



De mange gamle

Fokus
side 3302



Udgivet af Lægeforeningen
Journal of The Danish Medical Association
Ugeskrift for Læger 2008;170:3289-3372.

13. oktober 2008, nr. 42



Laktoseintolerans

Gentest kan nu anvendes til at stille diagnosen

Videnskab og praksis
side 3307, 3309 og 3312

Liaisonpsykiatri

I grænsefeltet mellem somatisk
og psykisk sygdom

Side 3319

Peritoneale adhærencer

Ses sjældnere efter minimalt
invasiv kirurgi

Side 3321

Årsagen til udvikling af brok

Kan måske være en defekt i bindevævets
sammensætning

Side 3314

INDHOLDSFORTEGNELSE

**Voksevæk i geriatrien**

Omsorgssvigt, dårlig pleje og en nedværdigende og hård tone er dagligdagen for mange gamle. Behovet for god geriatri er i eksplosiv vækst, men virkeligheden på mange afdelinger er præget af personaleflugt og manglende ressourcer. 3304

**Operativ behandling af tennisalbue**

Minutenotomi kan være en lovende behandling for en selekteret gruppe af patienter. 3328

Leder

3295 Fri, lige og gratis adgang for alle. *Jens Winther Jensen*

Kort nyt

3297 Ind- og udland. Redigeret af *Klaus Larsen & Dorte Jungersen*

3300 Medicinske nyheder. Redigeret af *Claudio Csillag*

Fokus

3302 Ældre kommer til at flyde i almen praksis. *Bente Bundgaard*

3304 Voksevæk i geriatrien. *Kirsten Winding*

3305 Mangel på geriatere. *Kirsten Winding*

VIDENSKABELIGE ARTIKLER

Leder

3307 Laktoseintolerans - mælk og molekylærbiologi.
Jüri Johannes Rumessen

Originalartikler

3309 Diagnosticering af laktoseintolerans hos voksne.
Mikala Klok Jørgensen, Jørgen Thode, Bogi Dævidsen et al

3328 Operativ behandling af tennisalbue.
Roland Knudsen & Frank Damborg

3331 Ekstremt tidligt fødte børn og forældrenes behov for støtte.
Barbara Hoff Eshjorn, Bo Mølholm Hansen, Hanne Munck et al

3335 Forekomst af vestibularisschwannomer i Danmark.
Sven-Eric Stangerup, Per Caye-Thomasen, Mirko Tos et al

Statusartikler

3312 Laktoseintolerans.
Else Marie Vestergaard, Jesper Troelsen & Aksel Lange

3319 Liaisonpsykiatri og dens rolle i fremtidens psykiatri.
Kristin Jacoby Buhl & Morten Birket-Smith

3321 Postoperative peritoneale adhærencer.
Marianne Bille Jendresen & Niels Qvist



Forside: Laktoseintolerans kan mistænkes ved funktionelle abdominalsymptomer.

Foto: Istock

Ugeskrift for Læger er grundlagt 1839

Ugeskrift for Læger
Trondhjemsvej 9,
DK-2100 København Ø
Telefon 35 44 85 00
Telefax 35 44 85 02
www.ugeskriftet.dk

Kontakt Ugeskriftet:
Skriv til ufl@dadl.dk

Ansvarshavende chefredaktør
Torben Kitaj (DJ),
tki@dadl.dk
(ansvarlig i henhold til
medieansvarsloven)

Videnskabelig redaktør
Jacob Rosenberg
jacob.rosenberg@dadlnet.dk

Webredaktør
Mette Lykke Klitgaard
mlk@dadl.dk

Sekretariat
Helle Clausen,
hc@dadl.dk
Kirsten Falck,
kfa@dadl.dk
Rikke M. Jensen,
rmj@dadl.dk
Tove Knudsen,
tkn@dadl.dk

Annoncer
Lægeforeningens forlag
Annonceafdelingen
Trondhjemsvej 9,
2100 København Ø
Telefon 35 44 85 00
Telefax 35 44 85 10
forlaget@dadl.dk

Se hele kolofonen på side 3370

Laktoseintolerans – mælk og molekylærbiologi

Specialeansvarlig overlæge Jüri Johannes Rumessen

Laktoseintolerans defineres som abdominalt ubehag (diaré, mavesmerter og luftgener), der er opstået på grund af indtagelse af laktose (mælkesukker). Ubehaget svinder efter hel eller delvis elimination af laktose fra kosten. Laktoseintolerans kan debutere i alle aldre uden kønsforskelle, og tilstanden kan mistænkes ved funktionelle abdominalsymptomer eller ved anden tyndtarmssygdom. Men på grund af den høje næringsværdi bør mælkeprodukter ikke fjernes fra kosten uden tungtvejende årsager [1].

I dette nummer af Ugeskrift for Læger præsenteres vi for såkaldt laktase (LCT)-genotypning til undersøgelse af genpolymorfien LCT-13910C > T, hvor genotypen C/C-13910 (autosomal, homozygot recessiv form) har vist sig at være stærkt associeret til det fysiologiske fald i aktiviteten af børsteseamsenzymet laktase fra barndommen til voksenlivet (primær erhvervet laktasemangel). Laktase hydrolyserer laktose (der i sig selv er uabsorberbart) til glukose og galaktose, der optages ved specifikke transportmekanismer. Sekundær laktasemangel ses som komplikation til anden tyndtarmssygdom (f.eks. cøliaki).

Der findes allerede flere metoder til undersøgelse af laktasemangel, laktosemalabsorption og laktoseintolerans. Laktaseaktivitetsbestemmelse på tyndtarmsbiopsier er besværligt, invasivt og ikke egnet til rutinebrug. Oftest anvendes indirekte metoder, der dog også er resursekrævende og kan være ubehagelige. Ved en laktosebelastning indgives 25-50 g laktose per os (en liter mælk indeholder ca. 50 g laktose). En manglende eller lav stigning i kapillærblodglukose over tre timer tyder på laktosemalabsorption. Metoden kan give fortolkningsproblemer pga. forsinket ventrikeltømning og ved diabetes mellitus. Med hydrogen (H₂)-pusteprover måles koncentrationen af molekylær brint (H₂) i udåndingsluften i 3-4 timer efter peroral indgift af 25-50 g laktose. En koncentrationstigning er udtryk for fermentation af malabsorberet laktose. Pusteprover kan være vildledende ved bakteriel overvækst i tyndtarmen, eller hvis patienten ikke danner målelig H₂ i mave-tarm-kanalen (hvilket ses hos ca. 5%). Symptomregistrering kan ved begge undersøgelser give et fingerpeg om tilstedeværelsen af laktoseintolerans.

LCT-genotypning har vist sig at stemme godt overens med laktaseaktivitet i tyndtarmsbiopsier (guldstandard) [2], og der synes i de fleste undersøgelser også at være god overensstemmelse mellem resultatet af LCT-genotypning og de ovennævnte, indirekte tests [3]. Der er visse begrænsninger i brugen og fortolkningen af selve LCT-genotypningen, og sekundær laktasemangel, malabsorption og intolerans fanges selvsagt ikke.

Laktose udgør ca. 5% af indholdet i mælk og anvendes som tilsætningsstof i visse forarbejdede fødevarer. Primær erhvervet laktasemangel og laktosemalabsorption ses hos næsten alle voksne individer visse steder i Asien, Sydamerika og Afrika, men kun hos ca. 5% i Nordvesteuropa. I Europa stiger hyppigheden herfra mod syd, øst og nord til 30-80%. Relativt hyppigt optræder der imidlertid individer med laktoseintolerans trods tilsyneladende normal absorption, og omvendt personer der ikke får symptomer efter indtagelse af laktose trods påviselig specifik malabsorption [4]. De fleste med laktosemalabsorption (også de sekundære former) vil kunne tåle mælkeprodukter i moderate og individuelle mængder, især når de indtages med anden føde [5]. Individuel gastrointestinal følsomhed, laktosedosis og -koncentration, måltidets karakter, tarmmotilitet og fermentationsmønstre i colon spiller en rolle. LCT-genotypning vil givet kunne give os et mere nuanceret billede af disse forhold.

LCT-genotypning synes at give valide oplysninger om den genetiske laktasestatus og kan således pålideligt udelukke eller bekræfte genetisk betinget laktasemangel hos voksne. Men det må understreges, at der ikke frit kan ekstrapoleres fra laktasestatus til laktoseintolerans endsige mælkeintolerans. Alt tyder dog på, at vi nu har en enkel, pålidelig og patientvenlig teknologi til rådighed. Den bør i vid udstrækning erstatte, men også supplere de kendte indirekte metoder – ikke mindst til videnskabelige formål.

Korrespondance: Jüri Johannes Rumessen, Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: juru@geh.regionh.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Matlik L, Savaiano D, McCabe G et al. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year old female adolescents. *Pediatrics* 2007;120:e669-e677.
2. Rasinperä 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.
3. Szilagyi A, Malolepszy P, Hamard E et al. Comparison of a real-time polymerase chain reaction assay for lactase genetic polymorphism with standard indirect tests for lactose maldigestion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:192-6.
4. Johnson AO, Semanya JG, Buchowski MS et al. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance and milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1993;57:399-401.
5. Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P et al. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1502-6.

Diagnosticering af laktoseintolerans hos voksne

Kemiker Mikala Klok Jørgensen, overlæge Jørgen Thode, overlæge Bogi Davidsen, overlæge Christian Gerner & overlæge Lise Bathum

Region Sjælland Sygehus Syd, Slagelse Sygehus,
Klinisk Biokemisk Afdeling og Afdeling for Gastroenterologi

Resume

Introduktion: Primær adult laktoseintolerans er tæt korreleret til genotypen CC i en regulerende sekvens tilknyttet laktasegenet (LCT-13910), hvorimod genotyperne CT eller TT i denne position korrelerer til laktosetolerans. Genotypning er indført som rutineanalyse for primær laktoseintolerans for patienter, der er henvist fra speciallæger og sygehusafdelinger i det daværende Vestsjællands Amt. Vi har her bestemt genotypefordelingen i en gruppe bloddonorer og sammenlignet den med fordelingen blandt de henviste patienter.

Materiale og metoder: DNA blev isoleret fra 478 patienter og 100 bloddonorer. Et DNA-stykke, der overlappede med den relevante gensekvens, blev amplificeret med *real-time*-PCR og analyseret ved smeltepunktsanalyse.

Resultater: I gruppen af donorer fandt vi genotypefordelingen 8% CC, 38% CT og 54% TT og hos de henviste patienter fordelingen 14% CC, 37% CT, 48% TT.

Konklusion: Hyppigheden af CC-genotypen korreleret med laktoseintolerans er næsten dobbelt så stor i patientgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Gentesten er let at anvende i klinisk brug.

Mælkesukkerintolerans (primær laktoseintolerans, adult-type) er en recessiv, arvelig tilstand, hvor evnen til at nedbryde mælkesukker næsten forsvinder under opvæksten grundet nedgang i produktionen af fordøjelsenzymet laktase-phlorizin-hydrolase (LPH). Dette enzym spalter laktosen i monosakkariderne glukose og galaktose, der i modsætning til laktose kan optages fra tarmen. Ved laktoseintolerans forbliver laktosen i tarmen og bliver i kolon nedbrudt af tarmbakterierne. Dette resulterer i dannelse af luft og symptomerne mavesmerter, diarré og oppustethed.

Prævalensen af primær laktoseintolerans viser udtalt etnisk variation og varierer fra den laveste forekomst på 5% i Nord-europa til næsten 100% i de asiatiske befolkninger [1]. Størstedelen af verdens befolkning er laktoseintolerante. I 2002 identificerede en finsk gruppe flere hyppige genetiske variationer i relation til laktasegenet (LCT), der koder for LPH [2]. Genotypen i position 13.910 foran laktasegenet (C eller T) var korreleret til adult-type hypolaktasi (laktase nonpersistens), hvor homozygositet for C-varianten fuldstændig kunne forklare forekomsten af denne tilstand. Flere studier har bekræftet

denne association i europæiske, nordafrikanske og asiatiske populationer [3-7], mens studier af udvalgte afrikanske befolkningsgrupper syd for Sahara ikke kunne eftervise dette [8].

Medfødt laktaseinsufficiens med et fuldstændigt fravær af enzymet er sjælden og giver symptomer fra fødslen, da modernælk indeholder laktose. Barnet trives ikke og har sure afføringer. Denne tilstand skyldes også genetisk variation i laktasegen locus, men er af en helt anden natur end primær adult laktoseintolerans [9, 10].

Laktoseintolerans ses også i en sekundær form ved sygdomme, der påvirker slimhinderne i tarmen, f.eks. ubehandlet coliaci.

Laktose findes naturligt i mælk og mælkeprodukter, uanset om mælken kommer fra køer, får eller geder. De fleste patienter med laktoseintolerans tåler 1-2 dl mælk (7-12 g laktose) uden at få symptomer, dog bedst i forbindelse med et måltid [11, 12]. Syrnede mælkeprodukter tåles bedre, da de har et lavere indhold af laktose, mens faste oste og skimmeloste indeholder meget lidt laktose og typisk kan indtages ubegrænset. Laktose tilsættes imidlertid industrielle levnedsmidler i stigende grad, hvorfor problemet muligvis øges.

Diagnosticering af laktoseintolerans

Biopsi: Tilstanden kan diagnosticeres ved direkte bestemmelse af enzymet LPH i en tyndtarmsbiopsi. Denne metode betragtes som guldstandard, men den er ikke anvendelig ved et større patientantal. Der er derfor udviklet flere indirekte, ikkeinvasive metoder:

Selvdiagnosticering: Diagnosen stilles af patienten selv, ved at denne ophører med at indtage mælkeholdig føde i nogle dage og derefter indtager 2-3 glas mælk. Giver dette symptomer, er diagnosen laktoseintolerans sandsynlig.

Laktosebelastning: Denne metode er formentlig den hyppigst anvendte i Danmark. Patienten møder fastende. Der foretages blodsuktermålinger før og efter indtagelse af 50 g laktose. Blodsukkeret måles hvert kvarter i minimum en time, og en stigning på mindre end 1,4 mmol/l, eventuelt med samtidig tilstedeværelse af symptomer, bekræfter diagnosen. Metoden kan ikke anvendes hos diabetikere [13, 14].

Analyse af udåndingsluft: Måling af hydrogen i udåndingsluft før og hver halve time i to timer efter indtagelse af 50 g mælkesukker. Patienten møder fastende. Ved en stigning på mere end 20 ppm efter laktoseindtagelse betragtes undersøgelsen som positiv for laktoseintolerans [15].

Genotypning for LCT-13910 C/T: Undersøgelse for polymorfien-13910 C/T på genomisk DNA, typisk fra en blodprøve.

Af de ovennævnte metoder er kun gentesten specifik for primær adult laktoseintolerans.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Materiale og metoder

Genotypning blev indført som rutineanalyse for primær laktoseintolerans for patienter henvist fra speciallæger og sygehusafdelinger i det daværende Vestsjællands Amt 1. januar 2006. I alt 478 patienter har fået bestemt LCT-13910 genotype i perioden frem til 31. august 2007. For at vurdere fordelingen af genotyperne i befolkningen, er der desuden blevet foretaget genotypning af en kontrolgruppe på 100 anonyme bloddonorer. Bloddonorerne er udvalgt tilfældigt i januar og februar 2007 i blodbanken på Slagelse Sygehus.

Kromosomalt DNA blev isoleret fra 200 mikroliter EDTA fuldblod eller *buffy coat* ved anvendelse af »High Pure PCR template Preparation kit« (Roche Diagnostics). Ved genotypningen blev anvendt analysekittet »LactoScan« (AnDiaTec GmbH, Tyskland) i overensstemmelse med producentens vejledning og »LightCycler« *real-time PCR*-apparat og tilhørende software (Roche Diagnostics). Genotypningen er baseret på tolkning af smeltekurver (Figur 1).

STATA 8,2 blev anvendt til de statistiske beregninger.

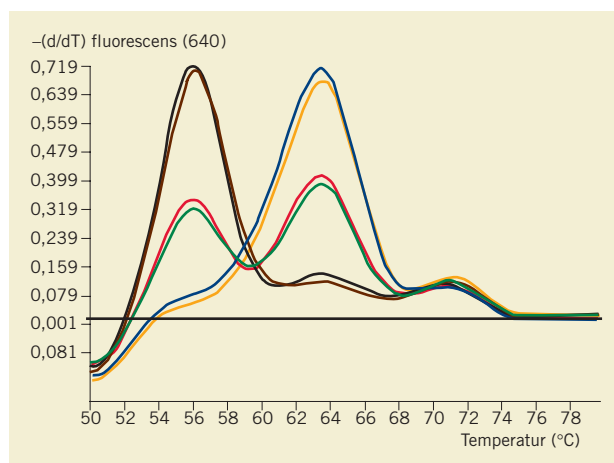
Resultater

Genotypefordelingen i de to populationer ses i Tabel 1. Fordelingen blandt bloddonorerne var i (*Hardy-Weinberg*) ligevægt ($p = 0,71$), hvorimod fordelingen i patientpopulationen ikke var i ligevægt ($p < 0,01$).

Det er velkendt, at der ved genotypning kan forekomme atypiske mønstre, hvor smeltekurven forløber anderledes end ved de kendte genotyper CC, CT og TT. Dette skyldes formentlig forekomst af genetiske polymorfier tæt på den genotype, der undersøges for [16]. Hos disse patienter kan der ikke afgives svar.

Diskussion

Tidligere studier har vist overensstemmelse mellem laktase-



Figur 1. Kurveforløb ved smeltepunktanalyse. Top ved 56 °C ses ved genotypen TT og top 63,5 °C ved genotypen CC. Prøver med begge toppe er heterozygote CT.

Tabel 1. Resultater fra patient- henholdsvis bloddonorpopulationen.

Genotype	Diagnostiske analyser n (%)	Kontrolpersoner (bloddonor) n
LCT-13910-CC	69 (14)	8
LCT-13910-CT	176 (37)	38
LCT-13910-TT	229 (48)	54
Atypisk mønster	4 (1)	–
Antal analyser	478 (100)	100

aktivitet i tyndtarmsbiopsier og LCT gentest i 329 børn [17] og 222 voksne [18], der gennemgik gastroskopi. LCT-13910-CC-genotypen var associeret med meget lav laktaseaktivitet i størstedelen af børnene under otte år, i alle børnene over 12 år og hos alle voksne. Personer med genotypen CT har lavere laktaseaktivitet end personer med allel-kombinationen TT [3, 17, 18]. Imidlertid har CT-gruppen tilstrækkelig laktaseaktivitet til, at der ikke optræder kliniske symptomer. I overensstemmelse hermed er det tidligere fundet, at personer med genotyperne CT og TT ikke viser forskellig blodsukkerstigning ved laktosebelastning [5].

Der er publiceret flere studier, hvor man har sammenlignet LCT gentest med en belastningstest (analyse af udåndingsluft eller blodsukkermåling efter belastning med laktose) [4, 5, 19]. Disse viser overensstemmelse mellem gentest og belastningstest i 90-94% af de undersøgte patienter. De resterende 6-10% var patienter med genotype CC og negativ belastningstest eller patienter med genotype CT/TT og positiv belastning. En gruppe har gentaget belastningen hos patienter med genotype CC og negativ belastning, hvorved belastningstesten blev fundet positiv [19]. I CT/TT-gruppen med positiv belastning findes hos nogle patienter anden gastrointestinal sygdom, som evt. kan forklare en sekundær laktoseintolerans [11, 19]. Der er kun moderat overensstemmelse mellem de to belastningstests [4].

Den genetiske test, som er anvendt her, kan ikke diagnosticere 4/478 (1%) af patientprøverne, da der fremkommer atypiske mønstre, formentlig pga. polymorfier under proben. I disse tilfælde meddeles rekvisitent, at patienten antageligt har en atypisk gensækvens i det undersøgte område, og at vi ikke kender betydningen for evnen til at nedbryde laktose. Vi har i disse tilfælde tilbudt en laktosebelastning.

Frekvensen af laktoseintolerans er estimeret til omkring 5% i Nordeuropa [1]. I vores undersøgelse af donorer har vi fundet, at omkring 8% har en genotype (LCT-13910-CC), der er forenelig med forekomst af laktoseintolerans. Genotypefordelingen kan sammenlignes med flere tidligere studier: I et studie fik 635 etnisk svenske børn bestemt genotype, og der blev fundet en fordeling, hvor genotypen CC udgjorde 10%, CT 41% og TT 49% [6]. Denne fordeling er i overensstemmelse med vores fund. Studier i den finske befolkning viser en fordeling på 18% med genotype CC, 47% med CT og 35% med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

TT [11]. Et østrigsk studie fandt en hyppigere forekomst af CC genotypen. Her var genotypfordelingen CC 21%; CT 42% og TT 37% blandt 220 østrigere [20]. Dette viser, at genotypfordelingen er etnisk bestemt, og at den danske befolkning har en forholdsvis lav frekvens af den genotype, som kan forårsage laktoseintolerans.

Fordelingen af genotyper er signifikant forskellig mellem de to undersøgte populationer med en stigning i genotypen, der er forenelig med laktoseintolerans (LCT-13.910-CC) fra 8% blandt bloddonorerne til 14% i patientgruppen. Som man kan vente, er der altså flere med hypolaktasi i patientgruppen end i baggrundsbefolkningen, men ved størstedelen af de henviste kan mistanken om primær laktoseintolerans ikke bekræftes. Det skyldes formentlig, at symptomerne er vanskelige at relatere til laktoseindtagelse og ses ved andre gastrointestinale lidelser, bl.a. ved irriteret tyktarm [11].

Et nyt finsk studie [11] har vist, at ganske mange voksne oplever gastrointestinale symptomer (GIS), der er forenelige med laktoseintolerans. I alt 1.900 voksne finder besvarede et spørgeskema omhandlende GIS og forbruget af mejeriprodukter ved henvendelse hos egen læge. Desuden blev en blodprøve udtaget til genotypning mht. LCT-13910 C/T. GIS var årsagen til besøget hos lægen hos 19%. I dette studie havde 80% oplevet GIS inden for de sidste tre måneder, næsten med samme hyppighed som i CC-gruppen (84%) og i de øvrige grupper (78-79%). I alt 45% angav at have haft GIS i forbindelse med indtagelse af mælk. De fleste (69%) i CC-gruppen, der havde oplevet GIS i forbindelse med indtagelse af mælk, drak aldrig mælk. Det samme gjaldt ca. halvdelen af personerne, der havde angivet disse symptomer i CT- og TT-gruppen. Dette skønt kun en lille del af disse havde fået konstateret laktoseintolerans ved belastning (36% af personerne i CC-gruppen og ca. 10% af de øvrige).

Der er i andre studier fundet ringe overensstemmelse mellem selvrapporeret laktoseintolerans og resultatet af diagnostiske test for tilstanden [21, 22], og det er vist, at calciumindtaget kan være kompromitteret blandt patienter med selvrapporeret laktoseintolerans [21, 23]. Det er endnu kontroversielt, om LCT-13.910-CC genotypen er associeret med øget risiko for osteoporose og knoglebrud, men flere studier peger på, at det kan være tilfældet [24, 25]. Da mælk er så væsentlig og lettilgængelig en calciumkilde, er det derfor vigtigt, at mælk ikke udelukkes af diæten på et utilstrækkeligt grundlag. Derfor er korrekt diagnosticering af primær laktoseintolerans væsentlig. Adgang til let og præcis diagnostik kunne medvirke til, at et større antal patienter bliver testet, og til at diagnosen udelukkes hos patienter uden påviselig laktoseintolerans. Endvidere kan diagnosticering af tilstanden forhåbentlig føre til bedre rådgivning, – især med opfordring til at indtage mælkeprodukter i mindre mængder eller få calcium på anden vis, f.eks. i berigede fødevarer.

Dette studie viser, at den genetiske test er velegnet til klinisk brug, samt at forekomsten af genotypen CC, der er for-

enelig med laktoseintolerans, er lidt hyppigere end den beskrevne forekomst af fænotypen laktoseintolerans blandt etniske danskere. Testen stiller ikke krav til patienten om faste, indtagelse af laktose eller gennemgang af gastrokopi, men kræver udelukkende en blodprøvetagning. Alternativt kan andre DNA-kilder som eksempelvis kindbørste anvendes. Da LCT-genotypning ikke diagnosticerer sekundær laktoseintolerans, ikke med sikkerhed kan anvendes på patienter af afrikansk oprindelse og børn under 8 år, samt ikke kan tolkes hos en lille patientgruppe, der kan have andre polymorfier i samme område, skal der fortsat være mulighed for at rekvirere indirekte test såsom laktosebelastning.

Korrespondance: Mikala Klok Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Slagelse Sygehus, DK-4200 Slagelse. E-mail: mijr@regionsjaelland.dk

Antaget: 20. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Overlæge Theis Bacher samt bioanalytiker Dorrit Krøll, Klinisk Immunologi, Slagelse Sygehus takkes for indsamling af kontrolmateriale.

Litteratur

- Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994;29 (suppl 202):7-20.
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-7.
- Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A et al. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003;52:647-52.
- Szilagyí A, Malolepszy P, Hamard E et al. Comparison of a real-time polymerase chain reaction assay for lactase genetic polymorphism with standard indirect tests for lactose maldigestion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 192-6.
- Ridefelt P, Håkansson LD. Lactose intolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:822-6.
- Almon R, Engfeldt P, Tysk C et al. Prevalence and trends in adult-type hypolactasia in different age cohorts in central Sweden diagnosed by genotyping for the adult-type hypolactasia-linked LCT-13010 C >T mutation. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:165-70.
- Myles S, Bouzekri N, Haverfield E et al. Genetic evidence in support of a Eurasian-North African dairying origin. *Hum Genet* 2005;117:34-42.
- Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007;120:779-88.
- Järvelä IE. Molecular genetics of adult-type hypolactasia. *Ann Med* 2005;37: 179-85.
- Robayo-Torres CC, Nichols BL. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev* 2007;65:95-8.
- Anthoni SR, Rasinperä HA, Kotamies AJ et al. Molecularly defined adult-type hypolactasia among working age people with reference to milk consumption and gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2007;13:1230-5.
- Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P et al. Tolerance to daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1997;65: 1502-6.
- Lerch MM, Rieband HC, Feldberg W et al. Concordance of indirect methods for the detection of lactose malabsorption in diabetic and nondiabetic subjects. *Digestion* 1991;48:81-8.
- Macdonald MJ, Horowitz R, Duncan TG. Use of the lactose-ethanol tolerance test in diabetics. *Am J Med Sci* 1975;269:193-9.
- 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.
- Weiskirchen R, Tag CG, Mengsteab S et al. Pitfalls in LightCycler diagnosis of the single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene that is associated with adult-type hypolactasia. *Clin Chim Acta* 2007;384: 93-8.
- Rasinperä H, Savilathi E, Enattah NS et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004;53:1571-6.
- Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C et al. Correlation of intestinal disac-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- charidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol* 2007;13:3508-12.
19. Büning C, Genschel J, Jurga J et al. Introducing genetic testing for adult-type hypolactasia. *Digestion* 2005;71:245-50.
 20. Bodlaj G, Stöcher M, Hufnagl P et al. Genotyping the lactase-phlorizin hydrolase -13910 polymorphism by LightCycler PCR and implications for the diagnosis of lactose intolerance. *Clin Chem* 2006;52:148-51.
 21. Carroccio A, Montalto G, Cavera G et al. Lactose Intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. *J Am Coll Nutr* 1998;17:631-6.
 22. Vernia P, Marinaro V, Argnani F et al. Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: What should we believe? *Clin Nutr* 2004;23:996-1000.
 23. Lovelace HY, Barr SI. Diagnosis, symptoms, and calcium intakes of individuals with self-reported lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2005;24:51-7.
 24. Enattah NS, Sulkava R, Halonen P et al. Genetic variant of lactase-persistent C/T-13910 is associated with bone fractures in very old age. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:79-82.
 25. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 2004;19:42-7.

Laktoseintolerans

Gentest forenkler og forbedrer diagnostikken

Afdelingslæge Else Marie Vestergaard,
cand.scient. Jesper Troelsen & overlæge Aksel Lange

Århus Universitetshospital, Skejby, Molekylærdiagnostisk
Laboratorium, Klinisk Biokemisk Afdeling, og
Københavns Universitet, Panum Institut, og
Institut for Cellulær og Molekylær Medicin

Laktoseintolerans eller laktosemalabsorption er manglende evne til at nedbryde mælkesukker (disakkaridet laktose), som medfører symptomer fra mave-tarmkanalen efter indtagelse af mælk og mælkeprodukter

Laktoseintolerans kan inddeles i tre former: 1) primær er-

hvervet laktoseintolerans (*adult-type hypolactasia, lactase non-persistence*), som er en arvelig tilstand, hvor laktaseaktiviteten i tyndtarmen falder i perioden fra toårsalderen til teenage-årene, 2) primær kongenit laktoseintolerans (*congenital lactase deficiency*), som er en meget sjælden arvelig tilstand, hvor mangel på laktaseaktivitet er til stede fra fødslen, og 3) sekundær erhvervet laktoseintolerans, som opstår som komplikation til en række mave-tarmsygdomme, specielt tarmsygdomme med epitellæsioner f.eks. coliki og kroniske tarminflammationer.

Nedenfor gøres der kort status over ny viden om den molekylærbioologiske baggrund for primær erhvervet laktoseintolerans, hvilket har resulteret i forenklet og forbedret molekylærbioologisk screening for denne tilstand.

Primær erhvervet laktoseintolerans

Laktase findes i tyndtarmen og er nødvendig for nedbrydning af disakkaridet laktose til glukose og galaktose. Ufordøjet laktose kan give diare, luft i maven og mavesmerter.

Med hensyn til fordøjelse af laktose findes der to fænotyper hos voksne. Laktasenonpersistens-fænotypen er karakteriseret ved et tab af laktaseenzymaktivitet i løbet af opvæksten. Nedreguleringen af enzymaktivitet varierer mellem forskellige folkeslag fra 2-3-års-alderen hos asiater til teenageårene hos finner. Årsagen til den etniske forskel i, hvornår enzymaktiviteten aftager, kendes ikke. Fænotypen nedarves autosomt recessivt, og der er ikke evidens for, at laktaseaktiviteten er influeret af mælkeindtaget som almindelig antaget. Prævalensen var i 1975 ca. 4% i Danmark, mens den er 40-100% i Afrika, Sydamerika og asiatiske lande og i Grønland (Figur 1) [1-3].

Laktasepersistens-fænotypen er karakteriseret ved høj laktaseaktivitet i barnealderen og en livslang evne til at nedbryde og optage laktose. Fænotypen er meget almindelig i Nord-europa.

Faktaboks

LCT -13910C>T er associeret med primært erhvervet laktoseintolerans.

Gentest for laktoseintolerans kan anvendes som første screeningsundersøgelse ved mistanke om laktoseintolerans.

Fortolkning af gentestsvar

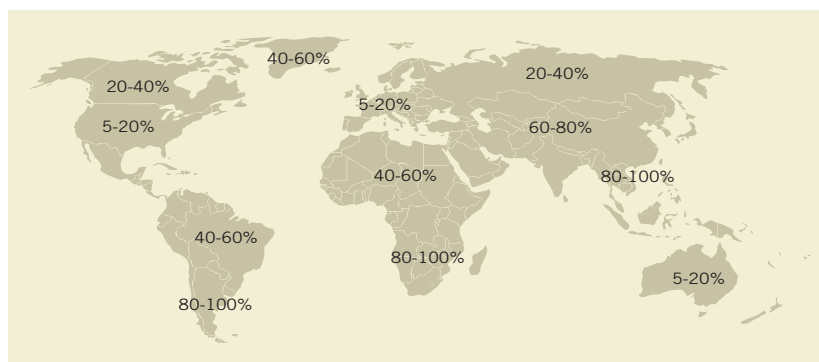
TT – homozygot genotype T/T: Der er ikke belæg for genetisk disposition for laktoseintolerans.

CT – heterozygot genotype C/T: Der er ikke belæg for genetisk disposition for laktoseintolerans.

CC – homozygot genotype C/C: Der er genetisk disposition for laktoseintolerans. Genotypen medfører, at laktaseaktiviteten falder i barneårene, og at patienten i voksenalderen ikke kan nedbryde laktose. Symptomer kan variere afhængigt af, hvor meget mælk patienten indtager, tarmslimhindens status og personens følsomhed.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Prævalens af primært erhvervet laktoseintolerans [1].



Laktasenonpersistens-fænotypen må betragtes som den oprindelige type, idet nedregulering af laktaseaktiviteten normalt forekommer hos pattedyr efter afslutning af dieperioden. Når laktasepersistens-fænotypen er blevet så hyppig i Europa, skyldes det formodentligt, at der efter overgangen fra jagtkultur til husdyrhold har været en positiv selektion af netop denne fænotype.

Molekylærbiologisk baggrund for primær erhvervet laktoseintolerans

I 2002 lokaliserede *Enattab et al* overraskende en *single nucleotide polymorphism* (SNP), som var 100% associeret med biokemisk verificeret primær erhvervet laktoseintolerans [4]. Den genetiske variation, LCT-13910C>T, er ikke som forventet beliggende i genet, som koder for laktase, men ligger 13.910 basepar opstrøms for selve laktasegenet på kromosom 2q21-22 gemt væk i det 13. intron (den del af det genomiske DNA, som ikke koder for aminosyre) af et helt andet gen, MCM6. I polymorfien udgør C-13910-allelet det globalt set mest prævalente recessive allel, som i homozygot form er påvist at være stærkt associeret med laktasenonpersistens-fænotypen i forskellige europæiske befolkningsgrupper og T-13910-allelet repræsenterer det globalt set mindre frekvente dominante allel, som er associeret med laktasepersistens-fænotypen.

I funktionelle studier i en tarmcellelinje har man efterfølgende påvist, at polymorfien er placeret i et genregulatorisk område (en enhancer), som påvirker aktiviteten af laktasegenet og at T-13910-varianten har signifikant højere *enhancer*-aktivitet end C-13910-varianten [5]. Selve polymorfien påvirker binding af et genregulatorisk protein, Oct-1 til DNA'et. Den nonpersistente C-variant binder svagt til Oct-1, mens den persistente T-variant binder kraftigt til Oct-1 [6]. Bindingen af Oct-1 er derved korreleret til aktiviteten af laktasegenet hos laktasepersistente og nonpersistente. Forskellen i binding af Oct-1 til C/T-13910-polymorfien kan være den molekylære forklaring på udviklingen af de to laktasefænotyper.

Man kan ikke forklare variationen i ekspresion af laktasegenet hos alle etniske grupper med C/T-13910-polymorfien. I visse afrikanske populationer, hvor laktasepersistens-fænotypen er mere almindelig, er det fundet, at CC-genotypen fore-

kommer hyppigt og ikke er associeret med epidemiologiske data for laktoseintolerans [7]. I disse befolkningsgrupper har man efterfølgende identificeret andre polymorfier end T-13910-varianten, som er associeret med laktasepersistens-fænotypen [8].

Prævalens af C/T-13910-polymorfi

I molekylærepidemiologiske studier af forskellige befolkningsgrupper har man påvist en god overensstemmelse mellem frekvensen af C/C-13910-genotypen og tidligere publicerede epidemiologiske prævalenser for primær erhvervet laktoseintolerans i europæiske og asiatiske befolkningsgrupper. Der foreligger endnu ikke studier, hvor genotypefrekvenserne af C/T-13910-polymorfien er undersøgt i den danske befolkning. I et nyligt publiceret svensk arbejde fandt man en frekvens af den laktoseintolerans-associerede genotype CC på 5% hos ældre mennesker og på 14% hos børn [9]. Den øgede frekvens kan muligvis tolkes som et udtryk for en stigende immigration fra dele af verden, hvor laktasenonpersistens-fænotypen er mere prævalent. Der mangler studier, hvor penetransen af det laktoseintolerans-associerede allel er undersøgt.

Laktoseintolerans, diagnostik

Diagnosen for laktoseintolerans er hidtil underbygget ved anvendelse af en laktosebelastningsundersøgelse, pusteprobe og evt. ved laktaseenzymaktivitetsbestemmelse af tarmbiopsier. Specielt laktosebelastning er svært at tolke, har lav sensitivitet og specificitet, er resursekrævende med gentagne glukosemålinger og kan være meget ubehagelig for patienterne at gennemføre. Allerede i 1975 viste *Krasinikoff et al*, at den diagnostiske ydeevne af laktosebelastningen til diagnostik af laktosemalabsorption hos børn var ringe med et meget højt antal af falsk positive diagnoser (23-30%) og en positiv prædiktiv værdi på 10-24% [10]. Analysen må således betragtes som obsolet i forbindelse med diagnostik af børn. Hos voksne er der ligeledes påvist en dårlig diagnostisk ydeevne med mange falsk positive udfald.

Polymorfien LCT-13910C>T kan undersøges med en gen-test udført på DNA fra 1 ml blod eller blodspot. Analysen er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

nem og hurtig at udføre, patientvenlig og billig. Resultaterne af flere studier peger entydigt på, at gentest for laktoseintolerans kan erstatte laktosebelastning som første screeningsundersøgelse for primær erhvervet laktosintolerans [11, 12]. I et finsk studie med sammenligning af gentest med guldstandard, enzymundersøgelse af tarmbiopsier, fandt man for børn over 12 år en sensitivitet og en specificitet for gentest på hhv. 93,3% og 100%. Positiv og negativ prædiktiv værdi var henholdsvis 100% og 98,4% [13]. Indtil der foreligger endelige undersøgelser af testens diagnostiske ydeevne i den danske befolkning, må træfsikkerheden i det finske materiale dog tolkes med forbehold. Hos mindre børn kan gentest anvendes til udelukkelse af primær erhvervet laktoseintolerans som årsag til gastrointestinale symptomer. Hos såvel børn som voksne kan gentest alene ikke benyttes til sikkert at bekræfte, at primær erhvervet laktoseintolerans er årsagen til tarmsymptomer, ligesom gentesten ikke kan benyttes ved mistanke om laktoseintolerans som følge af sygdomme i tyndtarmsmucosa, f.eks. cøliaki.

Konklusion

Primær erhvervet laktoseintolerans må formodes med stigende hyppighed at være årsag til recidiverende mavesmerter hos børn og voksne i et tiltagende multikulturelt Danmark, hvor indtagelse af mælk og mælkeprodukter er meget almindelig og anbefalet. Med identifikation af polymorfien LCT-13910C>T, som er ~100% associeret med primær erhvervet laktoseintolerans, og udvikling af metoder til påvisning af genotypen er det blevet muligt at udføre pålidelig, hurtig og patientvenlig molekylærbiologisk screening for tilstanden som led i udredningen af kliniske symptomer på laktoseintolerans. Gentesten bør være førstevalg ved mistanke om primær er-

hvervet laktoseintolerans og erstatte den tidligere laktosebelastning.

Korrespondance: *Else Marie Vestergaard*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus.
E-mail: else.marie.vestergaard@dadlnet.dk

Antaget: 27. november 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;202:7-20.
2. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003;37:197-219.
3. Busk HE, Dahlerup B, Lytzen T et al. Hyppigheden af laktosemalabsorption blandt danske studenter. *Ugeskr Læger* 1975;137:2062-4.
4. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-7.
5. Troelsen JT, Olsen J, Møller J et al. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology* 2003;125:1686-94.
6. Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J et al. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum Mol Genet* 2005;14:3945-53.
7. Mulcare CA, Weale ME, Jones AL et al. The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *Am J Hum Genet* 2004;74:1102-10.
8. Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007;120:779-88.
9. Almon R, Engfeldt P, Tysk C et al. Prevalence and trends in adult-type hypolactasia in different age cohorts in Central Sweden diagnosed by genotyping for the adult-type hypolactasia-linked LCT -13910C > T mutation. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:165-70.
10. Krasilnikoff PA, Gudman-Hoyer E, Moltke HH. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:693-8.
11. Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K et al. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:371-6.
12. Ridefelt P, Hakansson LD. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:822-6.
13. 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.

Hernier som medicinsk sygdom

Stud.med. Jakob Burcharth & professor Jacob Rosenberg

Herlev Hospital, Gastroenheden

Resume

Systemisk anormal kollagenmetabolisme har i lang tid været mistænkt for at disponere til herniedannelse. Studier har vist, at der er en klar sammenhæng mellem øget risiko for hernieudvikling og nedsat kollagen type I/III-ratio hos patienter. De patientgrupper, der kan have nedsat kollagen type I/III-ratio og dermed øget risiko for herniedannelse, er patienter med Ehlers-Danlos' syndrom, Marfans syndrom, osteogenesis imperfecta, cutis laxa, samt patienter med enten abdominale aortaaneurismer, colondivertikler eller stress-inkontinens. Perspektivet kunne være en fremtidig in-

dividualisering af operationsteknikken afhængig af patienternes kollagenprofil.

Anormal kollagenmetabolisme var én af de første teorier, der blev foreslået som årsag til udvikling af primære og sekundære hernier [1, 2]. Ideen kommer fra viden om sygdomme som Ehlers-Danlos syndromet, Marfans syndrom, cutis laxa og osteogenesis imperfecta [3]. Alle disse sygdomme er genetisk kollagenbetingede, og de arvelige mutationer er identificeret [4-6]. Patienter, der lider af disse sygdomme, er alle kendetegn ved, at de bl.a. har en velkendt højere risiko for hernieudvikling end baggrundsbeholdningen [3, 7-10].