

# A felnőttkori hypolactasia születésikohorsz-vizsgálata

Buzás György Miklós dr.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Közhasznú Nonprofit Kft., Budapest

**Bevezetés és célkitűzés:** A laktázgén promóterében a C/T<sub>13910</sub>-fenotípusok prevalenciájának vizsgálata és a születésikohorsz-jelenség tanulmányozása laktózintolerancia tüneteivel rendelkező betegekben.

**Módszer:** A 2010 és 2017 között végzett tanulmányba 1266 beteg került. A C/T<sub>13910</sub>-fenotípusokat polimeráz-lánc-reakcióval határoztuk meg. A betegekből 5 éves születési kohorszokat alakítottunk ki, és a fenotípusok gyakoriságát azokon belül kiszámítottuk.

**Eredmények:** A CC, TC és TT fenotípusok gyakorisága 43,1%, 44,3% és 12,6% volt. A CC-fenotípus prevalenciája nőkben nemlineárisan fokozatosan emelkedett, az 1939 előtt született egyénekből 9,13%-ról az 1995 után születettekben 37,7%-ra.

**Következtetés:** A laktázgén promóter CC-fenotípusának prevalenciája nőkben fokozatosan növekedett, jelezve a hormonális hatások jelentőségét a születésikohorsz-jelenségben.

Orv Hetil. 2019; 160(14): 549–554.

**Kulcsszavak:** felnőttkori hypolactasia, genetikai teszt, laktózintolerancia, polimorfizmus, születésikohorsz-jelenség

## Birth-cohort analysis in adult-type hypolactasia

**Introduction and aim:** To assess the prevalence of lactase gene promoter C/T<sub>13910</sub> phenotypes in patients with lactose intolerance symptoms and to analyze the birth-cohort phenomenon in lactose-intolerant patients.

**Method:** 1266 patients consulted between 2010 and 2017 were enrolled. Five-year cohort periods of patients born before 1939 and after 1995 were defined and the prevalence of C/T<sub>13910</sub> phenotypes was calculated. C/T<sub>13910</sub> phenotypes were determined by polymerase chain reaction.

**Results:** The prevalence of the CC phenotype was 43.1%, TC was detected in 44.3% and TT in 12.6% of the cases. The prevalence of the CC phenotype showed a non-linear incremental increase in females, from 9.13% in those born before 1939 to 37.7% in those born after 1995.

**Conclusion:** The prevalence of CC phenotype raised incrementally in females, suggesting a gender/hormonal influence.

**Keywords:** adult-type hypolactasia, birth-cohort phenomenon, genetic test, lactose intolerance, polymorphism

Buzás GyM. [Birth-cohort analysis in adult-type hypolactasia]. Orv Hetil. 2019; 160(14): 549–554.

(Beérkezett: 2018. október 20.; elfogadva: 2018. november 17.)

### Rövidítések

ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; CC = citozin-citozin; DNS = dezoxiribonukleinsav; KSH = Központi Statisztikai Hivatal; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PBS = (phosphate buffered saline) foszfáttal puffertolt sóoldat; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; TC = timidin-citozin; TT = timidin-timidin

A laktózintolerancia, újabb nevén a felnőttkori hypolactasia a leggyakoribb szénhidrát-felszívódási zavar. A körképpel kapcsolatos újabb ismeretek olvashatók a nemzetközi és hazai közleményekben [1–5]. Az utóbbi években a genetikai háttérrel rendelkező betegségeknek kiemelkedő jelentőséget tulajdonítanak, és azok spektruma folyamatosan bővült: közéjük tartozhat a felnőttkori hypolactasia is [6]. Dolgozatunk célkitűzése a laktázgén

promóterében lévő C/T<sub>13910</sub>-fenotípusok gyakoriságának kiértékelése nagyszámú esetanyagon, valamint a fenotípusok és születési kohorszok közötti összefüggés vizsgálata.

## Betegek és módszer

A vizsgálatba 2010. január 1. és 2017. december 31. között a Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft. Gasztroenterológia szakrendelésén háziorvosi beutalóval jelentkező, a tejcukor-érzékenység tüneteivel rendelkező (tej, tejtermék fogyasztása után jelentkező puffadás, hasmenés, hasi görcsök) 1266 beteget válogattunk be. Az első 496 esetet retrospektíven, 2010 és 2015 között, a további 770 esetet prospektíven, 2016 és 2017 között vizsgáltuk; a retrospektív eredményeket előző közleményünkben ismertettük [7].

A kórelőzmény felvétele és fizikális vizsgálat után a betegeket tájékoztattuk a genetikai tesztről. A genetikai tesztet önköltséges alapon végeztük, tehát sem az intézetnek, sem a társadalombiztosításnak nem jelentett terhet. A tanulmányba csak olyan betegek kerültek, akiknél a genetikai mintavétel a szakrendelőben, személyes ellenőrzés mellett történt. A beválogatásba csak magyarországi származású, kaukázusi egyének kerültek: ezen belül más etnikai csoportosítás nem történt. A tanulmányt a Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft. Tudományos és Etikai Bizottsága engedélyezte, az megfelelt a helsinki nyilatkozat előírásainak. A genetikai vizsgálat előtt a betegek írásos tájékoztatásban részesültek, és beleegyezésüket adták.

A genetikai teszt a száj nyálkahártyájából törléssel vett mintából készült, amelyet PBS-transzportmédiumba helyeztünk, 4 °C-fokon tároltunk, és a mintákat 24 órán belül a Synlab Budapest Diagnosztikai Központ GenoID Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumába szállították. A DNS-izolálás 96 lyukú lemezen a cég által kifejlesztett mágneses módszerrel történt. A C/T<sub>13910</sub> polimorfizmust irodalmi leírás adaptációjával [8], valós idejű PCR-módszerrel határozták meg. A PCR-vizsgálatokat Step One Plus (Thermo Fisher, Waltham, MA, Egyesült Államok [USA]) készüléken végezték.

## Statisztikai elemzés

A genetikai eredményekből meghatároztuk három, a laktázgén promóterének C/T<sub>13910</sub>-es pozíciójában található fenotípusnak a megoszlását (TC: timidin-citozin; CC: citozin-citozin, TT: timidin-timidin) a teljes betegcsoportban, férfiakban és nőkben. A keresztszetszeti vizsgálatban a betegcsoportot születési évük szerint, 5 éves kohorszokba<sup>1</sup> soroltuk [9–13], melyekben kiszámí-

tottuk a CC, TC és TT fenotípusok gyakoriságát a teljes csoportra, férfiakra és nőkre. A kohorszok közti szignifikanciát ANOVA-tesztel elemeztük. A statisztikai feldolgozást a Sigmatstat for Windows, 3.5 verzió, 2006 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) programmal végeztük.

## Eredmények

A betegek demográfiai adatait az 1. táblázatban ismertettük. A korcsoportok szerinti megoszlás a 2. táblázatban látható. A születésikohorsz-vizsgálatban a betegszám eloszlása az idősebb betegeknél alacsony, ami statisztikai torzításhoz vezetett, de az 1970 és 1990 közötti időszakban – amikor jelentős a CC-fenotípus gyakoriságának emelkedése – az eloszlás szabályos volt.

1. táblázat | Demográfiai adatok

Csoport	Összes	Férfi	Nő
Esetszám	1266	398 (31,4%)	868 (68,6%)
Életkor (átlag ± szórás)	38,0 ± 0,4	37,9 ± 0,6	38,0 ± 0,5

2. táblázat | A beteganyag korcsoportok szerinti megoszlása

Születési kohorsz	Összes eset	Férfi	Nő
1940 előtt	11	4	7
1941–1944	20	5	15
1945–1949	26	5	21
1950–1954	50	14	36
1955–1959	43	11	32
1960–1964	53	12	41
1965–1969	87	29	58
1970–1974	91	37	54
1975–1979	168	56	112
1980–1984	223	87	136
1985–1989	261	78	183
1990–1994	180	48	132
1995 után	53	12	41
Összes	1266	398	868

Államokban Wade Hampton Frost (1880–1938) vezette be a születésikohorsz-elemzést a tuberkulózis epidemiológiájának tanulmányozásába [10]. A gasztroenterológiában a születésikohorsz-elemzést Mervyn Susser (1921–2014), Londonban dolgozó dél-afrikai kutató vezette be, aki az angliai regiszterek alapján a peptikus fekély mortalitását a betegek születési évének és életkorának függvényében ábrázolva kimutatta, hogy az egymást követő korcsoportokban a betegség mortalitása csökken. Eredményei alapján a fekélyt civilizációs betegségnek tartotta, és a korai urbanizációval járó életmódváltozás és stressz következményének vélte [11]. A születésikohorsz-jelenséget utóbb leírták daganatos betegségekben és gyulladásos bélbetegségekben is. Mivel a jelenségben a számítások alapjául a születés, és nem a halál éve szerepel, feltételezik, hogy az eredményeket a perinatalis időszakban és fiatal korban ható kockázati tényezők határozzák meg: ezek szerepét azonban egyik betegségben sem sikerült egyértelműen igazolni/kizárni [12]. Születésikohorsz-vizsgálat Magyarországon eddig csak a gyermekkönvekedés területén történt (Országos Longitudinális Gyermekkönvekedés-vizsgálat, 1979–1982) [13].

<sup>1</sup> A születésikohorsz-jelenséget 1916-ban írták le az Egyesült Királyságban, és „generációs jelenségnek” tartották, majd az 1920-as években a norvég Kristian F. Andvord (1855–1934) a skandináv adatok alapján megfigyelte, hogy a betegség mortalitása függ az érintett betegek korosztályától [9]. Az Egyesült

3. táblázat | A C/T<sub>13910</sub>-gén polimorfizmusainak megoszlása

C/T <sub>13910</sub> -fenotípus	Összes	Férfi	Nő
CC	570 (45,0%)	205 (16,2%)	365 (28,8%)
TC	542 (42,8%)	153 (12,1%)	389 (30,7%)
TT	154 (12,2%)	40 (3,2%)	114 (9%)
Összes	1266 (100%)	398 (31,4%)	868 (68,6%)

A C/T<sub>13910</sub>-gén polimorfizmusainak eloszlását a 3. táblázatban mutatjuk be. A CC-fenotípus gyakorisága az 1940 és 1990 közötti 5 éves születési kohorszokban az 1. ábrán látható.

A tejcukor-érzékenységre hajlamosító CC-fenotípus gyakorisága a tanulmányozott korszakban nőkben szignifikánsan, 9,13%-ról 37,7%-ra ( $p = 0,017$ ) emelkedett, míg a férfiaknál csupán időszakos ingadozások észlelhetők, a CC-fenotípus gyakoriságának szignifikáns emelkedése nélkül: az 1939 előtti években észlelt 18,2%-os arány *versus* statisztikai torzításból ered (kis esetszám), de az 1940-es évektől 1964-ig 10,0–7,5% között változik, majd az 1990-es évekig nem szignifikánsan 14,9–18,8%-ra növekszik. Az összesített (férfiak + nők) eredmények szerint a CC-fenotípus gyakorisága az 1940 előtti 27,2%-ról 48,2%-ra emelkedett ( $p = 0,088$ ), ami elsősorban a nőknek tulajdonítható. Ennek megfelelően nőkben a TC-fenotípus gyakorisága a születési kohorszokban arányosan csökkent, a legtrikább TT-fenotípus nem változott.

## Megbeszélés

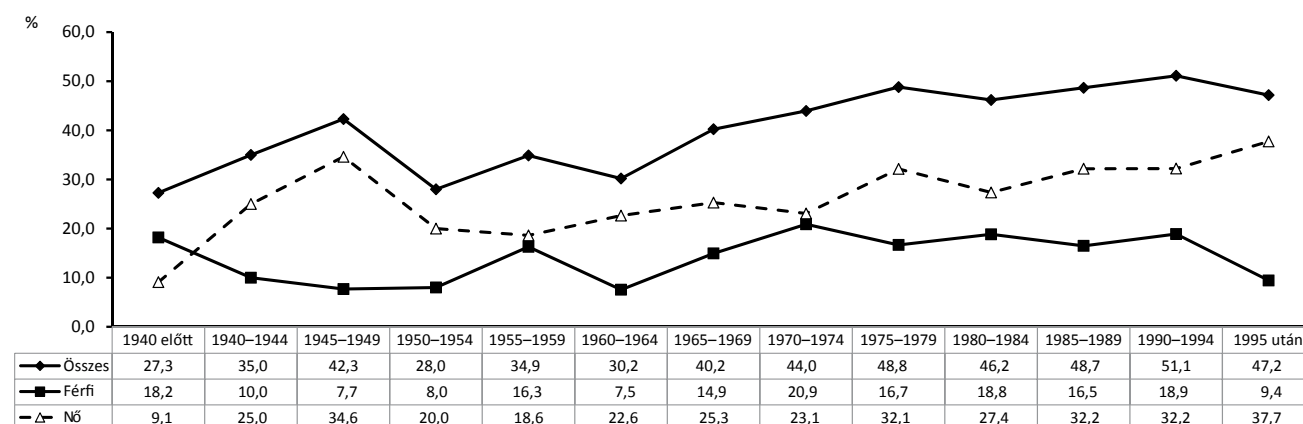
A felnőttkori hypolactasia világszerte elterjedt, gyakorisága jelentős különbségeket mutat kontinensek és népeségek között. Előfordulását genetikai, táplálkozási és éghajlati tényezők befolyásolják [14]. Az eredmények változóak a hypolactasia kimutatására használt módszerek (kérdőíves felmérés, hidrogénkilégzési teszt, geneti-

kai teszt), illetve a tanulmányozott esetek (egészséges egyének, betegek) szerint. A felnőtt típusú hypolactasia gyakoriságát Magyarországon elsőként Szakály Sándor (1937–2008) élelmiszer-kémikus és -mérnök értékelte ki: tejcukoroldat itatása után kérdőíves felmérést végzett, és az egyének 7,9%-ában észlelt tüneteket [15]. Czeizel Endre (1936–2015) és mtsai laktózterhelés utáni vércukorvizsgálattal 37%-ban észleltek tejcukor-érzékenységet [16], míg Hersényi László hidrogénkilégzési vizsgálattal 51%-os gyakoriságot talált [17]; 2009-ben a magyar lakosságban genetikai teszttel 37%-os prevalenciát észleltek [18].

2016-os retrospektív tanulmányunkban a fenotípusok megoszlása az alábbi volt. CC: 48,1%, TC: 40,5%, TT: 11,5% [7]; a retrospektív és a jelenlegi prospektív eredmények azonosak. A CC-fenotípus gyakorisága tanulmányunkban magasabb, mint a környező országokban: Oroszországban 34% [19], Lengyelországban 26% [20] és 38% [21], Ausztriában 19,4%, illetve 24,1% [22, 23]; ennek lehetséges oka, hogy esetünkben panaszokkal rendelkező betegeket, és nem általános lakosságot vizsgáltunk.

A felnőttkori hypolactasia változatos földrajzi gyakoriságának magyarázatára több elméletet dolgoztak ki. A nutritív gátlás elméletét 1969-ben közzétették, e szerint a laktóz – vagy valamilyen, eddig nem ismert tápanyag, például más szénhidrátok, de gyógyszer is – rendszeres fogyasztása a laktáz gátlásához vezet [24].

1970-ben fogalmazták meg a genetikai-kulturális közös fejlődés elméletét, miszerint a laktózfogyasztás táplálkozási előnyt jelentett a letelepedett, pasztorális népcsoportoknál, amelyek állattenyésztéssel foglalkoztak, szemben a nomád, gyűjtögető-vadász életmódot folytató népekkel [25]. A laktóztolerancia eltérő gyakoriságát azzal magyarázták, hogy e folyamat földrajzi régióként különböző időszakokban következett be. A kalciumasszimilációs elmélet szerint a laktázgén perzisztenciája olyan magaslati területeken alakult ki, ahol a

1. ábra | A laktázgénpromóter C/T<sub>13910</sub> CC-fenotípusának eloszlása korcsoportok szerint

CC = citozin-citozin

laktóz a kevés napsütés miatt a D-vitamint helyettesíti, és így a fokozott kalciumfelszívódás révén megelőzi az angolkórt (1973) [26]. 1997-ben azt feltételezték, hogy a laktázperzisztencia elsősorban olyan aszályos területeken alakult ki, ahol a tej fogyasztása a kiszáradást előzte meg [27].

A felnőttkori hypolactasia gyakoriságának jelenkori földrajzi változásait egyik elmélet sem magyarázza, és arra sem ad választ, hány generáción át kell hatnia egy tényezőnek ahhoz, hogy a mutáció bekövetkezzen, holott genetikai és környezeti tényezők az utóbbi évtizedekben is hatottak [2, 25–28].

Beteganyagunkban a tejcukor-érzékenységre hajlamosító CC-fenotípus aránya az elmúlt évtizedekben elsősorban nőkben növekedett, így felmerül a hormonális hatás(ok) lehetősége. Az anamnézis során nem tértünk ki olyan részletekre, mint a laktózintolerancia előfordulása a szülőknél, testvéreknél, az anyai fogamzásgátlás, esetleges hormonkezelések, így ilyen irányú következtetéseket nem tudunk levonni.

A hormonok laktázgénre gyakorolt hatásáról kevés adat áll rendelkezésre. Éheztetett patkányokban a laktázgén expresszióját a szukróz növeli, de ez csak normális pajzsmirigyműködés esetében nyilvánul meg [29]. Szoptatott patkánykölykökben a tiroxin csökkentette, a kortizon növelte, az inzulin viszont nem befolyásolta a vékonybél-kefeszegélyben mért laktázaktivitást [30]. Tenyésztett vékonybél-epithelsejtekben a szteroidok és a tiroxin szinergikusan növelték a laktázgén expresszióját [31].

A nemi hormonok hatása a laktázgénre emberben nem ismert. Svéd tanulmányban azt észlelték, hogy az oxitocin génpolimorfizmusa szignifikánsan gyakrabban társul laktázgén-nonperzisztenciával (CC-fenotípus) [32]. Teljesepigenom-vizsgálattal kimutatták, hogy a laktázgén promóterének DNS-metilációja a C/T<sub>13910</sub>-fenotípussal asszociált, ami laktázperzisztenciával jár. A DNS-metiláció meghatározása diagnosztikai jelentőséggel bírhat a laktázfenotípusok elkülönítésében [33], de nem magyarázza eredményeinket.

A fenti kísérleti és humángenetikai eredmények nem magyarázzák meg a CC-fenotípus gyakoriságának növekedését az utóbbi évtizedekben, így további kutatások szükségesek.

A hazai lakosság tej- és tejterméktermelése és fogyasztása az utóbbi 3 évtizedben folyamatosan növekedett: az adatok fellelhetők az OGYÉI és a KSH honlapján [34, 35] és tanulmányokban [36]. Nincs olyan közlemény, amely a fogyasztást az általunk lefedett teljes időszakra elemezné, de az adatok szerint az egy főre jutó tejtermékfogyasztás az 1990-es 135,2 kg-ról 2016-ban 169,0 kg-ra emelkedett.

A tejfogyasztás hatására a laktáz enzim aktivitása patkányokban növekszik, és a tej megvonására nem csökken [37]. Izraeli kísérletben 10 önkéntesnek 9–14 hónapig adtak növekvő adagban naponta tejet, de sem a laktóztérhelési teszt, sem a vékonybél laktázaktivitása nem vál-

tozott, azaz az enzim nem alkalmazkodott a táplálkozási körülményekhez [38]. A táplálkozás hosszú távú hatása a laktáz aktivitására nem ismert. Betegeink táplálkozási naplót, étkezési szokásaikra vonatkozó kérdőívet nem vezettek, így ilyen irányú adataink nincsenek.

A laktázgén promóterének CC-genotípusa a tejcukor-érzékenységre való hajlamot jelzi. Gyakoriságának növekedése nőkben további kutatásokat igényel, hiszen a laktózintolerancia épp emiatt népegészségügyi jelentőségű betegség. Bár nem csökkenti az átlagos élettartamot, rontja e betegek életminőségét, ezáltal munkájuk hatékonyságát, növeli a betegségben eltöltött napok számát [4, 5]. Hosszú távú következményei között említendő – főképp nőkben – az osteoporosis, amely a csökkent kalciumbevitel miatt alakul ki: 2018-as metaanalízis igazolja, hogy laktózintolerancia menopauza után csökkenti a csontsűrűséget, és növeli az osteoporosis kockázatát, ezért az idősebb nőbetegeket ilyen irányban szűrni kell [39, 40]. Tisztázatlan a tejcukor-érzékenység és a rák kapcsolata. Hazai tanulmányban a CC-fenotípus nem növelte a vastagbélrák kockázatát, de a betegekben növelte a metasztázisok gyakoriságát, és csökkentette a túlélés időtartamát. Finn [41] adatok szerint CC-fenotípusú egyénekben a colorectalis carcinoma kockázata magasabb, de ezt olasz, angol, spanyol és török lakosságban nem sikerült igazolni [8, 42]: mindez evidenciának kevés, így a vastagbélrák szűrése tejcukorérzékenyeknél nem indokolt.

Dolgozatunk előnye, hogy nagyszámú beteganyagon robusztus módszerrel értékelte ki a laktázgén promóterében a polimorfizmusok gyakoriságát: az áttekintett irodalomban esetszámunk a legnagyobb. A retrospektíven és prospektíven vizsgált betegekben a polimorfizmusok eloszlása azonos volt, így az adatok összevonhatók és a fenotípus – akárcsak a születési év vagy a mortalitás – stabil végpontnak tekinthető. A születésikohorsz-jelenség leírása tejcukor-érzékenységekben prioritás, erre vonatkozó irodalmi adatot nem találtunk. A munka hátránya, hogy nem általános lakosságot, hanem egy betegcsoportot értékelt ki, így abban a laktázgén promóter polimorfizmusainak aránya valószínűleg eltérő.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása és a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönettel tartozik a genetikai tesztek elvégzéséért és értelmezéséért Dr. Fodor Flóra főorvosnőnek (Synlab, GenoID Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium), a genetikai mintavételek elvégzéséért Nagy Judit, Szilágyi Éva, Magyar Erika, Gallai Henriette (Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft.) endoszkópos asszisztensnőnek,



valamint Józán Jolánnak a statisztikai feldolgozásért és szövegszerkesztésért. Az irodalomkutatásért Oláh Ilonának (Simmelweis Egyetem, Élettan), az angol összefoglaló nyelvi lektorálásáért Douglas Arnott úrnak (EDMF Translations Kft., Budapest) jár köszönet.

## Irodalom

- [1] Gasztonyi B, Bajor J, Tihanyi M, et al. Current clinical approach of lactose intolerance. [A laktózinintolerancia gyakorlati megközelítése.] *Gastroenterol Hepatol Szle.* 2018; 4: 31–35. [Hungarian]
- [2] Ségurel L, Bon C. On the evolution of lactase persistence in humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017; 18: 297–319.
- [3] Buzás GyM. Lactose intolerance: past and present. Part I. [A laktózinintoleranciáról: Múlt és jelen – I. rész.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1532–1539. [Hungarian]
- [4] Buzás GyM. Lactose intolerance: past and present. Part II. [A laktózinintoleranciáról: Múlt és jelen – II. rész.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1741–1749. [Hungarian]
- [5] Buzás GyM. Current view of lactose intolerance. [A laktózinintolerancia aktuális szemlélete.] *Magy Belorv Arch.* 2017; 70: 191–197. [Hungarian]
- [6] Rónai Z, Lippai Z, Elek Z, et al. Investigation of the genetic background of complex diseases. [Komplex jellegű genetikai háttérnek vizsgálata.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1254–1261. [Hungarian]
- [7] Buzás GyM, Fodor F, Csókay B. Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study. [Laktózinintolerancia: a laktázgén C/T-13910 polimorfizmusának és a hidrogénkilégzési teszt pontosságának retrospektív kiértékelése gastroenterológiai szakrendelésen.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1007–1012. [Hungarian]
- [8] Bácsi K, Hitre E, Kósa JP, 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.
- [9] Andvord KE. What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6: 562–568.
- [10] Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am J Hyg.* 1939; 30: 91–96.
- [11] Susser M, Stein Z. Civilization and peptic ulcer. *Lancet* 1962; 1(7221): 115–119.
- [12] Sonnenberg A, Cucino C, Bauerfeind P. Commentary: the unresolved mystery of birth-cohort phenomena in gastroenterology. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 23–26.
- [13] Blaskó Zs. Birth-cohort analyses in Hungary and abroad: experience and lessons. [Születési kohorsz-vizsgálatok itthon és külföldön – tapasztalatok és tanulságok.] *Esély* 2009; 6: 45–75. [Hungarian]
- [14] Liebert A, López S, Jones BL, et al. World-wide distribution of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection. *Hum Genet.* 2017; 136: 1445–1453.
- [15] Szakály S, Facskó M, Schrom J, et al. Results of lactose intolerance assessment in Hungary. In: Mózsik Gy, Jávör T, Szakály S. (eds.) *Current state and tasks of dietetics in Hungary, 1981.* [A hazai laktózinintolerancia felmérésének eredményei. In: Mózsik Gy, Jávör T, Szakály S. (szerk.) *A táplálkozástudomány helyzete és feladatai Magyarországon, 1981.*] Akadémiai Kiadó, Budapest, 1983; pp. 101–113. [Hungarian]
- [16] Flatz G, Czeizel E, Flatz SD. Prevalence of adult lactose malabsorption in Hungary. [A felnőttkori elsődleges laktózmalabszorpció prevalenciája Magyarországon.] *Orv Hetil.* 1984; 125: 147–151. [Hungarian]
- [17] 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: 2483–2487. [Hungarian]
- [18] 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: 909–912.
- [19] Borinskaia SA, Rebrikov DV, Nefedova VC, et al. Molecular diagnosis and frequencies of primary hypolactasia in populations of Russia and neighboring countries. *Mol Biol.* 2006; 40: 1031–1036.
- [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: 135–139.
- [21] Madry E, Lisowka A, Kwiecień J, et al. Adult-type hypolactasia and lactose malabsorption in Poland. *Acta Biochim Pol.* 2010; 57: 585–588.
- [22] Högenauer 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.* 2005; 17: 371–376.
- [23] 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.
- [24] Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture-historical hypothesis. *Am J Dig Dis.* 1970; 15: 695–710.
- [25] Alpers DH. Inhibition of intestinal lactase. A possible role in lactose intolerance. *Clin Res.* 1969; 17: 296.
- [26] Flatz G, Rothauwe HW. Lactose nutrition and natural selection. *Lancet* 1973; 2(7820): 76–77.
- [27] Holden C, Mace R. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Hum Biol.* 1997; 69: 605–628.
- [28] Gerbault P, Moret C, Currat M, et al. Impact of selection and demography on the diffusion of lactase persistence. *PLoS ONE* 2009; 4: e6369.
- [29] Kuranuki S, Mochizuki K, Goda T. Dietary sucrose enhances intestinal lactase gene expression in euthyroid rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006; 52: 347–351.
- [30] Chaudhry KK, Mahmood S, Mahmood A. Hormone induced expression of brush border lactase in suckling rat intestine. *Mol Cell Biochem.* 2008; 312: 11–16.
- [31] Suzuki T, Mochizuki K, Goda T. Thyroid and glucocorticoid hormones induce expression of lactase-phlorizin hydrolase gene in CDX-2/HNF-1 $\alpha$  co-transfected IEC-6 cells. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2014; 60: 321–327.
- [32] Truedsson M, Carlson J, Simrén M, et al. Polymorphism in the oxytocin promoter region in patients with lactase non-persistence is not related to symptoms. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 90.
- [33] Leseva MN, Grand RL, Klett H, et al. Differences in DNA methylation and functional expression in lactase persistent and non-persistent individuals. *Sci Rep.* 2018; 8: 5649.
- [34] <http://www.ogyci.gov.hu/dynamic/OTAP2014020tejtermek%20fogy.PDF> [Hungarian]
- [35] [http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_qpt011b.html](http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_qpt011b.html) [Hungarian]
- [36] Sarkadi Nagy E, Bakács M, Illés É, et al. Hungarian Diet and Nutritional Status Survey – OTÁP2014. II. Energy and macronutrient intake of the Hungarian population. [Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP2014. II. A magyar lakosság energia- és makrotápanyag-bevitel.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 587–597.
- [37] Bolin TD, Pirola RC, Davis AE. Adaptation of intestinal lactase in the rat. *Gastroenterology* 1969; 57: 406–409.
- [38] Gilat T, Russo S, Gelman-Malachi E, et al. Lactase in man: a nonadaptable enzyme. *Gastroenterology* 1972; 62: 1125–1127.

- [39] Treister-Goltzman Y, Friger M, Peleg R. Does primary lactase deficiency reduce bone mineral density in postmenopausal women? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2018; 29: 2399–2407.
- [40] Marangoni F, Pellegrino L, Verduci E, et al. Cow's milk consumption and health: a health professional's guide. *J Am Coll Nutr.* 2018 Sep 24. 10.1080/07315724.2018.1491016. [Epub ahead of print]
- [41] Rasinperä H, Forsblom C, Ennatah NS, et al. The C/C<sub>-13910</sub> genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population. *Gut* 2005; 54: 643–647.
- [42] Gençdal G, Salman E, Özütemiz Ö, et al. Association of LCT-13910 C/T polymorphism and colorectal cancer. *Ann Coloproctol.* 2017; 33: 169–172.

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

*„Exceptio firmat regulam.”*  
(Kivétel erősíti a szabályt.)

## ELADÓ PRAXIS

Soproni, Harka csatolt községgel bővített 2500 fős felnőtt **házi orvosi praxisomat** nyugdíjazás miatt eladnám, foglalkozás-egészségügyi praxisom későbbi átadásának lehetőségével. Munkájára igényes kolléga jelentkezését várom!

e-mail: [videograf@t-online.hu](mailto:videograf@t-online.hu)