

Candidato: Carlotta De Bono  
Relatore: Prof. Francesco Sofi  
Correlatore: Prof. Antonino Salvatore Calabrò

## **Breath test al $^{13}\text{C}$ nella diagnosi del malassorbimento di lattosio**

### ABSTRACT

Negli ultimi anni un numero sempre più crescente di individui riferisce sintomi gastrointestinali riconducibili all'intolleranza al lattosio, una condizione in cui l'organismo non riesce ad assorbire completamente lo zucchero presente nel latte e nei suoi derivati, che può portare ad eliminare dalla dieta alimenti di notevole importanza sul piano nutrizionale.

Il breath test al lattosio ( $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT), oggi correntemente utilizzato nella diagnosi del malassorbimento di lattosio, presenta delle limitazioni in quanto può dare origine a “falsi positivi” a causa di una sovracrescita batterica intestinale (SIBO) o accelerato transito intestinale oppure a “falsi negativi” in corso di diarrea o nei soggetti non-produttori di idrogeno/metano.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare in quanti casi un problema di malassorbimento del lattosio fosse direttamente riconducibile ad un deficit funzionale della lattasi.

Per fare questo abbiamo valutato un nuovo breath test ( $^{13}\text{C}$  LBT) che ha la caratteristica di determinare direttamente l'attività dell'enzima lattasi attraverso la misurazione della  $^{13}\text{CO}_2$  nell'espirato dei pazienti dopo somministrazione di 15 gr di  $^{13}\text{C}$  lattosio.

I risultati sono stati confrontati con quelli del test convenzionale ( $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT) che invece valuta l'attività dell'enzima in modo indiretto, mediante l'analisi nell'espirato dei gas (idrogeno e metano) prodotti dalla flora intestinale in seguito all'ingestione di 25 gr di lattosio.

Dato che i due test presentano differenze, oltre che per la metodica di indagine, anche per la dose di zucchero somministrata, nella seconda parte dello studio, abbiamo sottoposto i pazienti, in parallelo con il  $^{13}\text{C}$  LBT, ad un altro breath test ( $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT 15 gr) per registrare la variazione dei livelli di idrogeno e metano dopo ingestione di 15 gr di  $^{13}\text{C}$  lattosio.

Sono stati studiati 25 soggetti (M = 5 F = 20) che riportavano di soffrire dei sintomi tipici dell'intolleranza al lattosio quali diarrea, gonfiore e dolore addominale. Di questi soltanto l'8% è risultato positivo dall'analisi con il  $^{13}\text{C}$  LBT, mentre il 92% (n=23) è risultato positivo al  $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT. Dal confronto dei 2 test è emerso quindi un valore di concordanza notevolmente basso, infatti solo nel 16% dei casi (4 pazienti su 25, 2 pazienti negativi e 2 positivi) l'esito dei due test è risultato identico.

E' stato osservato inoltre, che somministrando ai pazienti una dose inferiore di lattosio (15 gr invece che 25 gr), il numero dei soggetti positivi scendeva a 16 pazienti, rispetto ai 23 ottenuti con il  $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT convenzionale, portando il valore della concordanza al 44%.

In conclusione da questo studio preliminare emerge che la maggior parte dei soggetti che presentano disturbi gastrointestinali riconducibili al malassorbimento di lattosio e che hanno un  $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT positivo, risultano invece avere un'attività normale dell'enzima lattasi misurata con il  $^{13}\text{C}$  LBT.

Non possiamo però escludere che alcuni dei pazienti risultati negativi con il  $^{13}\text{C}$  LBT e discordanti con  $\text{H}_2\text{-CH}_4$  LBT, in cui non è stata fatta la valutazione della presenza di SIBO e del transito intestinale, siano “falsi negativi”.

Un'analisi genetica dei polimorfismi coinvolti nella non persistenza della lattasi appare indispensabile al fine di valutare l'accuratezza diagnostica del  $^{13}\text{C}$  LBT e di chiarire le discrepanze tra i due test.

## **<sup>13</sup>C Breath test in the diagnosis of lactose malabsorption**

In recent years a growing number of individuals reported gastrointestinal symptoms related to lactose intolerance, a condition in which the body can not fully absorb the sugar found in milk and its derivatives, which can lead to eliminating foods from the diet of considerable importance in terms of nutrition.

The lactose breath test (LBT H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub>), now commonly used in the diagnosis of lactose malabsorption, has limitations in that it can give rise to "false positives" due to an intestinal bacterial overgrowth (SIBO) or increased intestinal transit or to "false negatives" in the course of diarrhea, or in the hydrogen non producer subjects.

The main objective of this study was to assess how many cases a lactose malabsorption problem was directly linked to a functional deficiency of lactase.

To do this we evaluated a new breath test (<sup>13</sup>C LBT) which has the characteristic to determine directly the enzyme lactase activity by measuring the <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> in the breath of patients following administration of 15 grams of lactose <sup>13</sup>C.

The results were compared with those of conventional tests (H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub> LBT) that instead evaluate the activity of the enzyme in an indirect way, by means of the analysis of gases in the breath (hydrogen and methane) produced by the intestinal flora as a result of ingestion of 25 grams of lactose.

Since the two tests have differences, as well as for the method of investigation, even for the sugar administered dose, in the second part of the study, patients, in parallel with the <sup>13</sup>C LBT, underwent another breath test (H<sub>2</sub>- CH<sub>4</sub> LBT 15 g) to record the variation of the hydrogen and methane levels after ingestion of 15 grams of lactose <sup>13</sup>C.

Twenty-five subjects (M = 5, F = 20) who reported to suffer the typical symptoms of lactose intolerance such as diarrhea, bloating and abdominal pain participated in the study. Of these, only 8% were positive at the <sup>13</sup>C LBT, while 92% (n = 23) tested positive for H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub> LBT.

A very low level of concordance was found by comparing the two tests: and identical result was in fact found only in 16% of cases (4 out of 25 patients, 2 patients negative and 2 positive).

It was also noted, that by administering to patients a lower dose of lactose (15 g instead of 25 g), the number of positive subjects went down to 16 patients, compared to 23 obtained by the conventional H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub> LBT, bringing the value of the correlation to 44%.

However, we cannot exclude the hypothesis that patients with negative <sup>13</sup>C LBT who tested positive at the H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub> LBT, are "false negatives", probably due to a small intestinal bacterial overgrowth.

In conclusions, the results of our preliminary study show that the majority of subjects with positive H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub> positive LBT and symptoms of lactose intolerance have a normal lactase activity when examined with <sup>13</sup>C LBT.

Genetic analysis of polymorphisms involved in the lactase non-persistence appears crucial in order to evaluate the diagnostic accuracy of <sup>13</sup>C LBT and to clarify discrepancies between the two different tests.