

## Intolleranza al lattosio nella pratica clinica

Angelo Franzè<sup>1</sup>, Anna Bertelè<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Direttore Dipartimento Medico polispecialistico e Direttore Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, <sup>2</sup> Dirigente Medico Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Il latte è un componente fondamentale della dieta e il suo valore nutrizionale è comprovato da millenni di costante impiego nell'alimentazione umana. Nella Bibbia, Siracide (39:26) riporta che le cose di prima necessità per la vita dell'uomo sono: acqua, fuoco, ferro, sale, farina di frumento, latte, miele. È l'unico alimento creato solo per nutrire e per dare continuità alla specie dei mammiferi, essendo il nutrimento esclusivo per i primi mesi di vita del neonato. *È un alimento completo anche per l'adulto, essendo carente solo in vitamine e ferro. A volte viene utilizzato, con alcuni accorgimenti, come dieta elementare in pazienti con problemi di acuzie a livello gastrico (ad esempio nella ripresa dell'alimentazione dopo emorragia digestiva).*

Il latte materno, oltre a proteine, grassi, vitamine, minerali e altri principi attivi di stimolo su funzioni biologiche del bambino, contiene carboidrati costituiti da lattosio e da importanti quantità di oligosaccaridi (Tab. I), in grado, questi ultimi, di favorire lo sviluppo dei batteri probiotici, in particolare i bifidobatteri presenti nell'intestino del lattante, proteggendo così l'apparato digerente del bambino dalle infezioni.

**TABELLA I**  
Valori nutrizionali medi di carboidrati nel latte materno e vaccino.

	Latte materno x 100 ml	Latte vaccino x 100 ml
Carboidrati	7,5 g	4,8 g
di cui		
Oligosaccaridi	1,3 g (10%)	0,05-0,1 g

Il lattosio è un disaccaride presente soltanto nel latte dei mammiferi e nei suoi derivati, in quanto viene sintetizzato nella ghiandola mammaria grazie al sistema della lattosio sintetasi, che lega una molecola di D-galattosio con una di D-glucosio con un legame  $\beta$ -1,4 glicosidico.

L'enzima comunemente definito lattasi, è una  $\beta$ -galattosidasi che determina un'idrolisi del lattosio nelle due componenti, glucosio

e galattosio. Questi sono poi assorbiti a livello degli enterociti ed utilizzati, il glucosio come fonte di energia, ed il galattosio come componente di glicoproteine e glicolipidi.

La lattasi è presente sulla superficie apicale degli enterociti sui microvilli del piccolo intestino con espressione massima a livello medio-digiunale.

Già all'ottava settimana di gestazione la lattasi è presente sulla superficie mucosa del piccolo intestino. La sua attività cresce sino alla 34<sup>a</sup> settimana e raggiunge il massimo di espressione alla nascita.

Tuttavia dopo i primi mesi di vita l'attività della lattasi inizia a decrescere a volte sino alla scomparsa. Negli altri mammiferi questo comportamento è abituale.

Nell'uomo invece circa il 30% della popolazione mantiene l'attività della lattasi per tutta l'età adulta. Questo avviene soprattutto nelle popolazioni del Nord Europa, e loro discendenti, e sembra in relazione all'introduzione giornaliera nella dieta del latte di origine animale.

Studi del DNA su reperti archeologici suggeriscono che questa persistenza genetica della lattasi fosse rara, sempre nel Nord Europa, prima dell'introduzione del latte come alimento, creandosi nel tempo un processo di selezione verso quelle popolazioni che potevano contare sul latte nella dieta soprattutto in periodi di carestie<sup>1</sup>.

Per l'utilizzazione del lattosio è comunque sufficiente la presenza di circa il 50% dell'attività della lattasi.

Per *intolleranza* si intende l'incapacità di digerire il lattosio a causa di un deficit dell'enzima intestinale lattasi (*ipolattasia*).

L'ipolattasia esiste come:

- forma congenita;
- forma primaria;
- forma secondaria.

La *forma congenita* si manifesta con diarrea acquosa che il neonato sviluppa non appena viene nutrito con latte materno o cibi contenenti latte. Il deficit di elementi nutritivi determina quindi un ritardo nella crescita, con disidratazione e rapida insorgenza di alcalosi.

L'intolleranza rimane per tutta la durata della vita e si risolve con l'abolizione del latte dalla dieta. Tale forma è molto rara, su base genetica; sembra essere correlata a due alleli del gene che regola la produzione della lattasi sul cromosoma 2; i soggetti malassorbenti sono omozigoti per l'allele recessivo.

La *forma primaria* dell'adulto è caratterizzata da una non-persistenza della lattasi durante il decorso della vita. È la forma più comune.

È una condizione geneticamente determinata con un declino progressivo nella vita dell'attività enzimatica; sono ipotizzate una trasmissione autosomica recessiva, un'incompleta dominanza o una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta.

Un singolo polimorfismo nucleotidico (C/T-13910) è stato recentemente correlato alla persistenza/non persistenza della lattasi nelle popolazioni<sup>2</sup>.

La *forma acquisita*, secondaria, è causata da patologie che determinano alterazioni della mucosa digiunale, con conseguente danno enzimatico. Sono causa di ipolattasia numerose condizioni patologiche quali gastroenteriti, morbo di Crohn, celiachia, radiazioni, deficit immunologici. Tra le infezioni intestinali, un ruolo particolare è rivestito dal Rotavirus, principale causa di enterite acuta del lattante e del bambino in età prescolare. Trattamenti farmacologici (kanamicina, neomicina, polimicina, tetraciclina, colchicina e vari chemioterapici) causano alterazioni dei villi intestinali sino ad atrofia, con conseguente declino delle lattasi.

Anche alcune condizioni post-chirurgiche, come la sindrome dell'ansa stagnante e la conseguente sovracrescita batterica determinano un'alterazione dei villi intestinali. Resezioni ileali, invece, determinano compensazione dell'attività enzimatica a livello dell'orletto a spazzola, per cui solo interventi estesi determinano un quadro sintomatologico.

La condizione di ipolattasia secondaria cessa quando si risolve la situazione patologica a livello del piccolo intestino, anche se l'attività tende a rimanere soppressa per tempi più lunghi rispetto all'ipolattasia primaria.

L'intolleranza al lattosio, cioè il suo mancato assorbimento determina una serie di *sintomi* che portano il soggetto all'abolizione della dieta del latte e suoi derivati.

Il lattosio che non viene completamente idrolizzato si accumula nella porzione distale del piccolo intestino, esercitando un effetto osmotico con richiamo di acqua e sodio che porta a diarrea. Nel colon il lattosio viene fermentato dai batteri con produzione di metano, idrogeno, CO<sub>2</sub> ed acidi grassi volatili determinando quindi flatulenza, distensione addominale e senso di gonfiore. Le feci diventano acide per la presenza degli acidi grassi volatili.

Tale problematica non va confusa con l'allergia al latte, che è una risposta del sistema immunitario correlata ad una reazione avversa

**TABELLA II**  
Differenze tra intolleranza ed allergia al latte.

Latte	Fattore scatenante	Sintomatologia
Intolleranza	Lattosio	Gastroenterica
Allergia	Proteine	Respiratoria Cutanea Gastroenterica

alle proteine (Tab. II), che coinvolge numerosi organi ed apparati, in particolare l'apparato respiratorio, il sistema cutaneo ed il tratto gastrointestinale, con manifestazioni variabili.

### Prevalenza dell'intolleranza al lattosio

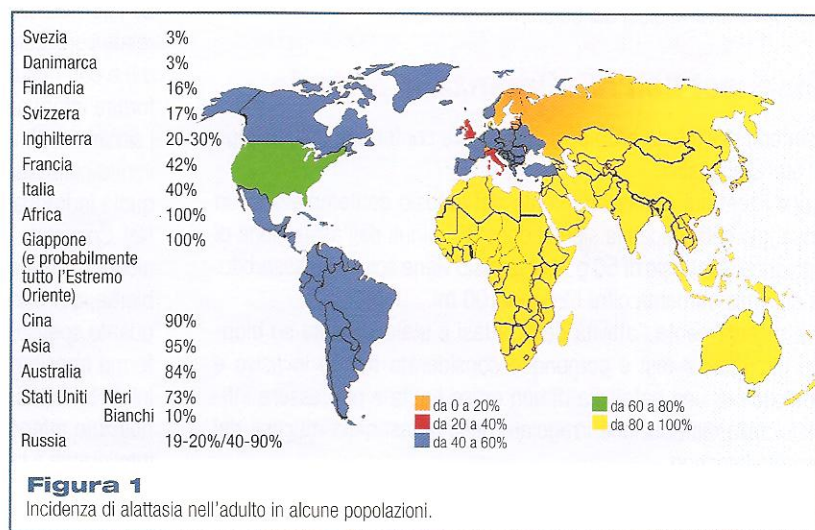
Già Ippocrate aveva descritto l'intolleranza al lattosio circa 400 anni prima di Cristo, ma solo negli ultimi 50 anni la forma è stata definita e descritta compiutamente.

Più del 70% della popolazione mondiale manifesta una *non-persistenza* della lattasi, ma non tutti i soggetti manifestano i caratteri clinici.

Le caratteristiche etniche sono importanti; nel Nord Europa, Nord America ed Australia nella popolazione adulta si rilevano i valori minori di incidenza (dal 5% della popolazione britannica al 17% dei francesi).

Nel Sud America, Africa e Asia, più del 50% della popolazione adulta manifesta deficit di lattasi, mentre in alcuni paesi dell'Estremo Oriente l'intolleranza interessa fino al 100% della popolazione.

Secondo studi recenti, in Italia il deficit di lattasi è presente nel 40% circa della popolazione, con valori particolarmente elevati nell'area napoletana e presenta un andamento crescente passando da Nord verso Sud (Fig. 1).



È importante rilevare che la mappa mondiale delle popolazioni con maggior frequenza del deficit di lattasi nell'adulto coincide con la mappa delle aree a minor consumo di latte<sup>3</sup>.

## Sintomi dell'intolleranza al lattosio

Il paziente *adulto* intollerante al lattosio può mostrare sintomatologie diverse in relazione:

- al carico giornaliero;
- alle caratteristiche individuali (soggetto sintomatico o non sintomatico).

Infatti la sensibilità nei confronti di tale zucchero, oltre che dall'attività della lattasi, è funzione:

- del tempo di transito gastrointestinale;
- delle modificazioni (positive) della flora fermentativa del colon;
- dell'assunzione di fibre.

I sintomi normalmente compaiono da 30 minuti a 2 ore dall'ingestione di cibo contenente lattosio.

I *tipici sintomi* dell'intolleranza comprendono: dolori addominali, borborigmi, meteorismo e flatulenze, diarrea, a volte nausea e vomito.

In alcuni casi tuttavia può essere presente stipsi, secondaria alla riduzione della motilità intestinale in particolare come conseguenza dell'accumulo di metano<sup>4</sup>.

Possono comparire anche sintomi extraintestinali come dolori articolari e muscolari, sonnolenza, vertigini, ulcere del cavo orale, acne, prurito, riniti, mal di gola.

Tutto ciò determina abitualmente una drastica riduzione del consumo di latte, con conseguenti riduzione nell'assunzione di adeguate quantità di calcio: in bambini, dalla cui dieta sono stati esclusi parzialmente o totalmente i prodotti a base di latte per 2 anni, si è visto un potenziale rischio di difettosa mineralizzazione dell'osso con osteopenia (riduzione della densità minerale ossea) ed osteoporosi<sup>5</sup>.

Alcuni pazienti non associano i sintomi all'assunzione del lattosio, ma piuttosto alla presenza di patologie associate come colon irritabile e/o diverticolosi del colon.

## Diagnosi dell'intolleranza al lattosio

I sintomi dell'intolleranza possono essere confermati dall'impiego di test diagnostici.

I primi test sul malassorbimento del lattosio contemplavano un dosaggio della glicemia sierica dopo 30 minuti dall'assunzione di un carico di lattosio di 50 g: se il lattosio viene scisso ed assorbito, la glicemia aumenta oltre i 20 mg/100 ml.

Più recentemente l'attività della lattasi è stata valutata su biopsie digiunali; il test è comunque considerato troppo invasivo e costoso per una patologia di non grave entità e può essere inficiato dalla distribuzione irregolare della lattasi nella mucosa del piccolo intestino.

Il *breath test* all'idrogeno dopo somministrazione per via orale di lattosio è oggi considerato il gold standard. È un test non invasi-

vo, poco costoso, facilmente realizzabile. Si somministra per via orale lattosio (i dosaggi più utilizzati sono 20-25 g corrispondenti a 400-500 ml di latte) e si raccolgono campioni di aria espirata ogni 30 minuti per 3-4 ore. Il lattosio non assorbito raggiunge il colon ed è metabolizzato dalla flora batterica con produzione di idrogeno, che in parte è escreto dal polmone. Il test è positivo quando il livello di idrogeno nell'aria espirata supera di almeno 20 ppm i valori di base. Sono possibili dei falsi negativi dovuti alla mancata produzione di idrogeno da parte della flora batterica colica, o dopo recenti assunzioni di antibiotici. Falsi positivi sono meno frequenti e legati alla presenza di una sovracrescita batterica del piccolo intestino. Seguendo alcuni criteri di arruolamento (escludere terapie antibiotiche recenti o preparazioni drastiche recenti di pulizia intestinale, dieta adeguata il giorno precedente) e valutando anche i sintomi presenti durante l'esecuzione del test si aumenta la specificità e la sensibilità del test.

Ricerche genetiche con determinazione del genotipo sono possibili; possono essere utilizzate per differenziare il paziente con ipolattasia primaria o secondaria. Il test non è eseguibile routinariamente e può essere relativamente costoso.

Altri test raramente utilizzati sono:

- il pH fecale, che rileva un viraggio acido (circa 5,5) per la presenza di acido lattico ed acidi grassi; il test è però scarsamente attendibile;
- la determinazione del potere riducente fecale, che rivela la presenza di zuccheri riducenti non assorbiti, lattosio o glucosio; il risultato può essere alterato da variazioni della motilità intestinale;
- cromatografia su carta dello zucchero presente nelle feci: può essere utilizzato per identificare il tipo di zucchero malassorbito, ma nei bambini allattati al seno l'emissione di piccole quantità di lattosio con le feci è considerata normale.

Sui bambini piccoli e sui lattanti si preferisce eseguire la determinazione del pH e del potere riducente fecale, in quanto i test che comportano un carico orale di lattosio potrebbero provocare loro una diarrea osmotica anche pericolosa.

Le informazioni fornite da questi test devono essere sempre correlate con la storia nutrizionale del paziente (relazione dieta-sintomi) e con i risultati ottenuti con una dieta di esclusione, per poter fornire informazioni terapeuticamente utili.

I sintomi dell'intolleranza al lattosio, una volta individuati, possono venire controllati solo riportando la quantità di lattosio ingerito alla quota individualmente tollerata, determinata sperimentalmente. Nel Convegno "L'intolleranza al lattosio nella pratica clinica"<sup>6</sup>, alcuni gastroenterologi hanno riportato l'impressione che il problema dell'intolleranza risulti ingigantito nella popolazione, in quanto spesso si possono avere false diagnosi o sintomi legati a forme transitorie.

Infatti i risultati delle analisi forniti dal *breath test* (l'unico test riconosciuto attendibile) smentiscono il dato del 45% di popolazione intollerante al lattosio; l'errore in eccesso nella diagnosi deriva dal fatto che i disturbi dell'intolleranza sono simili a quelli presentati dalla sindrome del colon irritabile.

## Assunzione di lattosio, restrizioni e reintroduzioni

Il trattamento cardine dell'intolleranza al lattosio consiste nel restringere la quota dietetica di lattosio, sino alla completa abolizione.

È comunque utile confermare l'intolleranza al lattosio con una dieta di esclusione e poi una successiva reintroduzione con ricomparsa dei sintomi. L'assunzione di modeste quantità di latte (la maggior parte degli ipolattasici riesce ad assumere 5-10 g di lattosio in singola dose) insieme ai cibi in grado di rallentare il transito intestinale migliora la tollerabilità.

I pazienti devono essere incoraggiati a reintrodurre il lattosio in quantità progressivamente tollerate in modo da non determinare carenze alimentari in particolare di calcio.

In entrambi i tipi di intolleranza, primaria e secondaria, è particolarmente utile l'uso di latte a ridotta percentuale di lattosio (Tab. III), ottenuto tramite idrolisi enzimatica, per consentire a tutti l'assunzione dei nutrienti del latte<sup>7</sup>.

Un latte di questo tipo, comunemente chiamato delattosato, non è altro che un latte predigerito, che apporta all'organismo in quantità equimolecolare gli zuccheri semplici costituenti del lattosio, glucosio e galattosio, cui sono riconducibili gli effetti fisiologici del lattosio stesso.

Il glucosio, insulino-dipendente, è un'importante fonte di energia e di nutrizione per le cellule e favorisce l'assorbimento del calcio. Il galattosio è uno dei costituenti principali degli sfingolipidi (gangliosidi, gruppi prostatici degli glicoproteine seriche, ecc.), interviene nella sintesi degli acidi nucleinici e nella formazione dei cerebrosidi essenziali per il funzionamento del cervello e delle glicoproteine del sangue.

L'efficacia e la tollerabilità di un latte a cui è stata aggiunta una frazione enzimatica ricca di lattasi, ottenuta da stipti di *Saccharomyces*, è stata testata su soggetti intolleranti al lattosio tra cui alcuni gastrorescati o con sindromi secondarie da malassorbimento ed ha dato una soddisfacente risposta terapeutica. Questo alimento risulta importantissimo anche per soggetti colpiti da sindromi intestinali varie, che per prudenza rinunciano al latte (la sindrome del colon irritabile, per esempio, colpisce circa il 12% della popolazione italiana),

Un altro alimento per intolleranti il lattosio è lo yogurt, in quanto lo *Streptococcus thermophilus* in esso presente produce una

$\beta$ -galattosidasi attiva durante il suo transito nel tubo digerente. Ancora più adatto è lo yogurt ottenuto fermentando latte a ridotto contenuto di lattosio (< 0,5%).

L'analisi del *breath test* ha infatti dimostrato che, in seguito all'assunzione di yogurt, non si "libera" nell'intestino<sup>8,9</sup> lattosio fermentante, in quanto la quantità di idrogeno emesso rimane invariata.

I sintomi da intolleranza al lattosio risultano infine alleviati dall'assunzione di microorganismi probiotici in grado di esercitare un'influenza positiva sulla fisiologia dell'ospite<sup>10</sup>.

Alimenti quindi quali il latte delattosato, lo yogurt e i probiotici consentono non solo di assumere i nutrienti del latte ma contribuiscono al riadattamento intestinale della lattasi.

**TABELLA III**  
Contenuto in lattosio di alcuni alimenti  
(grammi per 100 g di alimento-parte edibile).

		g/100 g
Latte di vacca	Intero/scremato	5,3-4,9
Latte di pecora		5,2
Latte di capra		4,7
Fiocchi di formaggio magro		3,2
Yogurt	Intero/magro	4,3-4,0
Panna		3,4
Gelato di panna*		6,7
Cioccolato al latte*		9,5
Mozzarella di vacca		0,7
Mozzarella di bufala		0,4
Ricotta di vacca		3,5
Ricotta di pecora		4,2
Burro		1,1
Parmigiano e grana		tr
Brie		tr
Gorgonzola		1,0
Formaggino		6,0
Crescenza		1,9
Robiola		2,3
Emmenthal		3,6
Scamorza		1,0
Stracchino		tr
Latte a ridotto contenuto di lattosio**		< 0,5

Fonti: "Composizione degli Alimenti" (2000) – INRAN, Roma

\* S.W. Souci, W. Fachmann, H. Kraut, Food Composition and Nutrition Tables, 7<sup>th</sup> edn, 2008; \*\* Latte Zymil Parmalat.

