „mleczarstwa”. Populacje o długiej tradycji spożycia mleka charakteryzują się znacznie częstszym zachowaniem wysokiej tolerancji laktozy przez całe życie. Pojawienie się fenotypu związanego z dobrą tolerancją mleka umożliwiło korzystanie z jego wysokiej wartości odżywczej [10]. Koewolucja genów i kultury mleczarstwa stanowiła silną pozytywną selekcję, preferującą jednostki posiadające zdolność efektywnego trawienia laktozy [3, 6, 11, 12]. W przypadku ludów północnej Afryki i Arabów za czynnik promujący rozprzestrzenianie się polimorfizmu warunkującego tolerancję laktozy można uznać pasterski tryb życia. W okresie długotrwałej suszy mleko kóz i wielbłądów stanowiło istotne źródło płynów, a także energii i białka. Ludy pasterskie zamieszkujące te rejony wykazują większą tolerancję laktozy niż ludy niepasterskie, nawet w obrębie tego samego kraju [13].
- 2. Hipoteza absorpcji wapnia** jest próbą wyjaśnienia częstości występowania zachowanej aktywności LCT u ludów zamieszkujących północną Europę [14]. W północnej Europie ekspozycja na promieniowanie UV nie jest wystarczająca do zabezpieczenia skórnej syntezy witaminy D. Mleko jako źródło wapnia i witaminy D mogło

zapobiegać ich niedoborom, a w związku z tym występowaniu krzywicy.

- 3. Hipoteza przewagi adaptacyjnej w przebiegu biegunek infekcyjnych.** Sugeruje się, że osoby z zachowaną wysoką aktywnością LCT miały przewagę przeżywalności w przypadku cholery oraz innych epidemii. Aktywne wchłanianie

monosacharydów związane jest z absorpcją wody, co w przebiegu biegunek infekcyjnych mogło być czynnikiem decydującym o przeżyciu [15].

Z trzech przedstawionych powyżej hipotez najbardziej prawdopodobna wydaje się hipoteza historyczno-kulturowa [16].

## Piśmiennictwo

1. Newcomer AD, McGill DB. Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology* 1966; 51: 481–488.
2. Antonowicz I, Chang SK, Grand RJ. Development and distribution of lysosomal enzymes and disaccharidases in human fetal intestine. *Gastroenterology* 1974; 67: 51–58.
3. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233–237.
4. Boll W, Wagner P, Mantei N. Structure of the chromosomal gene and cDNAs coding for lactase-phlorizin hydrolase in humans with adult-type hypolactasia or persistence of lactase. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 889–902.
5. Troelsen JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1723: 19–32.
6. Sahi T, Isokoski M, Jussila J, et al. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 1973; 2: 823–826.
7. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007; 39: 31–40.
8. Flatz G. Genetics of lactose digestion in humans. *Adv Hum Genet* 1987; 16: 1–77.
9. Beja-Pereira A, Luikart G, England PR, et al. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nat Genet* 2003; 35: 311–313.
10. Hollox EJ, Poulter M, Zvarik M, et al. Lactase haplotype diversity in the Old World. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 160–172.
11. Simoons FJ. Primary lactose intolerance and the milking habit: a problem in biological and cultural interrelations, II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 695–710.
12. McCracken RD. Lactase deficiency – example of dietary evolution. *Curr Anthropol* 1971; 12: 479.
13. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, et al. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 3736–3741.
14. Enattah N, Pekkariinen T, Välimäki MJ, et al. Genetically defined adult-type hypolactasia and self-reported lactose intolerance as risk factors of osteoporosis in Finnish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1105–1111.
15. Cook GC, al-Torki MT. High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi Arabia. *Br Med J* 1975; 3: 135–136.
16. Holden C, Mace R. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Hum Biol* 1997; 69: 605–628.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Edyta Mądry  
Katedra i Zakład Fizjologii UM  
ul. Świącickiego 6  
60-781 Poznań  
Tel.: 501 728-956  
E-mail: edytamadry@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.03.2011 r.

Po recenzji: 4.04.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 11.04.2011 r.