

# Laktózingtolerancia: a laktázgén C/T-13910 polimorfizmusának és a hidrogénkilégzési teszt pontosságának retrospektív kiértékelése gasztroenterológiai szakrendelésen

Buzás György Miklós dr.<sup>1,2</sup> ■ Fodor Flóra dr.<sup>3</sup> ■ Csókay Béla dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Budapest

<sup>2</sup>Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Synlab Budapest Diagnosztikai Központ Genoid Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriuma, Budapest

**Bevezetés:** A felnőtt típusú hypolactasia a leggyakoribb szénhidrát-felszívódási zavar. **Célkitűzés:** A laktázgén C/T-13910-polimorfizmus eloszlásának és a H<sub>2</sub>-kilégzési teszt pontosságának, valamint a genetikai és kilégzési teszt konkordanciájának kiértékelése. **Módszer:** A retrospektív tanulmányba 496, tejcukor-érzékenység tüneteivel jelentkező beteget válogattak be. A szerzők a C/T-13910 genotípust TaqMan polimeráz láncreakcióval, a laktózingtoleranciát H<sub>2</sub>-kilégzési teszttel vizsgálták. **Eredmények:** A C/T-13910 genotípusok eloszlása az alábbi volt: CC: 48,1%, TC: 40,5%, TT: 11,4%. A genetikai tesztet viszonyítási alapként véve, a kilégzési teszt érzékenysége 84,3%, fajlagossága 95,7%, pozitív prediktív értéke 96,7%, negatív prediktív értéke 80,4% volt. A kilégzési tesztet viszonyítási alapul véve, a genetikai teszt érzékenysége 96,6%, fajlagossága 80,4%, pozitív prediktív értéke 84,3%, negatív prediktív értéke 95,7% volt. A két vizsgálat konkordanciája (kappa-index) 0,78 volt. Az esetek 11,1%-ában volt a két vizsgálat eredménye diszkordáns. **Következtetések:** Laktózingérzékenység panaszokkal jelentkező betegekben a hypolactasiára jellemző CC genotípus az esetek majdnem felében kimutatható. A genetikai és kilégzési teszt pontossága hasonló, mindkettő használható a diagnózis alapjául, egymást kiegészítik. A két teszt konkordanciája jó. A diszkordáns esetekben a jelenség okát meg kell keresni. Orv. Hetil., 2016, 157(25), 1007–1112.

**Kulcsszavak:** genetikai teszt, hidrogénkilégzési teszt, hypolactasia, laktózingtolerancia, polimorfizmus

## Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study

**Introduction:** Adult type hypolactasia is the most prevalent carbohydrate malabsorption. **Aim:** To assess the distribution of lactase gene C/T-13910 polymorphism and the accuracy and concordance of a genetic test and H<sub>2</sub> breath test in the diagnosis of adult type hypolactasia. **Method:** 496 patients with symptoms of lactose intolerance were enrolled in a retrospective study who underwent genetic test using TaqMan polymerase chain reaction and H<sub>2</sub> breath test. **Results:** The prevalence of C/T-13910 genotypes was: CC 48.1%, TC: 40.5%, and TT: 11.4%. When the genetic test was taken as reference, the sensitivity of the breath test was 84.3%, with a specificity of 95.7%, a positive predictive value of 96.7% and negative predictive value of 80.4%. Conversely, the accuracy of genetic test was: sensitivity 96.6%, specificity 80.4%, positive predictive value 84.3% and negative predictive value 95.7%. The concordance value between the two tests (kappa index) was 0.78. The results were discordant in 11.1% of the cases. **Conclusions:** In symptomatic patients, the lactase non-persistence genotype CC occurred in almost half of the patients. Both the genetic and the breath tests are sufficiently accurate, with good predictive value and they can be used to set up the diagnosis. Discordant results should be carefully interpreted.

**Keywords:** genetic test, hydrogen breath test, hypolactasia, lactose intolerance, polymorphism

Buzás, Gy. M., Fodor, F., Csókay, B. [Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(25), 1007–1112.

(Beérkezett: 2016. március 5.; elfogadva: 2016. április 14.)

### Rövidítések

DNS = dezoxiribonukleinsav; FODMAP = fermentábilis oligoszacharidok, diszacharidok, monoszacharidok és poliolo; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PBS = (phosphate buffered saline) foszfátpufferolt sóoldat; PCR = polimeráz láncreakció; ppm = (part per million) az egymillió részecskére eső hidrogénmolekulák száma

A felnőtt típusú hypolactasia a leggyakoribb szénhidrát-felszívódási zavar. Bár a tej okozta hasmenést már *Hippokratész* (Kr. e. 460–377) leírta, csak az utóbbi 50 évben ismerték fel a betegség tüneteit, kóreltani hátterét és genetikáját [1–3]. A laktózintolerancia diagnózisára több módszert dolgoztak ki, ezeket időrendi sorrendben az 1. táblázatban tekintjük át. Történetileg arany standardnak az endoszkópos úton vett vékonybél-biopszia laktázaktivitásának mérése számított, de invazív jellege miatt manapság nem végzik. Pontosságuk, nem invazív jellegük miatt az utóbbi évtizedekben a hidrogénkilégzési teszt és a genetikai teszt terjedt el. Dolgozatunk célja a laktóz genetikai teszt és a hidrogénkilégzési teszt pontosságának és konkordanciájának felmérése a járőrbeteg-szakellátásban.

1. táblázat | A felnőttkori laktózintolerancia diagnosztikai módszerei

| Év   | Módszer   | Megjegyzés  |
|------|---|---|
| 1963 | Laktóztolerancia-teszt  | Az orális glükózterhelés mintájára végzett teszt; időigényes, többszöri vérvétellel jár, 25–35%-ban álpozitív, 25%-ban álnegatív eredményt ad |
| 1966 | Laktázaktivitás mérése Crosby-kapszulával nyert vékonybél-biopsziából | Pontos, de invazív  |
| 1969 | Hidrogénkilégzési teszt   | Pontos, jól reprodukálható, nem invazív, de időigényes és több vizsgálati feltételhez kötött  |
| 2002 | Genetikai teszt   | A C/T-13910-polimorfizmust mutatja ki, pontos, egyszerű mintavétel, de drága  |
| 2006 | Laktázaktivitás gyors meghatározása duodenalis biopsziából            | Invazív, de gyors, pontos (eredmény 20 perc alatt)  |

### Betegek és módszer

A retrospektív vizsgálatba 496, 2010. február 1. és 2015. december 31. között a Ferencvárosi Egészségügyi Szol-

gálató Kft. gastroenterológiai szakrendelésén háziorvosi beutalóval jelentkező, a tejcukor-érzékenység tüneteit mutató beteget válogattunk be. A főbb demográfiai adatok az alábbiak: 351 nő, 145 férfi, életkor:  $37,2 \pm 0,59$  év, anamnézis időtartama:  $4,49 \pm 0,3$  év. Az anamnézis és fizikális vizsgálat után a betegeket tájékoztattuk a tejcukor-érzékenységet igazoló vizsgálatokról, felajánlva a genetikai teszt és a H<sub>2</sub>-kilégzési teszt lehetőségét.

A genetikai teszt végzésére a szájüreg nyálkahártyájáról törléssel vettünk mintát, amelyet PBS-transzport médiumba helyeztünk, 4°C-on tároltuk és 24 órán belül a laboratóriumba szállítottuk. A DNS-izolálás 96 lyukú lemezen a Genoid által fejlesztett mágneses módszerrel történt. A genetikai vizsgálatba minden beteg írásos beleegyezést adott. A C/T-13910-polimorfizmust irodalmi leírás adaptációjával, TaqMan valós idejű PCR-módszerrel határoztuk meg [4]. A módszer a Taq polimeráz 5'-3' exonukleáz aktivitásán alapul, amelynek révén a két végén jelölt próba hibridizációja után a próbát megemésztí, ezzel a gátló jelzést eltávolítja a fluoreszkáló festéktől, így téve lehetővé a PCR-ciklusok során a végtermék mennyiségi mérését. A Taq polimerázt az 1969-ben a Yellowstone nemzeti parkban élő *Thermus aquaticus* baktériumból izolálták, ennek optimális növekedési hőmérséklete 70°C körül van. A TaqMan-módszer a Pac-Man videojátékról kapta a nevét [5].

A PCR-vizsgálatokat Step One Plus (Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts, Egyesült Államok) készüléken végeztük, amellyel a genotipizálás csoportképzésen alapul.

A 496 beteg közül 288 végezte el a kilégzési vizsgálatot. A H<sub>2</sub>-kilégzési vizsgálatot 25 gramm laktózzal el fogyasztása után 3 óráig végeztük, a levegőmintákat 25 percenként vettük. A téves eredmények elkerülésére a betegek a vizsgálati feltételekről a Strathman KG által kidolgozott felkészülési útmutatót kaptak, mivel a méréseket számos tényező befolyásolja (2. táblázat) [6–8]. A kilégzési tesztek csoportosan (maximum 5 beteg/nap) végeztük. A vizsgálatokat a Micro Medical Limited (Rochester, Kent, Egyesült Királyság) Micro H<sub>2</sub> Meter hordozható készülékkel, szobahőmérsékleten végeztük. A műszer elektrokémiai tüzelőanyag-cellával méri a kilélegzett H<sub>2</sub> mennyiségét ppm egységekben megadva: a kijelzett értékeket a cég programja (Hydrogen Testing Software, Micro Medical, Hydra Version 1.0.3) segítségével számítógépre mentettük kiértékelés, grafikai ábrázolás és statisztikai feldolgozás céljából. A teszt alatt regisztráltuk a betegek által jelzett tüneteket (hányinger, bélgörcs, korgás, hasmenés, rosszullet).

2. táblázat | A hidrogénkilégzési teszt vizsgálati feltételei [6–8]

| Feltétel              | Követelmény   | Megjegyzés   |
|-----------------------|---|--|
| Étrend                | Vizsgálat előtt 1–2 napig emészthető rostos ételeket (zöldség, gyümölcs, hüvelyesek), zsírral, olajjal készült ételt, tejet, tejterméket, szénsavas italt, gyümölcslevet nem szabad fogyasztani | Néha csak részben vagy egyáltalán nem tartják be a diétát, ez a vizsgálat elhalasztásához vezethet |
| Dohányzás             | A dohányfüst hidrogént, metánt, szén-monoxidot tartalmaz, markánsan emeli a ppm értékeit; egy órával a teszt előtt és alatt dohányozni tilos!   | Erős dohányosoknak szigorú követelmény; nem árt a várakozó betegekre figyelni                      |
| Alkohol               | Vizsgálat előtti napokon szesztilalom!  | Megváltoztatja a bélflórát   |
| Antibiotikumok        | A legtöbb antibiotikum csökkenti, néhány emeli a hidrogénkilégzést. Szedésük egy hónappal a vizsgálat előtt ellenjavallt  | Álnegatív eredmény gyakori oka!  |
| Protonpumpa-gátló     | Két héttel a teszt előtt szüneteltetni, szükség esetén antacidummal pótolni   | Hosszú idejű szedése bélflóra-túlnövekedéshez vezethet   |
| Hashajtók             | A hashajtók csökkentik a bélflóra H <sub>2</sub> -termelését, egy hónappal a vizsgálat előtt kerülendő  |  |
| Beöntések             | Lásd: Hashajtók   |  |
| Probiotikumok         | Szedésük két héttel a vizsgálat előtt kerülendő   | Egyes probiotikus baktériumok laktázt termelnek, az eredményt megváltoztathatják                   |
| Gyógyszer-szedés      | A reggeli gyógyszereket nem kell bevenni  | Számos gyógyszer laktózt tartalmaz   |
| Fogmosás, szájöblítés | A vizsgálat előtti szájöblítés eltávolítja az orális flórát. A fogmosás fogkrém nélkül történjen!   |  |
| Fizikai terhelés      | Növeli a H <sub>2</sub> -kilégzés értékét, ezért a teszt előtt és alatt kerülendő   | Lépcsőzés, bevásárlás, ügyintézés két mintavétel között nem ajánlott                               |

4. táblázat | A genetikai teszt, a H<sub>2</sub>-kilégzési teszt és a tüneti diagnózis pontossága

| Viszonyítási teszt              | Kontrollteszt                   | Érzékenység | Fajlagosság | Pozitív prediktív érték | Negatív prediktív érték |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| H <sub>2</sub> -kilégzési teszt | Genetikai teszt                 | 84,3%       | 95,7%       | 96,7%                   | 80,4%                   |
| Genetikai teszt                 | H <sub>2</sub> -kilégzési teszt | 96,6%       | 80,4%       | 84,3%                   | 95,7%                   |
| Mindkét teszt                   |                                 | 90,4%       | 88,0%       | 90,4%                   | 88,1%                   |
| H <sub>2</sub> -kilégzési teszt | Tünetek                         | 93,9%       | 77,9%       | 84,3%                   | 91,0%                   |

3. táblázat | A C/T-13910 genotípusok megoszlása

| Genotípus | Nő          | Férfi      | Összes      | Értelmezés           |
|-----------|-------------|------------|-------------|----------------------|
| TC        | 147 (41,8%) | 54 (37,2%) | 201 (40,5%) | Laktáz-perzisztencia |
| TT        | 44 (12,5%)  | 13 (8,9%)  | 57 (11,4%)  | Laktáz-perzisztencia |
| CC        | 160 (45,7%) | 78 (53,7%) | 238 (48,1%) | Hypolactasia         |
| Összes    | 351 (100%)  | 145 (100%) | 496 (100%)  |                      |

### Statisztikai analízis

A genetikai eredményekből meghatároztuk a TC, CC és TT genotípusok megoszlását a teljes betegcsoportban, férfiakban és nőkben. A hidrogénkilégzési eredményekből meghatároztuk a pozitív és negatív eredmények arányát. A genetikai tesztet, illetve a kilégzési tesztet viszonyítási alapul véve, kölcsönösen kiszámítottuk azok érzékenységét, fajlagosságát, pozitív és negatív prediktív értékét. A genetikai és kilégzési teszt, a betegek által jelzett tünetek és a kilégzési teszt, valamint genetikai teszt közötti konkordancia megítélésére a Cohen-féle kappa ( $\kappa$ ) indexet használtuk, a diszkordáns esetek arányát meghatároztuk és annak lehetséges okait elemeztük. A statisztikai feldolgozást a Sigmastat for Windows, 3.5 verzió, 2006, Systat Software Inc., San José, California programmal végeztük.

### Eredmények

A hypolactasiára jellemző CC genotípus gyakorisága 48,1% volt, nőkben alacsonyabb, mint férfiakban (3. táblázat). A genetikai és H<sub>2</sub>-kilégzési teszt érzékenységét, fajlagosságát és prediktív értékeit a 4. táblázatban tüntetjük fel.

A genetikai és kilégzési teszt közti  $\kappa$ -index értéke azt mutatta ki, hogy a két vizsgálat közti konkordancia jó; a kilégzési teszt és a teszt alatt észlelt tünetek konkordanciája szintén jónak minősíthető, míg a genetikai teszt és tünetek közötti egyezés mérsékelt (5. táblázat).

A kilégzési teszt és a genetikai teszt vonatkozásában diszkordáns esetek száma 32 (11,7%) volt: ezek közül 27 esetben (84%) pozitív genetikai (CC genotípus) teszthez negatív kilégzési eredmény, 5 esetben (1,7%) pozitív kilégzési teszthez negatív genetikai (TT, CT genotípusok) eredmény társult.

5. táblázat | A genetikai, a H<sub>2</sub>-kilégzési teszt és a tünetek konkordanciája

| Tesztek párosítása          | $\kappa$ | Értelmezés             |
|-----------------------------|----------|------------------------|
| Genetikai + kilégzési teszt | 0,78     | Jó konkordancia        |
| Kilégzési teszt + tünetek   | 0,73     | Jó konkordancia        |
| Genetikai teszt + tünetek   | 0,66     | Mérsékelt konkordancia |

## Megbeszélés

A laktózintolerancia genetikai eredetét 1966-ben feltételezték annak alapján, hogy a betegség gyakorisága a különböző populációkban eltérő [9]. Angol szerzők egy család 6 tagjának elemzésével feltételezték, hogy autoszomális recesszíven öröklődő kórképről van szó [10]. Feltételezték azt is, hogy a duodenumban egy laktázgátló fermentum termelődik, mások úgy vélték, hogy két laktáz, egy gyermekkori és egy felnőttkori laktáz létezik, amelyek termelését K (kind = gyermek) és E (erwachsen = felnőtt) gén szabályozza. Egy izraeli munkacsoport 32 család 167 tagjánál laktóztolerancia-tesztet végzett és kimutatta a betegség örökletes jellegét, bár az öröklődés típusára nem derült fény [11]. A felnőttkori hypolactasia genetikai vizsgálatára 2002-ben nyílt lehetőség, amikor kimutatták, hogy azt a 2. kromoszómán lévő laktázgéntől proximálisan elhelyezkedő promoteren lévő 13910-es bázispár polimorfizmusa okozza [12]. Kimutatására eleinte az időigényes piroszekvenálási módszert használták [13], majd megjelentek a mindennapi genetikai diagnosztikában is alkalmazható, PCR-en alapuló technikák [4, 14, 15].

A C/T-13910 meghatározása rövidesen világszerte elterjedt, így számos adattal rendelkezünk a genotípusok megoszlásáról különböző populációkban: mivel a laktózintolerancia prevalenciája kontinensenként, országonként és égvönyként változó, a genotípusok eloszlása is igen változatos: áttekintésük meghaladja e dolgozat kereteit.

A C/T-13910-polimorfizmus a kaukázusi népekre jellemző, de több ázsiai, afrikai népcsoportnál más polimorfizmusokra derült fény, amelyek okozhatnak laktózérzékenységet: ezek gyakorisága európai országokban nem ismert (például G/A-22018, C/G-13907, T/G-13915, G/C-14010, G/A-13914), jelentőségüket a jövőben kell meghatározni [1, 2].

Magyarországon egy 1984-es, laktózterheléses teszten alapuló tanulmány szerint 37% a hypolactasia gyakorisága [16]. 2009-ben egy szegedi munkacsoport 296, 2–19 éves egyén vizsgálatával az intoleranciára jellemző CC genotípus gyakoriságát szintén 37%-osnak találta [17]. A CC genotípusnak a tanulmányunkban vizsgált tünetes betegek körében észlelt 48,1%-os prevalenciája összevethető a laktózintolerancia tüneteivel jelentkezők körében végzett másik hazai tanulmány kilégzéses teszt-adataival, amely szerint hazánkban ebben a csoportban a laktózintolerancia gyakorisága 52%-ra tehető [18], vagyis a laktózintolerancia gyanúja az esetek csak körülbelül felében

igazolódik be. A nők esetében tapasztalt alacsonyabb CC genotípus aránya arra utalhat, hogy a nők hajlamosabbak emésztési problémáikat tejcukor-érzékenységnek vélni, illetve orvoshoz fordulni, ami talán egészségtudatosabb voltukkal magyarázható.

Az ausztriai Grazban 153 betegben a CC genotípus aránya 24,1% volt [19], Lengyelországban 58 eset 26%-a [20], egy másik tanulmányban 38% [21], egy másik ausztriai dolgozatban 263 beteg 19,4%-a [22]. Az arányok különbségeiben szerepe van a lakosság származási hátterének és az etnikumok keveredésének.

Brazil beteganyagban tejcukorérzékeny és egészséges egyéneknél a laktózterhelés utáni vércukorgörbét és a genotípusokat hasonlították össze. Pozitív laktózterhelés esetén (15–25 mg/dl vagy 170–225 mmol/l) a betegek 75,9%-ban a C>T 13910 polimorfizmusban CC, az A>G 22018-polimorfizmusban 66,7%-ban GG genotípusú, de az esetszám kicsi, és etnikailag kevert (fehér, illetve színes bőrű) volt [23].

A kilégzési tesztet véve viszonyítási alapul, a genetikai teszt fajlagossága és pozitív prediktív értéke kiváló, érzékenysége és negatív prediktív értéke megfelelő (4. táblázat). Mint minden tesztnél, itt is lehetségesek álnegatív eredmények, például a fent említett más polimorfizmusok is okozhatnak laktózérzékenységet, ezeket rutinszerűen még nem vizsgálják. Látszólagos álnegatív genetikai eredményt okoznak az álpozitív kilégzéses eredmények (fokozott motilitás, kontaminált vékonybél szindróma).

A hidrogénkilégzési tesztet 1969 óta használják (1. táblázat). A kezdetben bonyolult berendezések ma már jóval egyszerűbbek, kisebbek. A standard, gázkromatográfiás, rögzített berendezéseket hitelesítették és referenciamódszernek tartják, de drágák, kezelésük bonyolult [8]. 1975-ben megjelentek a hordozható, kompakt készülékek [24], 1981-ben vezették be az elektrokémiai módszerrel működő eszközöket, amelyek reprodukálható eredményt adnak, de a stabil berendezésekhez képest kissé magasabbnak mérik a ppm-értékeket [6]. Az általunk használt készülék pontossága igazolt. Évekig vita folyt a fogyasztandó laktóz optimális mennyiségéről (20?, 25?, 50 g?, 1 g/testsúlykg?) és a vizsgálat időtartamáról (120?, 180?, 240?, 300 perc?), mások a mintavételek számát próbálták csökkenteni, kimutatva, hogy a 4 mérés/3 órás teszt ugyanolyan pontos, mint a 15 perces mintavétel [8, 25]. Az eltérő módszerek miatt az eredmények nehezen összehasonlíthatók [6–8]. A laktózra adott H<sub>2</sub>-válasz függ annak adagjától, az egyéni laktózérzékenységtől és az intestinalis tranzitidőtől. Összehasonlítva a duodenalis biopszia laktázaktivitásával, az 50 grammos terhelés érzékenysége és fajlagossága egyaránt 100%, de ezt az adagot túl magasnak tartják, panaszokat vált ki és 4–5 pohár tej/joghurt mennyiségének felel meg, ami nem életszerű [8]. Kiseb adagok használata viszont az érzékenység rovására megy.

Ha a genetikai tesztet számítjuk viszonyítási alapnak, a kilégzési teszt fajlagossága és pozitív prediktív értéke

kiváló, érzékenysége és negatív prediktív értéke alacsonyabb (4. táblázat). Eredményeink hasonlóak a nemzetközi adatokhoz: egy metaanalízisben 19 tanulmányt értékelték ki, amelyben a laktózterheléses és kilégzési teszt teljesítménymutatóit vizsgálták a genotípus vonatkozásában: a kilégzési teszt érzékenysége 88% (95%-os megbízhatósági tartomány: 85–90), fajlagossága 85% (82–87%) volt [26]. Ha a genetikai és kilégzési tesztek pontosságát összegezzük (4. táblázat), az összes indikátor értéke 88–91% között van, kiküszöbölve az alacsonyabb értékeket, és ez arra utal, hogy a két teszt egymást kiegészíti, és nem helyettesíti, tehát a laktóztoleranciát pontosabban azonosítja.

A teszt alatt jelentkező tünetek és a kilégzési értékek között hasonlóan megfelelő a konkordancia. A tünetek és a H<sub>2</sub>-kilégzés közti kapcsolatot 2010-ben egy minőségi szisztematikus áttekintésben vizsgálták. Huszonhat dolgozat kiértékelésével arra a következtetésre jutottak, hogy a laktózérzékenység tüneteinek (hasmenés, puffadás, hasi görcsök) diagnosztikai érzékenysége és fajlagossága tág keretek között (30–90%) változik, így csak a betegség tünete alapján nem javasolt a laktózmentes étrend bevezetése [27]. Tanulmányunkban a kilégzési teszt és a tünetek közti 0,73-os konkordancia és a tüneti diagnózis pontossága jobb, mint az említett adatok, valószínűleg azért, mert nem a beteg által jelentett („self-reported”) panaszokat, hanem a kilégzési teszt ideje alatt fellépett tüneteket regisztráltuk: adatunk *novum*, ilyen feldolgozást az irodalomban nem találtunk: részletes ismertetésük egy további dolgozat tárgyát fogja képezni.

A genetikai teszt és kilégzési teszt közötti konkordancia 0,78-os kappa-index mellett jónak értékelhető. Az esetek 11,1%-ában a két vizsgálat eredménye diszkordáns. Pozitív genetikai és negatív kilégzési teszt esetén felmerül a metánképző bélflóra jelenléte, előzetes antibiotikum- vagy protonpumpagátló kezelés, műszerhiba, helytelen mérés lehetősége. Diagnosztikai jelentősége a metánkilégzési tesztnek lenne, de ez hazánkban nem elérhető [28]. Negatív genetikai és pozitív kilégzési teszt esetében gondolni lehet arra, hogy a betegséget más polimorfizmus (G/A-22018 stb.) vagy másodlagos laktóztolerancia okozza. Ritkán TT vagy TC genotípusú egyéneknél is kialakulhat tejcukorérzékenység. Egyszerűsége és pontossága révén a genetikai tesztet szűrővizsgálatként is javasolták, de ilyen irányú vizsgálat egyelőre csak olaszországi népcsoportokon történt [29].

A kilégzési teszt annak nem invazív jellege folytán az endoszkópos laktáz meghatározásnál vagy a többszörös vérvétellel járó laktózterhelésnél sokkal elfogadhatóbb volt, a betegek azonban körülményesnek tartották a tesztet megelőző feltételek betartását, hogy a teszt időtartama miatt szabadságot kell kivenniük és azt, hogy a laktóz kiválthatja betegségük jellegzetes tüneteit. Az elégtelen finanszírozás miatt (70 pont/kilégzés = 490 pont/teszt) a szakrendelőkben sem lelkesednek végzésért, mert ennyi idő alatt sokkal több pontot lehet termel-

ni műszeres vizsgálatokkal (endoszkópia, ultrahang), így a vizsgálatok egy része a magánrendelőkben készül, ahol 6–10 000 forintba kerülnek.

A genetikai teszt megjelenésével számos esetben – így beteganyagunkban is – a preferencia feléje irányult, de az OEP nem finanszírozza, így önköltséges és ez elvi („Nem azért fizetem a tb-t, hogy...”) vagy anyagi akadályt jelenthet a betegek számára.

Dolgozatunk előnye, hogy nagyszámú betegen igazolta a genetikai és kilégzési teszt pontosságát és egymást kiegészítő jellegét. Korlátja lehet retrospektív jellege, bár a genetikai állomány időben stabil, és a meghatározásokat erre a célra vett mintából végeztük, így nem tételezhető fel, hogy a retrospektív és prospektív eredmények különböznenek.

*Erratum/addendum:* A dolgozat írása közben figyelmünket elkerülte egy svájci munkacsoport közleménye, amelyben 201 esetet kiértékelve, a H<sub>2</sub>-kilégzési tesztet viszonyítási alapul véve, a genetikai teszt érzékenységét 97%-nak, fajlagosságát 95%-nak találták. A két teszt közti konkordancia 0,90 volt. Az eredmények alapján a szerzők a kilégzési tesztnek a genetikai tesztel való helyettesítését javasolják (*Pohl, D, Savarino, E., Hersberger, M., et al.: Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. Br. J. Nutr., 2010, 104(6), 900–907.*

## Következtetés

Mind a genetikai teszt, mind a H<sub>2</sub>-kilégzési teszt a laktóztolerancia pontos és megbízható vizsgálati módszere: a két vizsgálat egymást kiegészíti, növelve a diagnózis pontosságát. A tejcukor-érzékenység tünetorientált diagnózisa is lehetséges, de a laktózmentes étrend elkezdése a betegség igazolása nélkül nem javasolt. További gyakorlati következmény, hogy a laktózérzékenységben adható adókedvezmény és az enzimpótlás támogatása csak a diagnosztikai módszerekkel igazolt betegségben lehetséges.

*Anyagi támogatás:* A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* B. Gy. M.: Megtervezte a dolgozatot, összeállította az ambuláns leletek alapján az Excel adatbázist, elemezte a statisztikai adatokat és megfogalmazta a dolgozat szövegét. F. F., Cs. B.: Elvégezték a genetikai vizsgálatokat, részt vettek a dolgozat összeállításában. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

B. Gy. M. köszönettel tartozik Nagy Judit és Szilágyi Éva endoszkópos asszisztensöknek a H<sub>2</sub>-kilégzési vizsgálatok végzéséért, Szilágyi Annának (Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet) az irodalomkutatásért, Józsan Jolánnak a statisztikai feldolgozásért és szövegszerkesztésért, Douglas Arnott úrnak (EDMF Translations, Budapest) az angol összefoglaló lektorálásáért.

## Irodalom

- [1] Deng, Y., Misselwitz, B., Dai, N., et al.: Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients*, 2015, 7(9), 8020–8035.
- [2] Lomer, M. C., Parkes, G. C., Sanderson, J. D.: Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 27(2), 93–103.
- [3] Reece, R. J.: Analysis of genes and genomes. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2004.
- [4] Bácsi, K., Hitre, E., Kósa, J. P., et al.: Effects of the lactase 13910 C/T and calcium-sensor receptor A986S G/T gene polymorphisms on the incidence and recurrence of colorectal cancer in Hungarian population. *BMC Cancer*, 2008, 8, 317.
- [5] TaqMan. <https://en.wikipedia.org/wiki/TaqMan>
- [6] Di Stefano, M., Certo, M., Colecchia, A., et al.: H<sub>2</sub>-breath tests: methodological audits in adults and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 29(Suppl. 1), 8–13.
- [7] D'Angelo, G., Di Rienzo, T. A., Scaldaferrri, F., et al.: Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and <sup>13</sup>C breath tests. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013, 17(Suppl. 2), 90–98.
- [8] Romagnuolo, J., Schiller, D., Bailey, R. J.: Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97(5), 1113–1126.
- [9] Siebner, H., Klaus, D.: Lactose intolerance in adults. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1966, 91(48), 2149–2153.
- [10] Ferguson, A., Maxwell, J. D.: Genetic aetiology of lactose intolerance. *Lancet*, 1967, 290(7508), 188–191.
- [11] Gilat, T., Benaroya, Y., Gelman-Malachi, E., et al.: Genetics of primary adult lactase deficiency. *Gastroenterology*, 1973, 64(4), 562–568.
- [12] Enattah, N. S., Sahi, T., Savilahi, E., et al.: Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.*, 2002, 30(2), 233–237.
- [13] Nilsson, T. K., Johansson, C. A.: A novel method for diagnosis of adult hypolactasia by genotyping of the -13910 C/T polymorphism with Pyrosequencing™ technology. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2004, 39(3), 287–290.
- [14] Rasinperä, H., Savilahi, E., Enattah, N. S., et al.: A genetic test, which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*, 2004, 53(11), 1571–1576.
- [15] Mulcare, C. A., Weale, M. E., Jones, A. L., 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(6), 1102–1110.
- [16] Flatz, G., Czeizel, E., Flatz, S. D.: Prevalence of adult lactose malabsorption in Hungary. [A felnőttkori elsődleges laktózmalabszorpció prevalenciája Magyarországon.] *Orv. Hetil.*, 1984, 125(3), 147–151. [Hungarian]
- [17] Nagy, D., Bogácsi-Szabó, E., Várkonyi, A., et al.: Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2009, 63(7), 909–912.
- [18] Herszényi, L., Miskolczi, K., Tolnay, E., et al.: Experience with hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test. [Hidrogén H<sub>2</sub>-kilégzési vizsgálattal szerzett tapasztalataink.] *Orv. Hetil.*, 1992, 133(39), 2483–2487. [Hungarian]
- [19] Högenauer, C., Hammer, H. F., 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(3), 371–376.
- [20] Krawczyk, M., Wolska, M., Schwartz, S., et al.: Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2008, 17(2), 135–139.
- [21] Madry, E., Lisowska, A., Kwieciń, J., et al.: Adult-type hypolactasia and lactose malabsorption in Poland. *Acta Biochim. Pol.*, 2010, 57(4), 585–588.
- [22] Enko, D., Rezanka, E., Stolba, R., et al.: Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (C/T-13910 polymorphism) results. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2014, 2014, 464382. doi: 10.1155/2014/464382.
- [23] Ponte, P. R., de Medeiros, P. H., Havt, A., et al.: Clinical evaluation, biochemistry and genetic polymorphism analysis for the diagnosis of lactose intolerance in a population from northeastern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, 71(2), 82–89.
- [24] Bergman, I., Coleman, J. E., Evans, D.: A simple gas chromatograph with an electrochemical detector for the measurement of hydrogen and carbon monoxide in the parts per million range, applied to exhaled air. *Chromatographia*, 1975, 8(10), 581–583.
- [25] Yang, J. F., Fox, M., Chu, H., et al.: Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(24), 7563–7570.
- [26] Marton, A., Xue, X., Szilágyi, A.: Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, 35(4), 429–440.
- [27] Jellema, P., Schellevis, F. G., van der Windt, D. A., et al.: Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM*, 2010, 103(8), 555–572.
- [28] Houben, E., De Preter, V., Billen, J., et al.: Additional value of CH<sub>4</sub> measurement in a combined <sup>13</sup>C/H<sub>2</sub> lactose malabsorption breath test: a retrospective analysis. *Nutrients*, 2015, 7(9), 7469–7485.
- [29] Santonocito, C., Scapaticci, M., Guarino, D., et al.: Lactose intolerance genetic testing: is it useful as routine screening? Results on 1426 south-central Italy patients. *Clin. Chim. Acta*, 2015, 439, 14–17.

(Buzás György Miklós dr.,  
Budapest, Mester u. 45., 1095  
e-mail: drbgym@gmail.com)