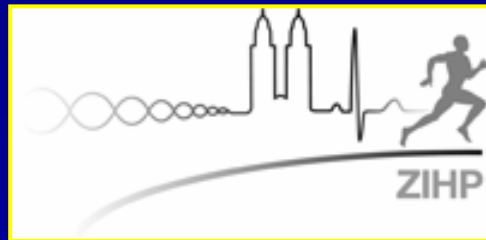


Laktoseintoleranz: Atemtest versus Genetik

PD Dr. Mark Fox MD, MA

Oberarzt,
Leiter Funktionslabor

Klinik für Gastroenterologie,
UniversitätsSpital Zürich



Laktose

Laktose ist ein Disaccharid: Galaktose - Glukose
in der Milch von Säugetieren (ausser Seelöwen !)

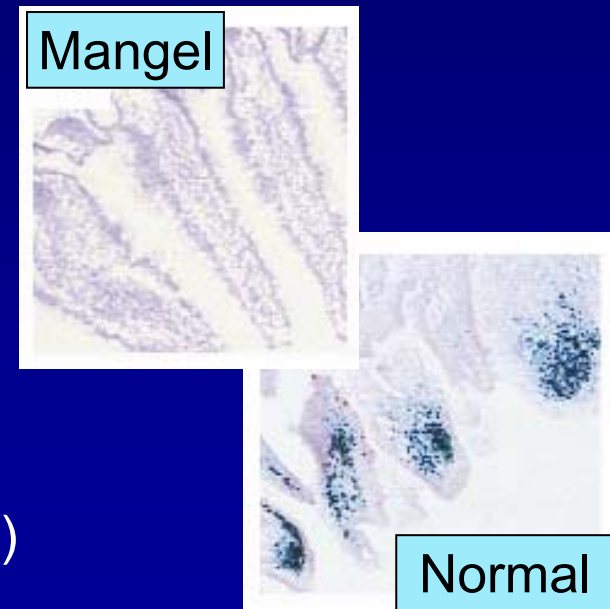
Viele Speisen enthalten “Laktosezusatz”, um die Konsistenz zu verbessern, Farbstoffe zu binden etc.

- Fertiggerichte
- Brot und Gebäck
- Einige Softdrinks und Bier
- Saucen und Suppen
- Einige Medikamente

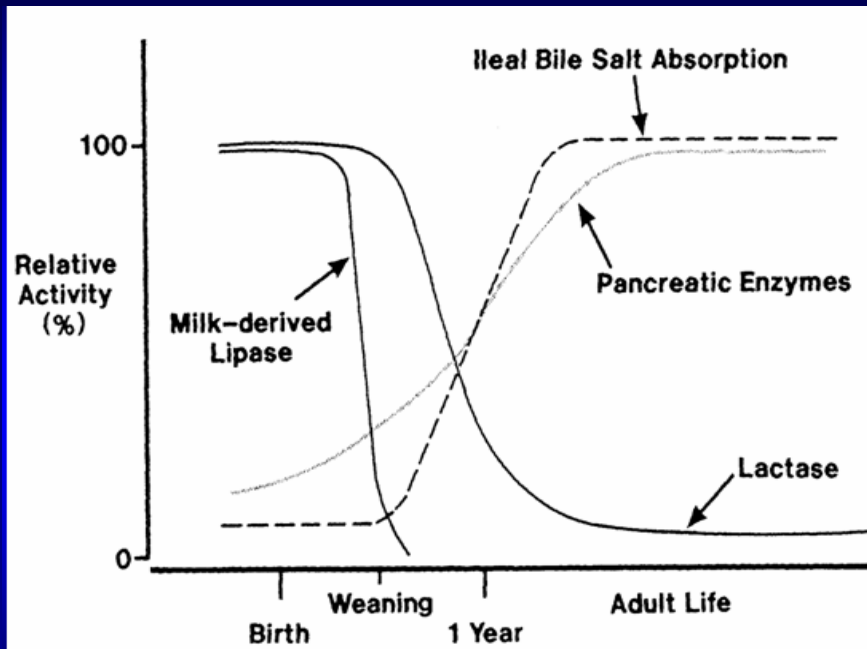


Laktasemangel

- Kongenitaler Laktasemangel (sehr selten)
- Primärer Laktasemangel
 - Die Mehrheit der Weltpopulation (6 Milliarden Menschen) haben “Laktasemangel” nach dem Abstillen
 - Chinesen 90-100%
 - Europäer 5-25%
- Sekundärer Laktasemangel
 - Infekt (Rotavirus, Gardia, etc.)
 - Zöliakie
 - M. Crohn
 - Anorexie
 - Visceralchirurgie (z.B. Gastrektomie)



Primärer Laktasemangel



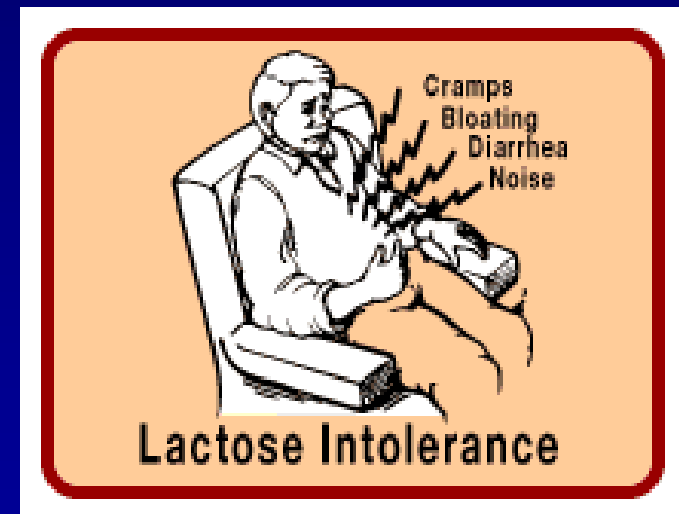
Verlust der Laktaseaktivität ist genetisch bestimmt. Dieser Vorgang unterstützt den Prozess des Abstillens.

Regionale Variationen für Laktasemangel spiegelt Haltung von Kühen vor 7500-10000 Jahren wieder
“Gene-Culture co-evolution”

Laktoseintoleranz

Laktasemangel ist die Ursache für Laktoseintoleranz, welche sich klinisch mit den folgenden Symptomen präsentiert:

- *Blähungen (bis zu 100%)*
- *Borborygmi / Flatus (80%)*
- *Diarrhö, Stuhldrang (50%)*
- *Abdominale Schmerzen (50%)*
- *Nausea, Erbrechen (30%)*
- *Systemische Symptome (80%)*



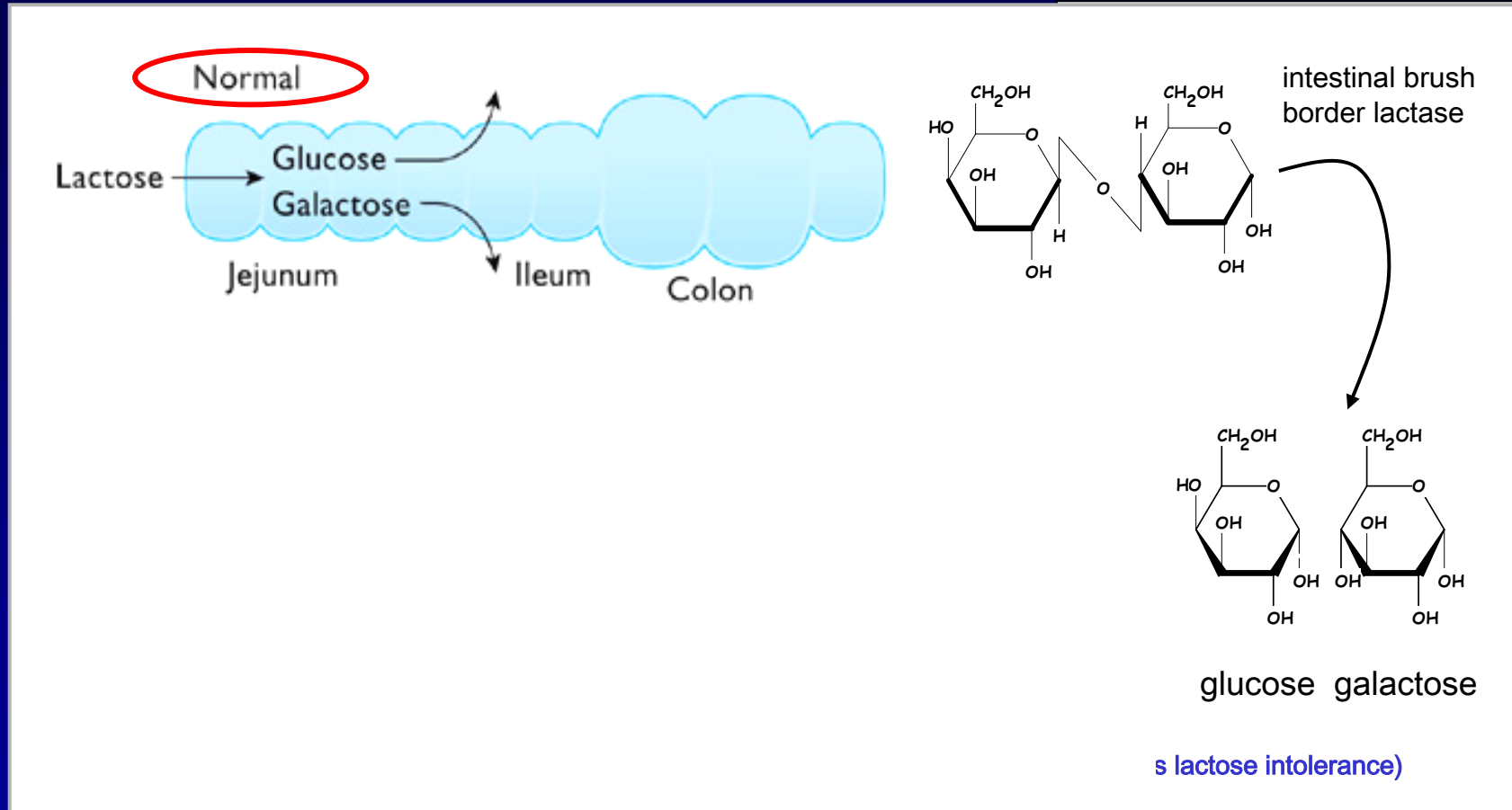
Systemische Symptome

- Hautprobleme
- Kopfschmerzen und Schwindel
- Konzentrationsstörung
- Müdigkeit
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Herzrhythmusstörungen



Zusammenhang
mit Laktoseintoleranz ?

Ursache der Beschwerden bei Laktosemangel



Spaltung von Laktose während der Verdauung

Chang EB , Sitrin MD , Black DD , 1996

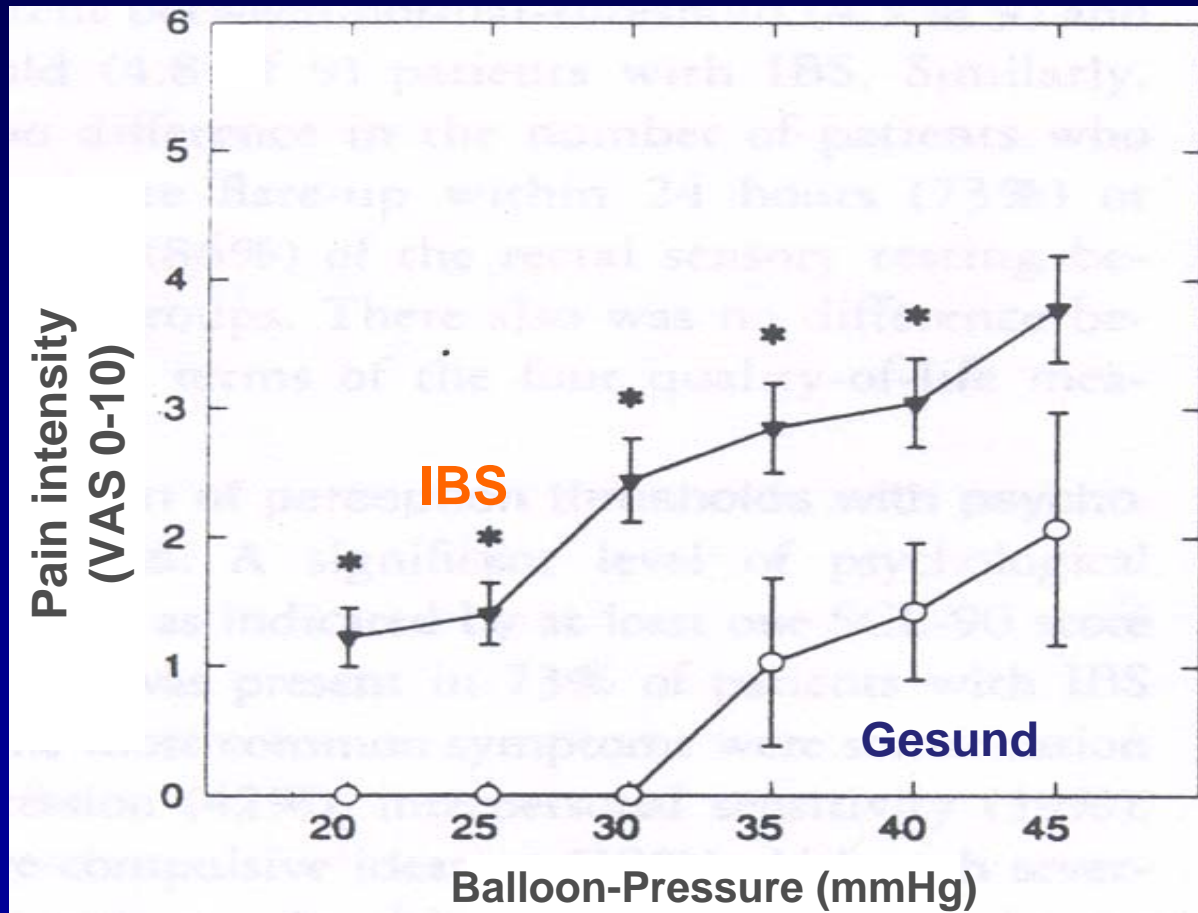
Beschwerden bei Laktaseintoleranz sind IBS ähnlich

Rome III Kriterien für 'Diarrhö betontes IBS'

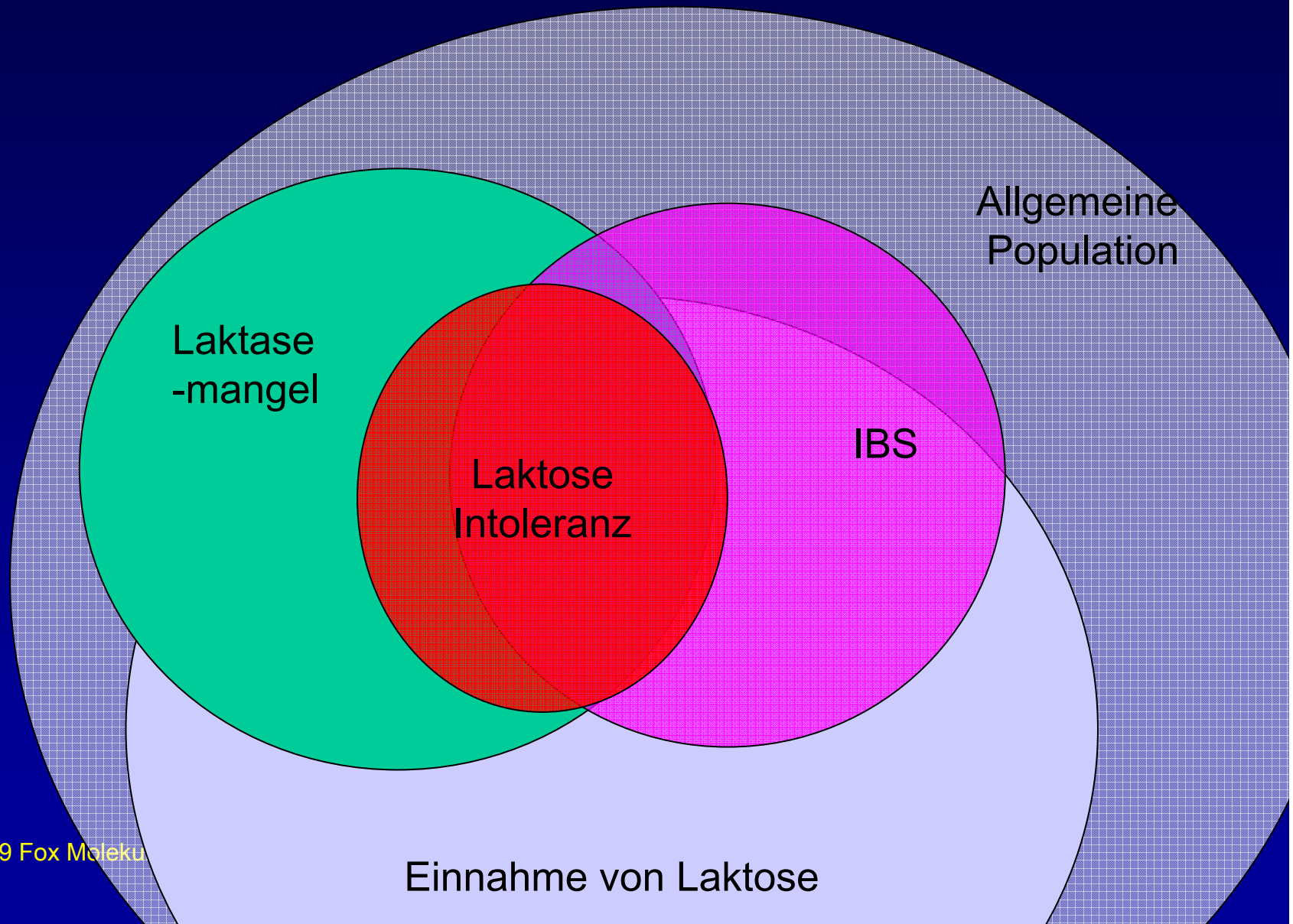
Mindestens 12 Wochen in den letzten 12 Monaten:

- Abdominale Schmerzen, erleichtert durch Defäkation
- Blähungen
- Borborygmi / Flatus
- Diarrhö, Stuhldrang
- *Systemische Beschwerden*

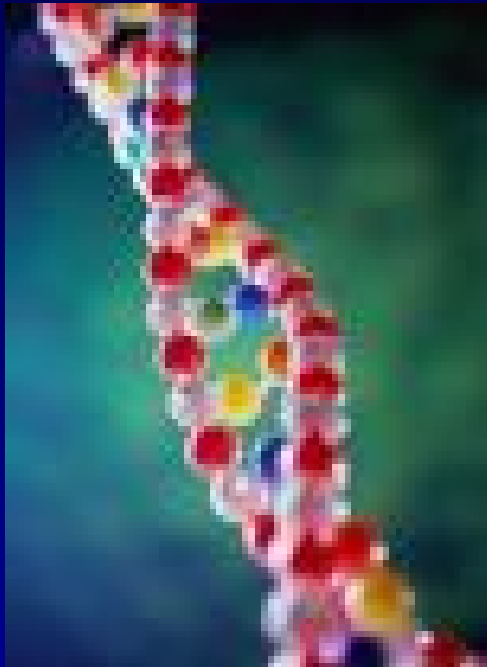
Viszerale Hypersensitivität bei Distension des Darms in IBS



Latasemangel, Laktaseintoleranz und IBS



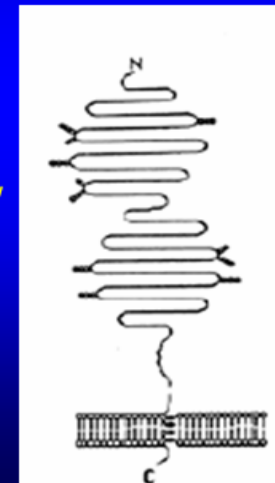
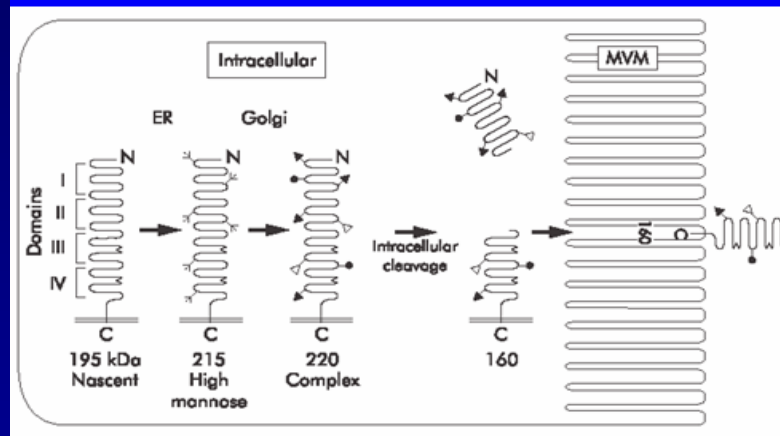
Laktase-Phlorizin-Hydrolase (LPH) Gene



- The gene is located in 2q21
- 17 Exons (49 Kb)
- 6 Kb mRNA
- 1927 Amino acids

Phlorizin
hydrolase
domain

Lactase
domain



- LPH Mutation – Kongenitale Laktasemangel
- Laktasepersistenz wird als Autosomal Dominant trait vererbt

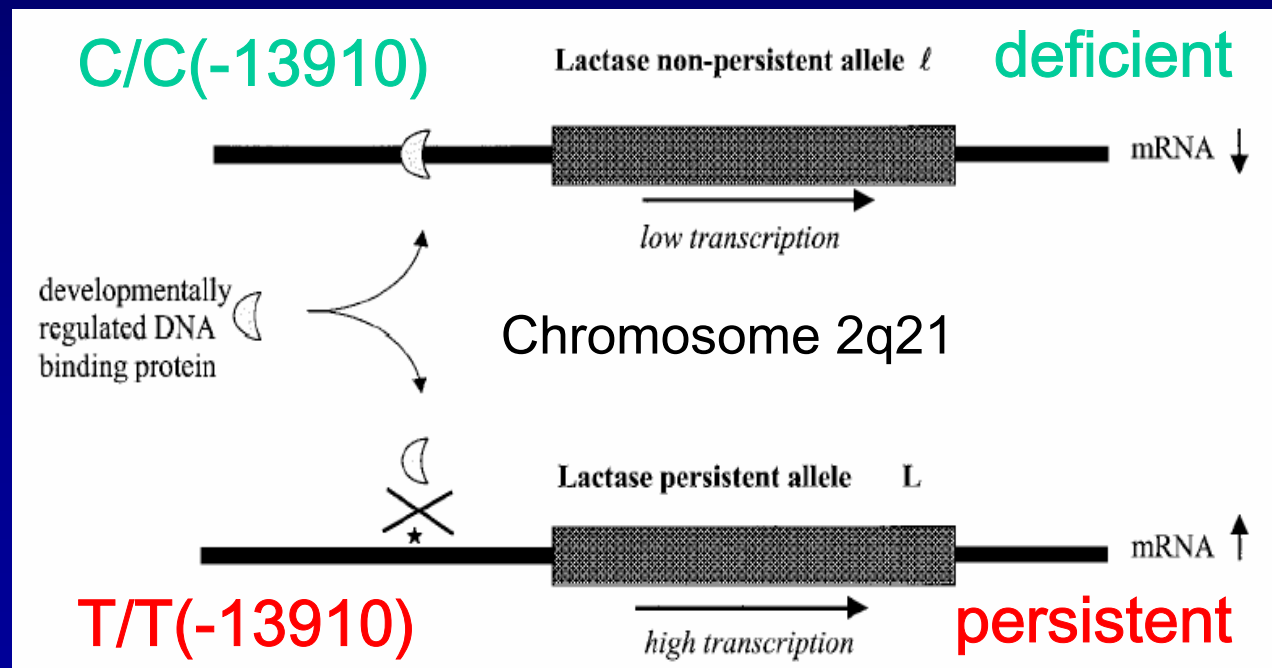
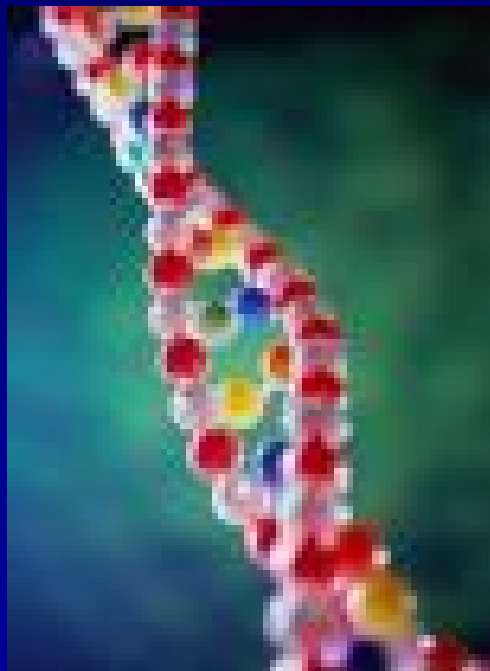
Sahi 1974; Boll et al. 1991
Swallow and Harvey 1993

Grand et al. Gut 2003;52;617-619.

Genetische Ursache von Laktasemangel

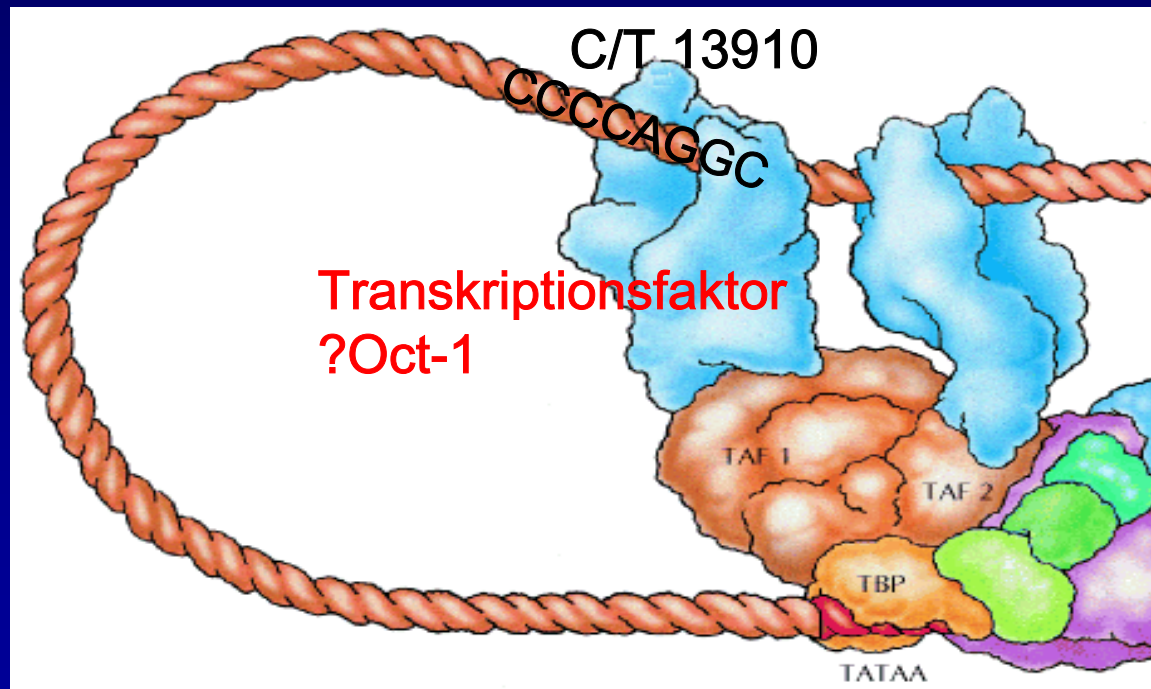
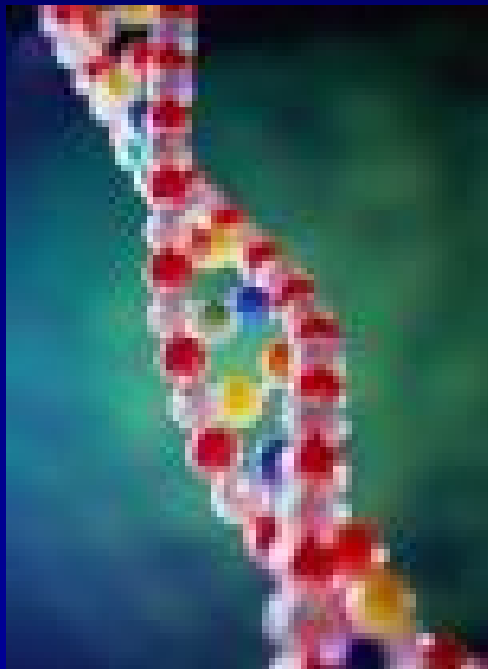
Enattah identifiziert in 191 nicht verwandten finnischen Probanden:

“Single nucleotide polymorphism” C/T 13910 und G/A-22018, lokalisiert ~14 kb and ~22 kb oberhalb von LCT, assoziiert mit Laktasepersistenz. Weitere Studien bestätigen erhöhte LPH mRNA Expression in Biopsien



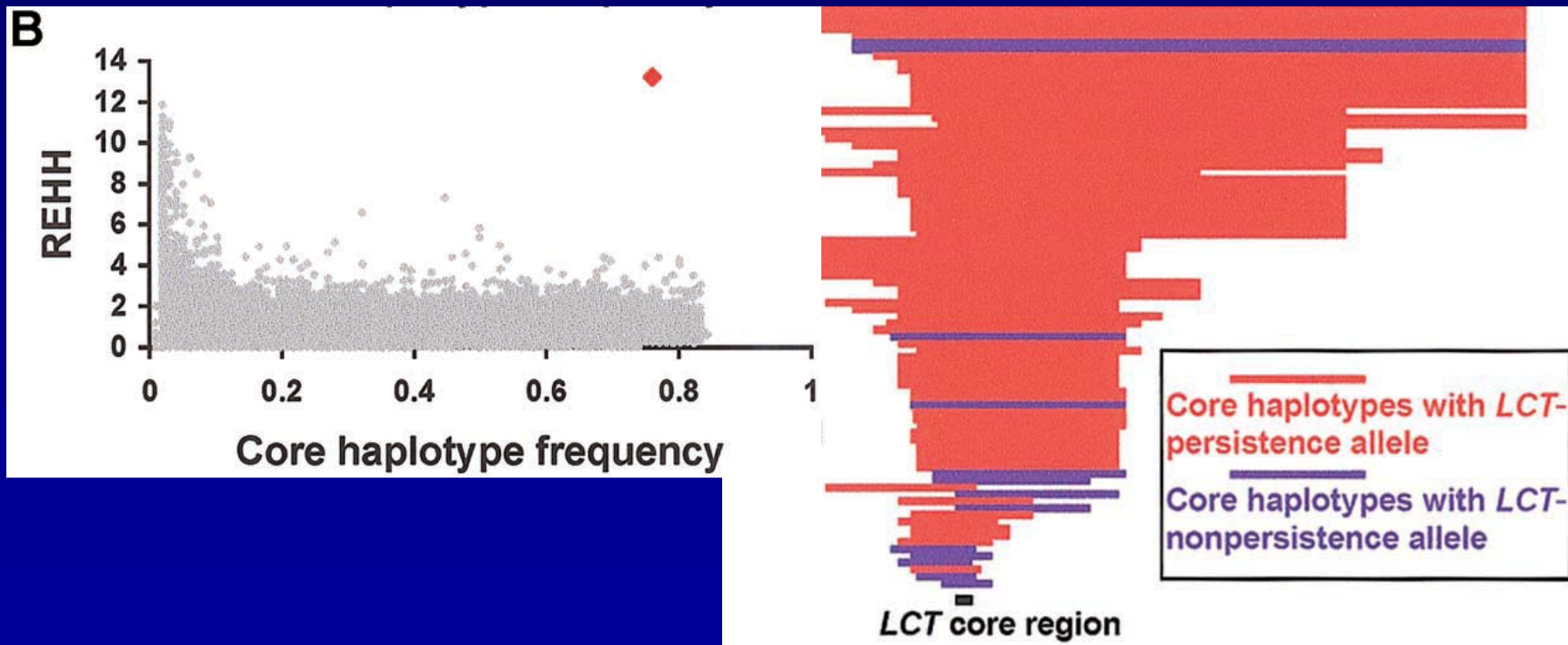
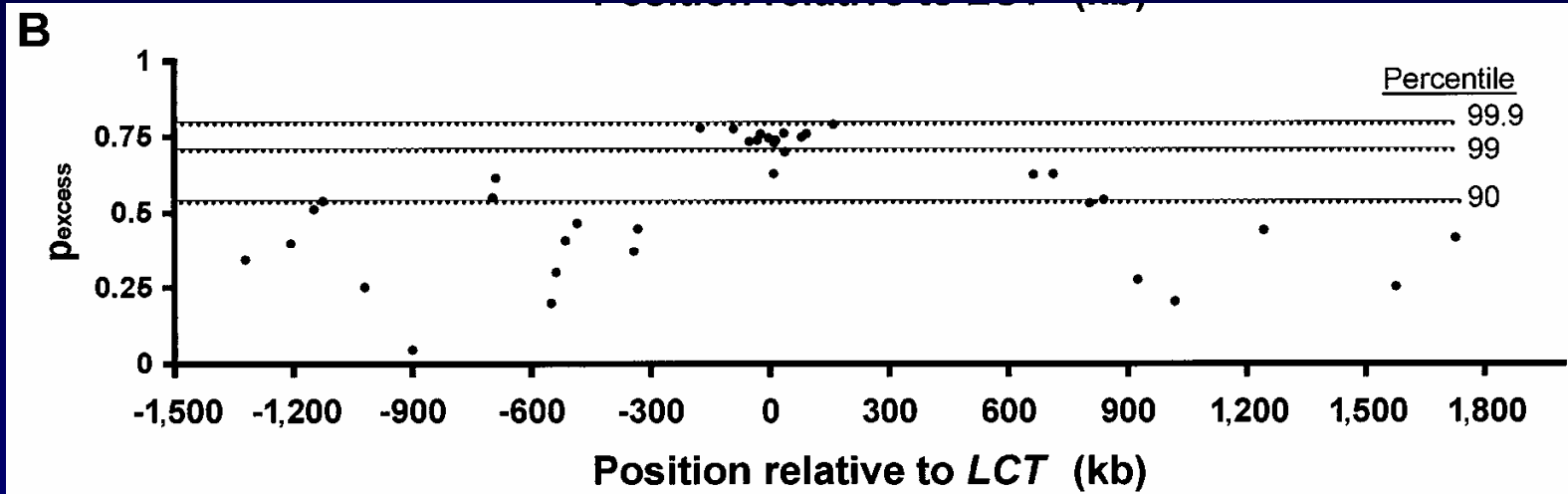
Reduzierte LPH Transkription verursacht Laktasemangel

Olds & Sibley transfected Human intestinal Caco-2 cells with the SNP C/T 13910 (but not G/C22018 increased lactase expression. This suggests that C/T 13910 may function as a cis-element promoting transcriptional activation of the LPH-gene promoter ?by Oct-1



Genetische Hinweise für starke positive Selektion im Bereich des LPH Gens

- Sequenzierung einer grossen Anzahl von Chromosomen in unterschiedlichen Populationen
- Hinweis für positive Selektion in den letzten 10.000 Jahren:
 - (1) large frequency differences (0-80%) among populations for the persistence-associated markers (F_{ST} and p_{excess})
 - (2) haplotype unusually long, given its high frequency (indicating allele rose rapidly to high frequency before recombination could disrupt the haplotype on which the allele lies)
- *Hinweis für einen „founder effect,, nach der Trennung der europäisch stämmigen Bevölkerung von der asiatischen und afrikanischen Bevölkerung*



Diagnose: Laktasemangel / Laktoseintoleranz

1. H₂ Atemtest (H₂BT)
2. *Laktosetoleranz Test (LTT)*
3. *Urine Laktose:Galaktose*
4. Schleimhautbiopsie Laktaseaktivität
5. Genetischer Test

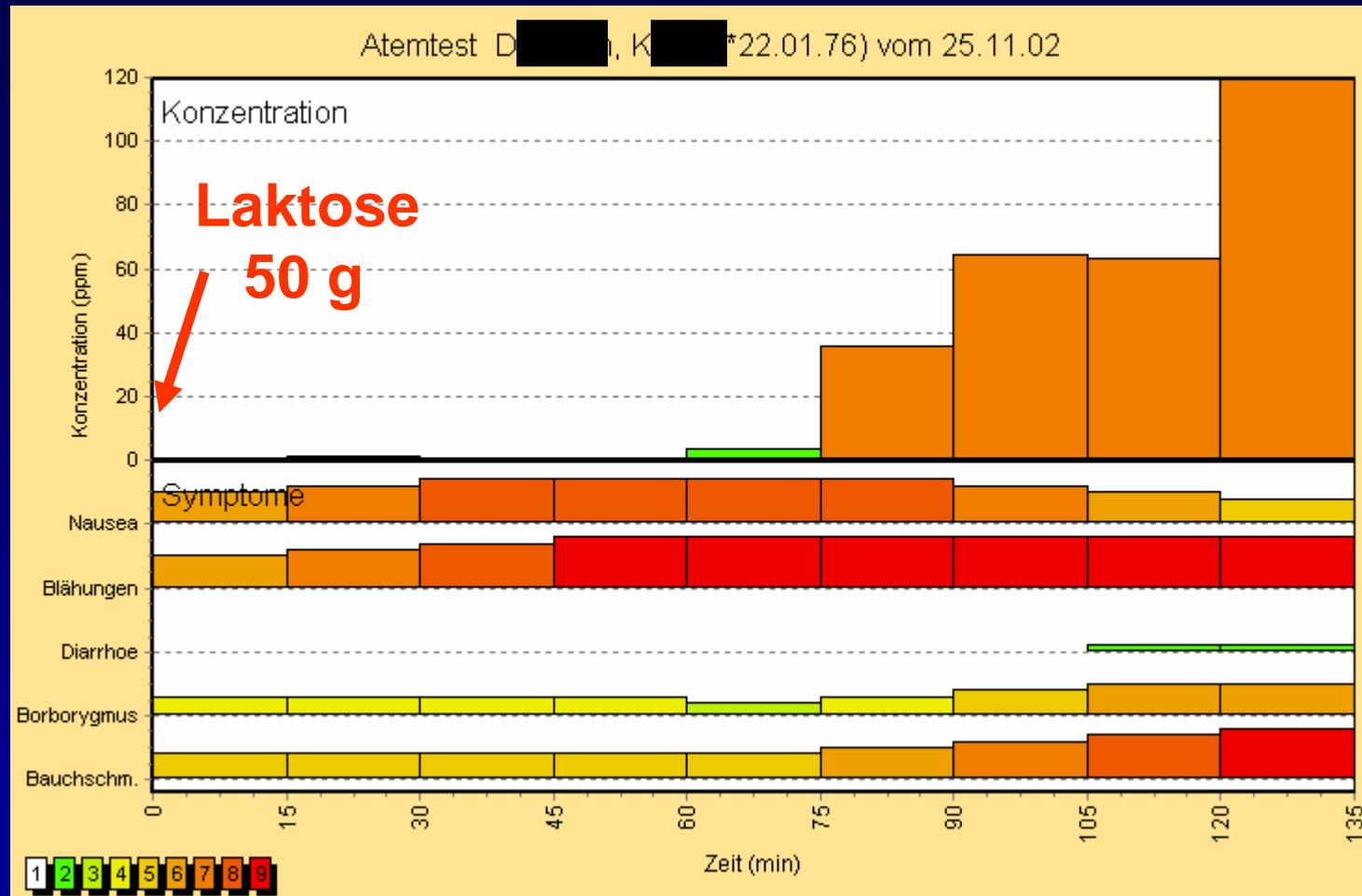
Untersuchungsziele

- Verständnis des physiologischen Hintergrundes von
 - Dysfunktion (Laktasemangel)
 - Beschwerden (Laktoseintoleranz)
- Identifikation von Pathomechanismen
- Aussagekräftige Erklärung
- Rationale Behandlung
- Verbesserung der Lebensqualität



Atem- und Gentest liefern unterschiedliche Informationen für das Erreichen dieses Ziels

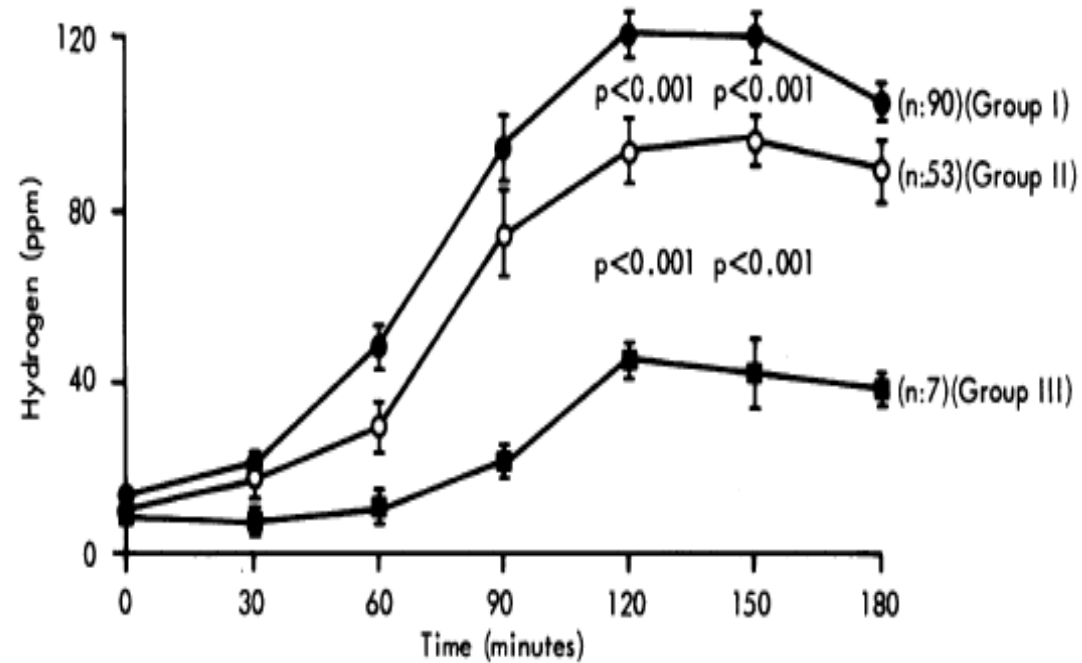
Positiver Laktose H₂ Atemtest



- H₂-Anstieg nach 75 Min. > 20 ppm
- typische Abdominalbeschwerden

Atemtest H2 Anstieg und Beschwerden

Fig. 3 Mean (\pm SEM) breath hydrogen concentration curves vs time in three groups of lactose malabsorbers with severe (group I), mild lactose intolerance (group II), and asymptomatic malabsorption (group III).

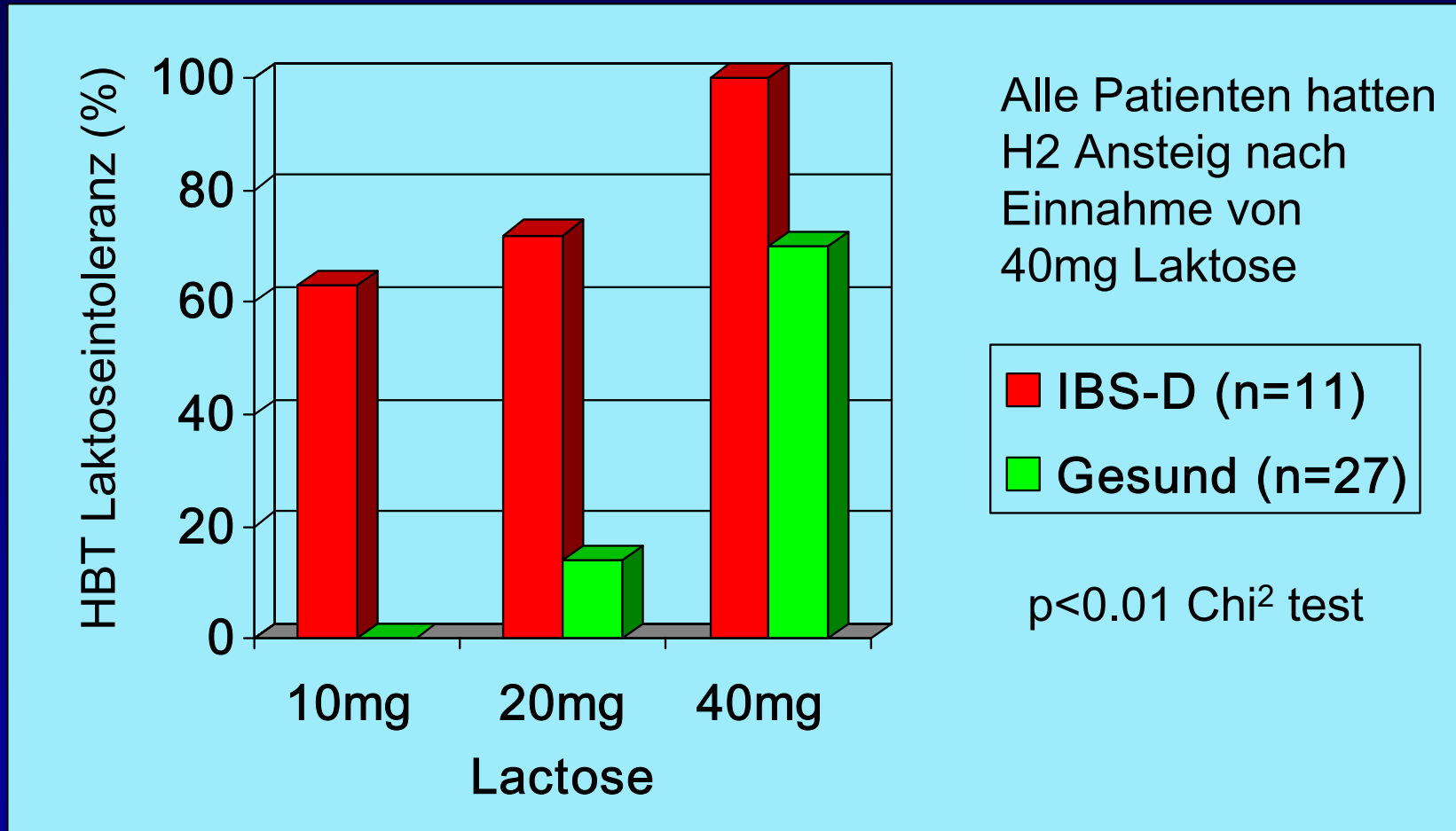


Ladas S Gut. 1982 Nov;23(11):968-73

Laktose H2 Atemtest: USZ Studie

- Retrospektive Studie bei 1127 Patienten mit abdominalen Beschwerden / Vd. a. Laktasemangel
- Positive Korrelation zwischen der Anzahl und Intensität der Symptome mit positiven HBT ($P < 0.001$)
- Blähungen haben die beste Sensitivität (71%), Diarrhoe die beste Spezifität (90%)
- Schweizer Patienten haben weniger wahrscheinlich einen positiven Atemtest mit abdominalen Beschwerden im Vergleich zu nicht-Schweizern (23 vs 54%; $p < 0.001$)
- *Der Nutzen des Atemtests hängt von der Prevalenz des Laktasemangels in der Population ab*

Laktoseintoleranz in gesunden Probanden und IBS Patienten *mit Laktasemangel in China*



Hangzhou Results -HBT

			Total (n=38)	IBS-D (n=11)	HV (n=27)
HBT	10g	+	7	7 (100%)	0 (0%)
		-	31	4 (12.9%)	27 (87.1%)
	20g	+	12	8 (66.7%)	4 (33.3%)
		-	26	3 (11.5%)	23 (88.5%)
	40g	+	30	11 (36.7%)	19 (63.3%)
		-	8	0 (0%)	8 (100%)

Laktasemangel \neq Laktoseintoleranz

Viele Patienten haben abdominelle Symptome, aber keinen Laktasemangel (~50%)

*Andere haben Laktasemangel, aber keine Beschwerden (~10%)
die meisten tolerieren 7-12g Laktose*

50g HBT Sensitivität bei Laktasemangel 76-94%

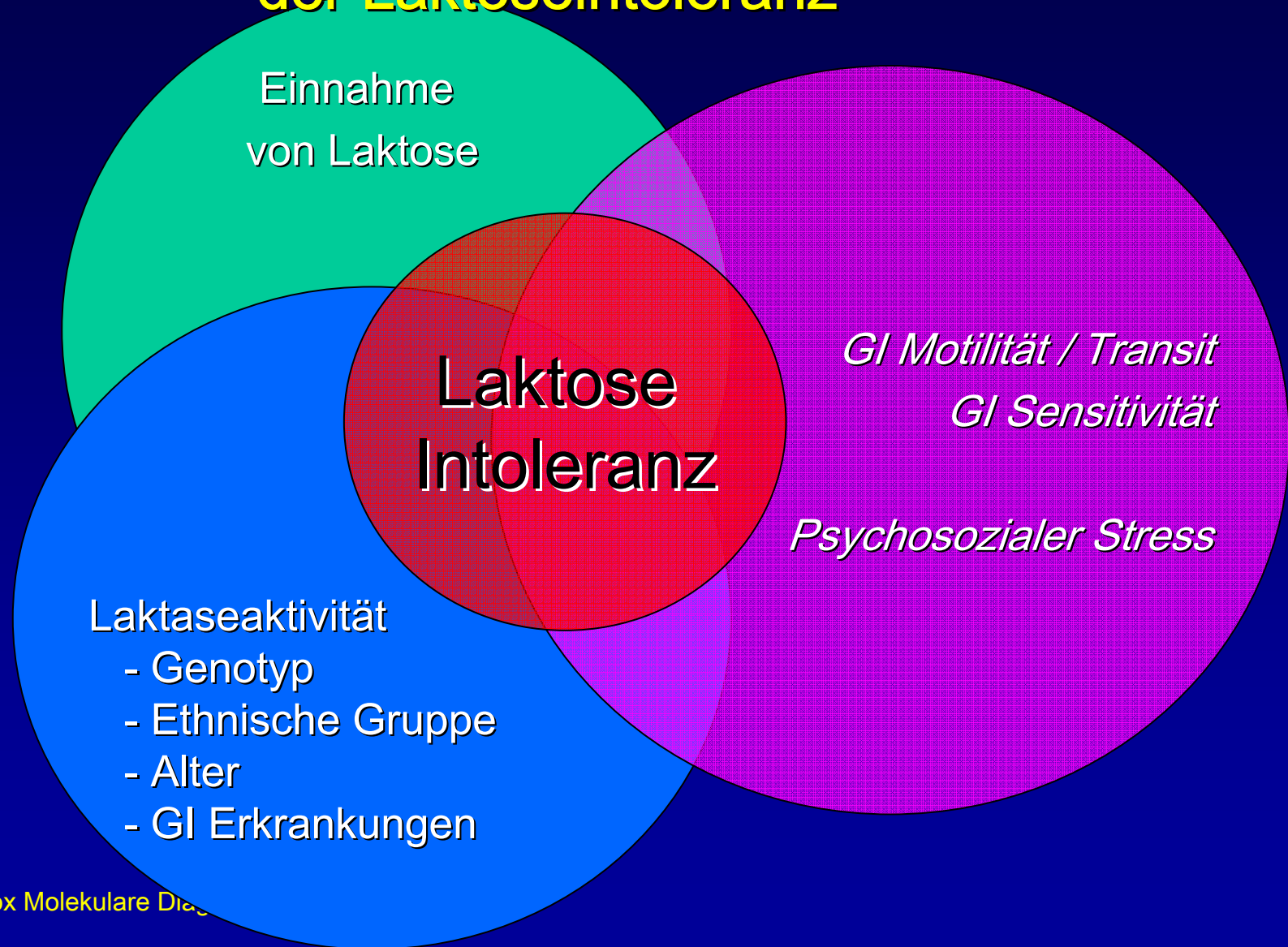
50g HBT Spezifität bei H₂ Anstieg 77-96%

Rosado et al . Clin Chem 1983

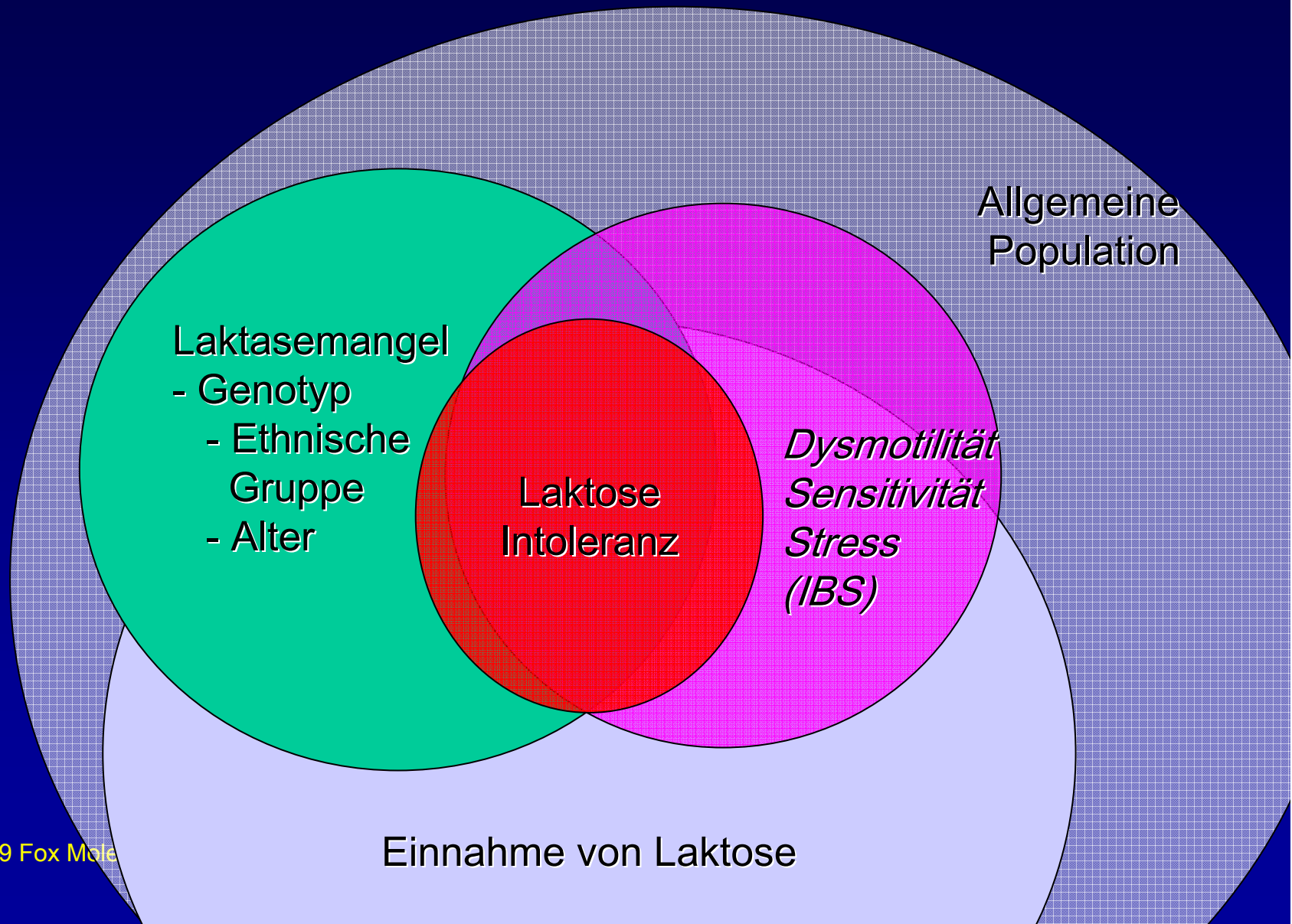
Häufigkeit von Laktasemangel und Intoleranz in Deutschland

H ₂ Atemtest	Total	Negative	Positive
Maldigesters (symptoms)	29 (14.3%)	15 (51.7 %)	14 (48.3%)
Digesters (no symptoms)	173 (85.7%)	159 (91.9%)	14 (8.1%)

Einfluss von Faktoren auf den Schweregrad der Laktoseintoleranz



Latasemangel, Laktaseintoleranz und IBS



Diagnose Laktasemangel / Laktoseintoleranz

- H₂ Atemtest (H₂BT)
 - [H₂]Atem > 20 ppm
- Laktosetoleranz Test (LTT)
 - Anstieg des Blutzuckers < 1.12 mmol/L

Bis zu 180 min nach Einnahme von 50 g Laktose

Diagnosis LI	Specificity	Sensitivity
LTT	77% - 96%	76% - 94%
H2BT	89% - 100%	79% - 100%

*Arola H. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;202:26-35

Laktose H₂ Atemtest

- Pro

- Direkter Funktionstest
 1. Laktoseverdauung
 2. Laktosetoleranz
- klinisch relevant
- leicht verfügbar
- leicht durchzuführen
- billig

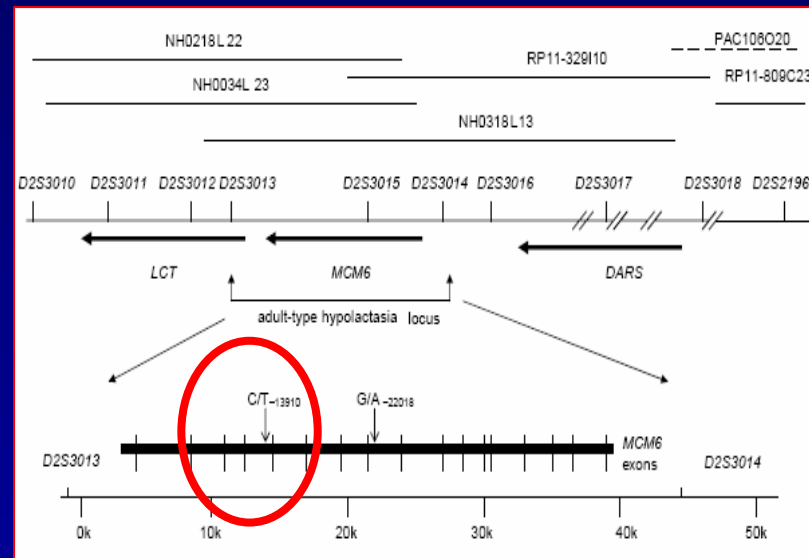


- Contra

- ungenaue Sensitivität & Spezifität
- Laktasemangel ≠ Laktoseintoleranz
- schwache Assoziation mit Behandlungserfolg
- verursacht Blähungen, Diarrhoe
- lange Untersuchungs-dauer (180 min)

Genetische Diagnose von Laktasemangel

- Die T-13910 Allele ist ~86%–98% assoziiert mit Laktasepersistenz in initialen Studien
- Identifizierung von T-13910 Allele wird als genetischer Test für Laktasepersistenz verwendet



Troelsen JT. Biochim Biophys Acta., 2005.
Poulter M. Ann. Hum. Genet. 2003;
Hogenauer C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005.

Laktose H₂ Atemtest vs. genetischer Test

Genotype n=123 m/f 43/80 age 42 +/- 14	H ₂ Anstieg Laktose Atemtest	Kein H ₂ Anstieg Laktose Atemtest	Sens.	75%
			Spez.	99%
Variant CC 13910	97% (36/37)	3% (1/37)	+	97%
Variant CT/TT 13910	14% (12/86)	86% (74/86)	-	86%
			pred. value	
			pred. value	

Laktoseintoleranz vs. genetischer Test

Genotype n=300 (IBS)	Prevalence of genetic trait	Lactose intolerant (H ₂ Test + symptoms)	Lactose intolerant (12-week dietary excl.)
CC 13910 Variant	16%	100%	100%
CT 13910 Variant	41%	45%	82%
TT 13910 Variant	68%	20%	68%

Laktose H₂ Atemtest vs. genetischer Test *in Nicht-Europäern*

Population	Genotyped sample size (No.)	Expected frequency of lactose digesters	Phenotyped sample size (No.)	Test method	Observed frequency of lactose digesters in phenotyped sample
Mongol	82	2.44%	198	hydrogen	12.1%
Kazak	94	4.79%		hydrogen	23.6%
Han	197			hydrogen	7.7%

Sun et al. Asi
Wang YG et al

Andere genetische
Mechanismen von
Laktasepersistenz
müssen existieren

Cameroon	63			Lactose Tolerance	~20%
Ethiopia	228			Lactose Tolerance	~50%
Sudan (North)	129	0.0%		Lactose Tolerance	~0%

selected from Mulcare CA. Am J Hum Genet. 2004;74:1102-1110.

Nutzen des LPH Gentests

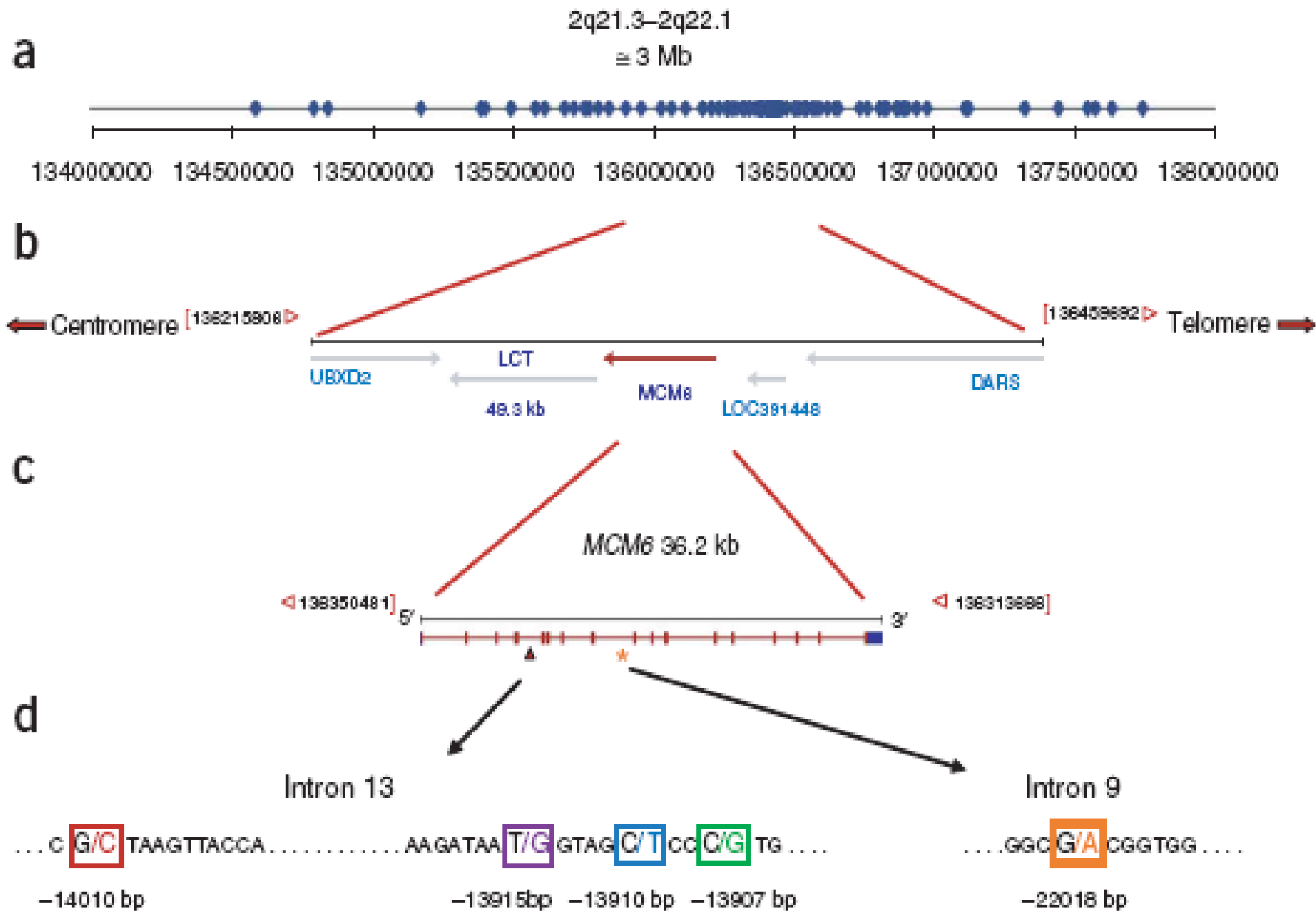
- Ergebnisse zeigen einen Mangel an C/T-13910 Allelen bei Nicht-Europäern, bei denen der Laktasepersistente Phänotyp häufig vorkommt
 - Viehhirten aus der Sahara
 - Chinesische und Mongolische Nomaden
- C/T-13910 Polymorphismus ist kein Prediktor von Laktasepersistenz bei Nicht-Europäern
- *Nutzen des Tests hängt von Prävalenz des Laktasemangels in der Population ab*

Ridefelt P. Scand. J. Gastroenterol. 2005; 40: 822–826.
Rasinpera H. Gut. 2004;53:1571-1576.
Bodlaj G. Clin Chem. 2006;52:148-151.
Mulcare CA. Am J Hum Genet. 2004;74:1102-1110.

Neue Ergebnisse

- Tishkoff et al. identifizierte 3 neue SNPs (G-13915, C-13913, G-13907) in Afrika.
 - *13915*G* assoziiert mit Laktoseintoleranz in einer Kohortenstudie
- Imtiaz et al. identifizierten auch die T/G-13915 Variation als "founder Mutation" der Laktosepersistenz in Saudiarabia
- Laufende Zürich-Hangzhou Studie zu einigen neuen SNPs
 - Majority in patients with Laktasemangel (incidental)
 - *13908*T* (3 subjects), *14010*G* (1 subject) were found in patients with lactose tolerance in cohort study
- Bis dato sind alle SNPs mit einer Laktasepersistenz in der selben Promoterregion oberhalb des LPH Gens

Tishkoff SA, Nat Genet. 2007,39(1):31-40
Ingram CJ. Hum Genet, 2007. 120(6): p. 779-788.
Imtiaz F. J Med Genet, 2007. 44(10): p. e89.
Fox et al. preliminary data



Laktasemangel Gentest

- Pro

- Objektiver Test für die zugrundeliegende Pathologie
- Gute Korrelation mit funktionellen Tests in Nordeuropa
- Schnell und einfach



5.3.09 Fox Molekulare Diagnostik 2009

- Contra

- Laktasemangel \neq Laktoseintoleranz
- Patienten mit sekundärem Laktasemangel werden nicht identifiziert
- *Noch nicht* bei Nicht-europäischen Populationen anwendbar
- Teuer

Zusammenfassung: Atemtest versus Genetik

H2 Laktose Atemtest (ev. andere funktionelle Tests)

- Test von GI Funktion mit ggf. Auslösung von Symptomen
- *Einige Patienten "H2 Nichtausscheider" (5-15%)*
- *Einige Patienten haben bakt Überwucherung (? 10-40% mit IBS)*
- **Direkte klinische Anwendbarkeit**

Gentest 2009

- Untersuchung der Erkrankungsursache
- *Begrenzte Anwendbarkeit: nur Europäer*
- *Kein Nachweis von sekundärem Laktasemangel bei Gentest*
- **Definitiv, aber keine Untersuchungen der Symptome**

Wie alles begann...

