

## Pärilik primaarne hüpolaktaasia – genotüübid ja nende seos piimatalumatusega

Margus Lember<sup>1</sup>, Suvi Torniainen<sup>2</sup>, Mart Kull<sup>1</sup>, Peeter Saadla<sup>1</sup>, Tarvo Rajasalu<sup>1</sup>, Mall Lepiksoo<sup>3</sup>, Tiina Vilimaa<sup>3</sup>, Riina Kallikorm<sup>1</sup>, Irma Järvelä<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ ja TÜ Kliinikumi sisekliinik, <sup>2</sup>Helsingi Ülikooli meditsiinigeneetika osakond, Helsingi Ülikooli keskaigla molekulaargeneetika labor, <sup>3</sup>Väike-Maarja perearstikeskused

### hüpolaktaasia, genotüüp, piimatalumatus, kõhuvaevused

**Piimatalumatuse sagedaks põhjuseks täiskasvanutel on hüpolaktaasiast tingitud piimasuhkru imendumishäire. Töö eesmärgiks oli leida täiskasvanu-tüüpi hüpolaktaasia esinemissagedus eesti rahvastikus kasutades C/T<sub>13910</sub> polümorfismi genotüüpiseerimist ning analüüsida piima tarbimist, piima talumatust ja kõhuvaevuste esinemist erinevate genotüüpidega isikul. Hüpolaktaasiat määrav genotüüp C/C<sub>13910</sub> leiti 24,8%-l uuritutest. Hüpolaktaasiaga isikud tarbisid vähem piima ning neil esines enam kõhuvaevusi võrreldes isikutega, kel oli laktaasi kõrget aktiivsust määrav genotüüp. Siiski ei takista hüpolaktaasia paljudel inimestel mõõdukal hulgal piima tarbimist.**

Hüpolaktaasiast sugenev piimasuhkru imendumise häire on kõige olulisem piimatalumatuse põhjus täiskasvanutel. Ensüüm laktaasi vähenenud aktiivsuse tõttu peensooles jääb osa piimasuhkrut ehk laktoosi lõhustamata ja imendumata ning see võib põhjustada kõhuvaevusi (puhitust, rohket gaaside eritumist, kõhukoristumist ja -valu ning kõhulahtisust). Hüpolaktaasia võib olla primaarne või sekundaarne. Pärilik primaarne hüpolaktaasia täiskasvanuil on laialt levinud nähtus, kaasasündinud hüpolaktaasia on äärmiselt haruldane ensüümidefekt. Pärilik primaarne hüpolaktaasia ehk selektiivne täiskasvanu-tüüpi hüpolaktaasia (SHL) on päritav ühe autosoomse retsessiivse geeni teel (1). Sekundaarne hüpolaktaasia on soole limaskesta kahjustuse tagajärjel tekkinud laktaasi aktiivsuse vähenemine, mis taastub soole limaskesta paranemisel.

Hüpolaktaasia epidemioloogilised uuringud on näidanud selle suurt varieeruvust maailma erinevatel rahvastel, ulatudes 2% Skandinaavias kuni 90–100%-ni mõnedel Aasia rahvastel (2, 3). Eestis tehtud uuringutes on SHLi leitud 23–33%-l eestlastest, Setumaal esineb seda 50%-l ning Peipsi-äärsetel põlisvenelastel 57%-l (4–7).

Hüpolaktaasia diagnostikas on kasutatud nii otsest ensüümi aktiivsuse määramist peensoole limaskestast kui ka kaudseid meetodeid, mis põhinevad laktoosi koormustestil (8). Kliinilises töös on piimatalumatuse korral oluline, kas patsiendi kõhuvaevused taanduvad laktoosivabal dieedil, diagnoosi laboratoorseks kinnitamiseks kasutatakse kõige enam laktoosi koormustesti 50 g laktoosiga. Ensüüm laktaasi aktiivsuse määramisega ning laktoosi koormustestiga on võimalik määrata kõnealuse nähtuse fenotüüpi – laktaasi kõrget või madalat aktiivsust. Koormustestide korral hinnatakse ensüümi aktiivsust kaudselt imendumistesti tulemuste alusel.

Kuigi SHLi olemus ja pärilikkus on teada juba mitukümmend aastat, oli alles molekulaargeneetiliste meetodite kasutuselevõtuga võimalik ka fenotüübiliselt mitteavalduvat polümorfismi leida otseselt genoomi DNA uurimise tasemel. 2002. a selgitati välja laktaasi kõrge aktiivsuse säilimist või täiskasvanute hüpolaktaasia tekkimist määrav nukleotiidne polümorfism geeni positsioonis 13910; C/C<sub>13910</sub> genotüüp määrab hüpolaktaasia esinemise ning C/T<sub>13910</sub> ja T/T<sub>13910</sub> genotüübid geeni retsessiivse loomu tõttu laktaasi kõrge aktiivsuse

**Tabel 1. Kõhuvaevuste esinemine viimase kuu jooksul sõltuvalt C/T<sub>13910</sub> genotüübi variandist**

Vaevus	Genotüüp C/C <sub>13910</sub>	Genotüübid C/T <sub>13910</sub> ja T/T <sub>13910</sub>	p-väärtus
	%	%	
Kõrvetised	24	19	>0,05
Kõhuvalu	14	16	>0,05
Kõhupuhitus	39	23	0,0015
Kõhukoriseimine	38	30	>0,05
Kõhulahtisus	21	12	0,0095
Rõhatised	21	15	0,044

säilimise täiskasvanuna (9). Sellega osutus võimalikuks hüpolaktaasia kindlakstegemine vahetu geenianalüüsi teel.

Uuringu **eesmärgiks** oli kindlaks teha SHLi määrava geeni polümorfism eestlaste üldpopulatsioonis ning võrrelda saadud tulemusi varasemate epidemioloogiliste uuringutega, kus diagnostika tugines kaudsetele meetoditele.

### Materjal ja meetodid

Uuring tehti Väike-Maarja populatsiooni suurema terviseuuringu raames. Kahe perearsti nimistust moodustati juhuvaliku teel valim 434 isikust vanuses 25–70 a, nende vanuselis-sooline struktuur vastas Eesti rahvastiku vastavale jaotusele. Uuringul osales 366 isikut (84%), neist 167 meest ja 199 naist. Keskmine vanus oli 48,9 aastat.

Isikud kutsuti arsti vastuvõtule, kus nad andsid kirjaliku informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks, täitsid küsimustiku oma tervises seisundi, sh kõhuvaevuste ja piima tarbimise kohta, ning andsid vereanalüüsi, millest määrati hüpolaktaasia diagnoosimiseks vajatav nukleotiidne polümorfism geeni positsioonis 13910. Lõplikus analüüsis võeti arvesse 314 selliselt isikult saadud tulemused, kes olid rahvuselt eestlased (s.t vähemalt kolm vanemat olid uuritava sõnul eestlased). DNA

isoleeriti standardmeetodil, genotüpiseerimist on kirjeldatud eelnevas töös (10). Uuringu oli heaks kiitnud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee. Statistilises analüüsis kasutati  $\chi^2$ -meetodit.

### Tulemused

Erinevate C/T<sub>13910</sub> genotüüpide esinemissagedus eestlastel oli järgmine: hüpolaktaasiat määravat genotüüpi C/C<sub>13910</sub> leiti 24,8%-l; laktaasi kõrge aktiivsuse säilimist determineerivat C/T<sub>13910</sub> varianti 47,5%-l ja T/T<sub>13910</sub> varianti 27,7%-l.

Hüpolaktaasiaga isikutel oli uuringule eelnenud kuu jooksul esinenud oluliselt sagedamini kõhupuhitust ja kõhulahtisust võrreldes nendega, kel esinesid laktaasi kõrget aktiivsust determineerivad genotüübid (vt tabel 1).

Hüpolaktaasiaga isikute piimatarbimus oli oluliselt väiksem võrreldes normolaktaasiaga isikutega (vt tabel 2). Samuti väitsid hüpolaktaasiaga isikud oluliselt sagedamini, et nad ei talu piima, kuigi hüpolaktaasiaga isikutest vaid 22% teadsid endal esinevat piimatalumatus.

### Arutelu

Käesolevas uuringus leiti esimest korda geneetilise analüüsi põhjal hüpolaktaasiat määrava genotüübi C/C<sub>13910</sub> levimuseks eesti täiskasvanutel 25%. Uri-

**Tabel 2. Piimatarbimus ja piimatalumatus eesti täiskasvanutel sõltuvalt laktaasi aktiivsust määravast C/T<sub>13910</sub> genotüübist, uuritute arv (%)**

Genotüüp	C/C13910	C/T13910	T/T13910	Kokku	p väärtus
	78 (25)	149 (47)	87 (28)	314 (100)	
Piima tarbimus päevas					p <0,05 <sup>a</sup>
0	24 (31)	34 (23)	21 (24)	79 (25)	
1–2 dl	38 (49)	63 (42)	35 (40)	136 (43)	
3–7 dl	15 (19)	40 (27)	23 (27)	78 (25)	
8 ja enam dl	1 (1)	12 (8)	8 (9)	21 (7)	
Piimast põhjustatud sümptomid	17 (22)	7 (5)	5 (6)	29 (9)	p <0,001 <sup>b</sup>

a – C/C13910 genotüüp vs C/T13910 ja T/T13910 genotüübid

b – võrreldes nendega, kel piimast vaevusi ei teki

tud populatsioon oli valitud juhuvaliku meetodil, see vastas rahvastiku ealis-soolisele struktuurile Eestis tervikuna. Uuringus osales 85% uuringule kutsututest, mis on vastavat tüüpi uuringutes hea tulemus. Populatsioonipõhiste uuringute eeliseks on uuritute vanus-soolise struktuuri vastavus üldrahvastikule. Uuritute rahvus määrati küsitluse teel, eestlasteks peeti ja uuringurühma arvati need, kelle 4 vanavanemast vähemalt 3 olid eestlased. Et Eestis on mitte-eestlaste osakaal märkimisväärne, siis on rahvuse arvestamisel niisugustes töödes oluline roll. Uuritava rahvuse määramine ainult tema enda rahvuse küsimise teel ei ole usaldatav: ka käesolevas uuringus nimetasid mitmed uuringule kutsutud end eestlaseks või venelaseks, kuigi nende vanavanemate seas ei pruukinud ühtki rahvusest isikut olla. See on oluline kogemus, mida peab arvestama levimusuuringute tegemisel. Nähtuste uurimisel, millel on teada või oletatav rahvusest sõltuv erinev levik, ei ole otstarbekas kasutada seerumi-panku piisavate taustaandmeteta, sealhulgas teadmata iga uuritava rahvust.

Meie uuringuga HLi leviku kohta saadud tulemus 25% vastab Eestis varem saadud tulemustele, kus HLi levikuks on 23–32% (4–7, 11). Kõhuväevuste analüüsimisel üldpopulatsioonis selgus ootuspäraselt, et HLiga isikutel esineb kõhupuhitust

ja kõhulahtisust oluliselt sagedamini võrreldes genotüüpidega, kel HLi ei esinenud. Samuti olid HLiga isikud sagedamini kogenud piimast tekkinud kõhuväevusi. Nende ootuspärase tulemuste juures on oluline ka see, et mitte kõigil HLiga isikul ei põhjusta ensüümi madal aktiivsus väevusi. Väevused tekivad piimasuhkru tarbimisel vaid osal HLiga isikutest. Seetõttu ei ole õige anda kõigile HLiga isikutele soovitusi piima ja piimatoodete tarbimise lõpetamiseks ega vähendamiseks, küllaltki paljud neist isikutest saavad piimaprodukte tarbida mõdukas koguses, mistõttu peavad soovitusel olema individuaalsed.

HLi geneetiline kindlakstegemine on oluline kõhuväevustega isikutel, kel võib oletada piimasuhkru talumatust. Iseseisva skriiningmeetodina näib sel praktilises meditsiinis oluline roll puuduvat, sest mitte kõigil HLiga isikutel ei esine piimasuhkru kliinilist talumatust ning paljud neist ei pruugi rõõska piima tarbidagi. Ravisovitusel tuleb aga kindlalt arvestada ka kliinilist leidu. Ilma olulise põhjusega piima ja piimatoodete ratsioonist väljajätmine teeb kasu asemel kindlasti kahju.

### Tänuavaldus

Uuring tehti Eesti Teadusfondi (grant nr 6452), Sigrid Juseliuse Fondi ja Helsingi Ülikooli keskhaigla toel.

### Kirjandus

1. Sahi T, Launiala K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult type lactose malabsorption. *Gastroenterology* 1977;73:231–2.
2. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:7–20.
3. Lember M, Tamm A, Piirsoo A, et al. Lactose malabsorption in Khants in Western Siberia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:225–7.
4. Isokoski M, Sahi T, Villako K, Tamm A. Epidemiology and genetics of lactose malabsorption. *Ann Clin Res* 1981;13:164–8.
5. Kuusk I, Villako K. Results of lactose tolerance test in middle- and old-age Estonians. *Acta Comment Univ Tartuensis* 1976;385:129–33.
6. Lember M, Tamm A, Villako K. Selective lactose malabsorption in Estonians and Russians. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:479–81.
7. Tammur R. Practical significance of selective hypolactasia in Estonians. *Acta Comment Univ Tartuensis* 1989;854:129–37.
8. Lember M. Hüpolaktaasia ja laktoositalumatus. *Eesti Arst* 2000;79:437–40.
9. Enatah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genetics* 2002;30:233–7.
10. Lember M, Torniainen S, Kull M, et al. Lactase non-persistence and milk consumption in Estonia. *World J Gastroenterol* 2006;12:7329–31.
11. Tamm A. Management of lactose intolerance. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;202:55–63.

## Summary

### Inherited primary hypolactasia: genotypes and their association with milk intolerance

**The aim** of this study was to find the prevalence of adult-type hypolactasia in Estonians using genotyping of C/T<sub>13910</sub> polymorphism and to find out if there are differences in milk consumption and milk intolerance as well as differences in abdominal complaints in individuals with different genotypes of the C/T<sub>13910</sub> variant.

**Methods.** The study was carried out in Väike-Maarja. A random sample (n = 434) of the population aged 25–70 years was drawn, the sample corresponded to the age and gender structure of the general population in Estonia. Altogether 84% of the subjects participated in the study. Genotyping was performed in 355 Estonians by polymerase chain reaction and direct sequencing. Milk consumption and abdominal complaints were analysed using a special questionnaire.

**Results.** The frequency of the genotype of C/C<sub>13910</sub> (hypolactasia) in native Estonians was established to be 24.8%. Persons with hypolactasia were found to consume less milk, and to have more abdominal complaints than individuals with the genotypes defining high lactase activity in adulthood.

**Conclusion.** The frequency of hypolactasia defined by the C/C<sub>13910</sub> genotype confirms the results of previous studies based on indirect methods of determining hypolactasia. Although individuals with hypolactasia have more abdominal complaints than persons with high lactase activity, hypolactasia does not prevent intake of milk in moderate amounts in many adults.

Margus.Lember@kliinikum.ee