

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Knochendichte und
Laktoseintoleranz - Übersicht über
aktuelle Entwicklungen**

Obermayer-Pietsch B

Journal für Mineralstoffwechsel

2004; 11 (3), 20-23

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Knochendichte und Laktoseintoleranz – Übersicht über aktuelle Entwicklungen

B. Obermayer-Pietsch

Osteoporose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die zu fast 70 % genetisch bedingt sein dürfte. Unter zahlreichen genetischen Faktoren ist eine primäre (angeborene), im Erwachsenenalter manifeste Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit) ein wesentlicher Faktor, der etwa 20–25 % aller Österreicher betreffen dürfte, wie aus neuesten Studien hervorgeht. Laktase ist ein intestinales Enzym, das Milchzucker (Laktose) in Galaktose und Glukose spaltet. Bei Fehlen des Enzyms treten Symptome der Laktosemaldigestion mit Meteorismus bis hin zu Durchfällen auf und führen bei Betroffenen zu einem instinktiven Meiden von Milch und laktosehaltigen Nahrungsmitteln. Der Nachweis einer Mutation der Laktaseregulation ist ein PCR-basierter, direkter Test. Damit ergibt sich für die primäre Laktoseintoleranz im Vergleich zu bisherigen indirekten Tests (H₂-Atemtest, Laktosetoleranztest) eine präzise Diagnostik. Kontroverse Ergebnisse um die Bedeutung der Laktoseintoleranz für den Knochenstoffwechsel können damit geklärt werden. Personen mit gastrointestinalen Symptomen nach Milchgenuß bzw. Patienten mit erniedrigter Knochendichte sollten einer solchen einfachen Screeningdiagnostik zugeführt werden, um eine adäquate Therapie/Ernährungsumstellung (laktosearme/-freie Ernährung, Laktasezusätze und/oder zusätzliche Kalziumquellen) zum Erhalt einer ausgeglichenen Kalziumbilanz einleiten zu können.

Osteoporosis is known to be a disease of multifactorial origin. However, up to 70 % of bone mass might be explained by genetic conditions. Primary, adult lactose intolerance has now been shown to be one of these factors that may affect up to 20–25 % of the Austrian population. Intestinal lactase is an enzyme cleaving lactose into galactose and glucose. If this enzyme is lacking, lactose maldigestion leads to intestinal symptoms such as bloating and diarrhoea and affected subjects tend to avoid milk consumption. The new test for primary lactose intolerance is done by a PCR-based direct analysis of the genetic locus for lactase regulation. This is important for more precise diagnostic results than provided by former indirect tests such as H₂ breath tests or lactose tolerance tests during the last decades. Many controversies around lactose intolerance and bone metabolism may be solved using direct lactase genotyping. Persons with gastrointestinal symptoms or low bone mineral density should therefore be screened to enable adequate diet or therapy (lactose-free diet, lactase or additional calcium supplementation) to prevent bone loss by unbalanced calcium supply in lactose intolerant persons. *J Miner Stoffwechs* 2004; 11 (3): 20–23.

Fazit für die Praxis

Die primäre adulte Laktoseintoleranz ist mit 20–25 % in Österreich sehr häufig, hat ein breites intestinales Symptomenspektrum und kann mit einem an der Medizinischen Universität Graz entwickelten Test rasch nachgewiesen werden. Nach neuesten Erkenntnissen ist mit einer genetischen Disposition zur primären adulten Laktoseintoleranz auch eine tendentiell niedrigere Knochendichte und erhöhte Frakturanfälligkeit gegeben. Eine laktosearme Ernährung, Laktasezusätze und/oder zusätzliche Kalziumquellen sollten diese Neigung kompensieren helfen.

Die Knochendichte, wichtiger Bestandteil der Knocheneigenschaften, ist als Summe anlage- und umweltbedingter Faktoren über einen langen Zeitraum hinweg aufzufassen. Dabei werden genetische Faktoren allein für 50–70 % der Varianz der Knochendichte verantwortlich gemacht [1]. Wie sehr dabei Umwelt und Genetik zusammenhängen und sich gegenseitig bedingen, konnten wir kürzlich am Beispiel der Laktoseintoleranz nachweisen [2].

Laktoseintoleranz

Zu den umweltbedingten Faktoren der Knochendichte zählen zweifellos physikalische Aktivität und Ernährung, besonders die Zufuhr von Kalzium und Vitamin D, die einen wichtigen Einfluß auf die Knochenspitzenmasse – peak bone mass, PBM – haben [3]. Quelle des Nahrungskalziums sind in unseren Breiten üblicherweise Milch und Milchprodukte, die allerdings unterschiedliche Mengen an Laktose, dem Hauptkohlenhydrat der Milch, enthalten. Dabei sind Butter und die meisten Hartkäse laktosearm, sofern kein Milchpulverzusatz besteht, Milch und viele Fertigprodukte mit über 4,5 g Laktose/100 g jedoch laktose-

sereich und werden von laktoseintoleranten Personen nicht vertragen [4]. Laktose selbst ist ein sehr häufiger, da billiger Bestandteil zahlreicher Nahrungsmittel, u. a. von Schokoladen, Keksen, aber auch Saucen und Wurstwaren und ist vielen Medikamenten als Tablettengrundstoff zugesetzt.

Laktase

Bekannterweise wird Laktose im Darm durch das wandständige Enzym Laktase in Glukose und Galaktose gespalten [5]. Nach der Stillperiode wird bei den meisten Säugetieren im Laufe des Erwachsen-Werdens die Laktase-Aktivität niederreguliert und führt letztlich zum Zustand der Laktose-Malabsorption (Abb. 1) – der primären, erworbenen, adulten Laktoseintoleranz. Bei Menschen mit Laktoseintoleranz

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch, Medizinische Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung Endokrinologie/Nuklearmedizin, §68-Einrichtung zur Durchführung von Genanalysen, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, E-mail: barbara.obermayer@meduni-graz.at

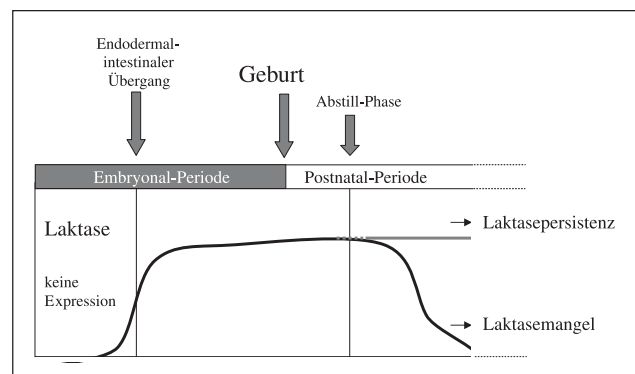


Abbildung 1: Entwicklung der Laktase-Expression im Darm während der ontogenetischen Entwicklung (modifiziert nach [26])

nimmt die Aktivität des Enzyms Laktase in unterschiedlichen ethnischen Gruppen allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab, so ist in der thailändischen Bevölkerung bereits ab dem 2. Lebensjahr kaum mehr Laktaseaktivität im Intestinum nachweisbar [6], in unseren Breiten und z. B. bei Skandinaviern mit Laktoseintoleranz jedoch erst um das 10. bis 20. Lebensjahr.

Laktase-Gen-Mutation

Eine aktivierende Mutation nahe dem Laktase-Gen (Laktase Phlorizin Hydrolase, LPH) auf Chromosom 2q21-22 (C zu T-Austausch -13910 bp upstream des LPH-Gens, Abb. 2) hat vor etwa 10.000 Jahren beim Menschen die Fähigkeit zur Laktose-Spaltung auch im höheren Erwachsenenalter ermöglicht, wodurch etwa ein Drittel der Erdbevölkerung über eine zeitlebens hohe Laktase-Aktivität verfügt (Genotyp „TT“) [6]. Dabei wurde eine fast 100fache Differenz in der Expression der mRNA der einzelnen Allele festgestellt [7]. Die Fähigkeit zur Laktose-Spaltung während des ganzen Lebens ist damit ein erbliche, geschlechtsunabhängige, autosomal rezessive Anlage und ein „single gene trait“, also eine an ein einziges Gen gebundene Eigenschaft. Interessanterweise konnte in funktionellen Studien ein Enhancer-Effekt der heterozygoten Variante auf die Laktaseaktivität nachgewiesen werden, so daß bei Heterozygoten das inaktive Allel zumindest teilweise kompensiert werden dürfte (Genotyp „TC“) [8].

Die entsprechende Mutation, ein C zu T-Dimorphismus -13910 bp upstream des eigentlichen Laktase- (LPH-) Gens, ist in Österreich bei etwa 75–80 % aller Personen vorhanden, die somit zumindest eine rezessive Anlage für eine lebenslange Laktaseaktivität haben. Das bedeutet umgekehrt jedoch auch eine Disposition zur primären, adulten Laktoseintoleranz (Genotyp „CC“) bei etwa jedem/ jeder 4. oder 5. Österreicher(in), was bisher in dieser Deutlichkeit nicht allgemein bekannt war.

Klinische Symptome

Klinisch manifestiert sich die Laktoseintoleranz durch Unverträglichkeit von Milch und laktosehaltigen Lebensmitteln mit Bauchkrämpfen, Blähungen und Flatulenz bis zu Durchfällen und führt bei Betroffenen zu einer automatischen Einschränkung der Milchzufuhr, um diese Symptome zu vermeiden. Allerdings ist das Auftreten und das Ausmaß der klinischen Symptomatik sehr unterschiedlich und wahrscheinlich auch an die Besiedelung des Intestinums mit laktaseaktiven Bakterien und die oro-anale Transitzeit sowie einige andere Faktoren gebunden [9].

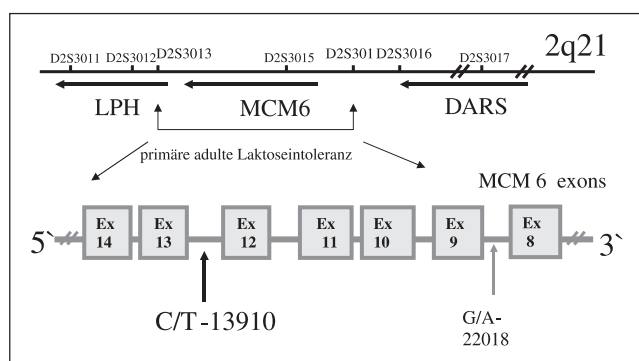


Abbildung 2: Genlocus der primären adulten Laktoseintoleranz am Chromosom 2q21 (mit C/T-13910 bzw. analogem G/A-22018-Polymorphismus) mit Exonstruktur des MCM6-Locus und genomischen Markern zur Auffindung der aktiven Mutation (D2SN.N.) LPH (Laktase Phlorizin Hydrolase); MCM6, DARS (benachbarte Genorte) (modifiziert nach [6]).

Diagnostik

Die Diagnostik der Laktoseintoleranz war bisher an indirekte Tests, wie den Laktosetoleranz-Test und den H₂-Atemtest gebunden, die für die Patienten relativ (zeit-) aufwendig und im positiven Fall häufig mit heftigen Symptomen verbunden sind. Die Sensitivität dieser Tests variiert zwischen 60 und 90 %, mit einer Fehlerrate von bis zu 20 % falsch positiven oder negativen Tests [10]. Eine sekundäre Laktoseintoleranz, etwa aufgrund von bakteriellen Fehlbesiedelungen des Darmes, Zöliakie oder intestinalen Entzündungen wie Mb. Crohn oder Colitis ulcerosa, führt dabei ebenso zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels/der H₂-Abatmung wie die o.a. primäre adulte Laktoseintoleranz.

Die Möglichkeit einer histologischen Bestimmung der Enzym-Aktivitäten einzelner Disaccharasen und z. B. der Laktase/Saccharase-Relation (L/S-Ratio) aus intestinalen Biopsien konnte im Routinebetrieb wegen der teuren und aufwendigen Technik nie praktisch eingeführt werden. Dadurch waren aber bisher auch größere Studien über den Zusammenhang von Laktoseintoleranz und Knochendichte mittels direkter Laktase-Aktivitätsnachweise unmöglich.

Der kürzlich publizierte Laktase-Test [2] beruht auf einer Genotypisierung der o. g. Mutation („LCT-Genotypen“) und kann damit eine eindeutige Zuordnung der genetischen Disposition zu einer primären adulten Laktoseintoleranz nachweisen, zumal die Übereinstimmung mit der Laktase-Aktivität in intestinalen Biopsieproben 100 % (!) war [6]. Homozygote Genotypen „CC“ sind dabei zur fehlenden Laktaseaktivität disponiert (s. o.). Der Test wird derzeit an der Klinischen Abteilung Endokrinologie & Nuklearmedizin der Grazer Medizinischen Universitätsklinik und in einigen spezialisierten Genlabors (z. B. www.imba.st) durchgeführt. Sekundäre Formen der Laktoseintoleranz werden bei der Genotypisierung naturgemäß nicht miterfaßt, können aber durch Ausschlußdiagnostik ebenfalls überführt werden. Die Sensitivität der LCT-Genotypisierung liegt dabei bei 96 %, die Spezifität bei 86 % [11].

Laktoseintoleranz und Knochendichte

Das Thema Laktoseintoleranz und Knochendichte ist allein schon wegen des naheliegenden Aspekts der Kalziumzufuhr ein seit vielen Jahren beforschtes Gebiet der Osteologie. Beginnend mit Arbeiten im NEJM in den 60er Jahren [12] gibt es zahllose Publikationen, die sich in mehr oder weniger aufwendigen und umfangreichen Studien mit Knochendichte, Frakturen und Laktosemalabsorption beschäftigen. Praktisch alle Arbeiten beziehen sich dabei auf die erwähnten indirekten Tests, etwa den H₂-Atemtest, die *per se* und auch aufgrund von Vorselektionskriterien Probleme bei der Interpretation der Resultate verursacht haben könnten, was auch die teilweise sehr unterschiedlichen Schlußfolgerungen erklären dürfte.

Ein genereller Konsens besteht darin, daß eine verminderte Kalziumzufuhr u.a. bei laktoseintoleranten Personen zu einer Verschlechterung der Knochendichte führt [13]. Tatsächlich war bei selektierten laktoseintoleranten Frauen die Knochendichte im Vergleich zu altersgleichen Personen signifikant reduziert [14]. Eher kontrovers ist die Frage, ob die fehlende Disaccharidase-Aktivität und Laktosemalabsorption *per se* die Knochendichte beeinflusst [15, 16].

Knochenspitzenmasse oder Knochenabbau?

Die beiden Einflußgrößen der Knochendichte, die Knochenspitzenmasse (peak bone mass, PBM) und die Veränderung der Knochendichte im Laufe des Erwachsenenlebens werden von der Laktasegenetik unterschiedlich beeinflusst: Als eine der wenigen Arbeiten zur PBM kamen in einer Untersuchung an 103 jugendlichen Erwachsenen Di Stefano et al. [17] zur Ansicht, daß bei ausgeprägter Laktoseintoleranz durch verminderte Kalziumzufuhr eine niedrigere PBM als bei laktosetoleranten Jugendlichen gebildet wird. Die Knochendichte korrelierte hier sowohl mit dem Schweregrad der LI-Symptome als auch mit einer verminderten Kalziumaufnahme, so daß die Autoren von einem signifikanten Risikofaktor für die PBM ausgehen. Die durch ergänzende CH₄-Tests sehr genau durchgeführten, indirekten H₂-Atemtests sind allerdings ebenfalls noch nicht durch molekularbiologische Ergebnisse abgesichert. Aufgrund von eigenen präliminären Daten [18] ist die Auswirkung unterschiedlicher Laktosegenotypen auf die PBM zwar durchaus denkbar, aber sicher abhängig vom Zeitpunkt des Sistierens der Laktaseproduktion, die in verschiedenen Ethnien sehr unterschiedlich sein kann, sowie von Knochenaufbauphasen und Trainingszustand [19].

Unserer Ansicht nach liegt die Bedeutung der Laktasegenetik eher in einer Beschleunigung der Knochendichteanabnahme im höheren Lebensalter bedingt durch inadäquate Kalziumzufuhr, zumal die Kalziumaufnahme im Alter bekannterweise zusätzlich abnimmt [20–22]. Ob allerdings diese an großen Gruppen statistisch erhobene Abnahme der verminderten Kalziumresorption *vice versa* auf versteckten, nicht erhobenen Laktoseintoleranzen der entsprechenden Probanden beruht, ist bisher noch nicht geklärt worden. Die von uns untersuchte Gruppe postmenopausaler Frauen ist sicherlich eine Zielgruppe des Osteoporosescreenings, wo mehrere Risikofaktoren wie u. a. der Östrogenmangel oder die verminderte körperliche Aktivität zusammenwirken. Die von uns im Jänner 2004 im Journal of Bone and Mineral Research publizierte Studie zeigte beträchtliche Unterschiede in der Wirbelsäulen- und Hüft-Knochendichte an allen Meßorten und eine signifikant höhere Rate nichtvertebraler Frakturen bei 258 unbehandelten Frauen abhängig vom LCT-Genotyp [2]. Dabei war die gemessene intestinale Absorption von Kalzium allein zwischen den einzelnen Gruppen interessanterweise nicht unterschiedlich. Ob eine Kalzium-Malabsorption in Gegenwart von Laktose bestehen könnte, ist noch kontrovers [15, 16], denkbar ist eine lokale Gärung mit entsprechender Verschlechterung des Resorptionsmilieus.

Eine Weiterführung der o.g. Studie an hochbetagten AltersheimpatientInnen zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko, speziell für Hüftfrakturen bei laktoseintoleranten, über 80jährigen gegenüber laktosetoleranten Gleichaltrigen. Insbesondere bei ausgeprägtem Vitamin D-Mangel war dieses Risiko noch deutlich gesteigert, was durch eine weitere Verschlechterung der Kalziumresorption unter diesen Umständen erklärt werden könnte [18] und ein indirekter Hinweis auf eine gestörte Kalzium-Balance als mögliche pathophysiologische Grundlage ist. Eine Kalzium-Vitamin D-Supplementierung könnte in dieser Bevölkerungsgruppe in Kenntnis der LCT-Genetik gezielt schwere Knochenfrakturen verhindern helfen.

Schweregrad der Laktoseintoleranz und Knochendichte

Auffällig im täglichen klinischen Alltag ist die große Bandbreite an Symptomen bei Personen mit primärer/sekundärer Laktoseintoleranz. In unserem Kollektiv von postmeno-

pausalen Frauen hatten in der Gruppe des laktoseintoleranten CC-Genotyps zwar signifikant mehr Personen eine Aversion gegen Milch und einen um 55 % signifikant reduzierten Milchkonsum, aber durchaus nicht alle Probandinnen waren sich einer Milchezuckerunverträglichkeit bewußt. Personen in Kenntnis einer Laktoseintoleranz hatten innerhalb der letzten fünf Jahre im Gegensatz zu den übrigen Probandinnen an Gewicht abgenommen und zeigten eine nochmals weiter erniedrigte Knochendichte im Vergleich zu den übrigen Trägerinnen des CC-Genotyps [2]. Inwieweit das mit intestinal aggravierten oder erlernten Verhaltensweisen zusammenhängt, bleibt noch zu klären, zumal bei laktoseintoleranten Personen in mehreren Studien auch eine erhöhte Neigung zu Depressivität erhoben wurde. Erklärt werden könnte diese Beobachtung u.a. durch die Resorption von bakteriellen Abbauprodukten wie verschiedene Fettsäuren, Aldehyde und Alkohole sowie von biogenen Aminen wie Histamin, Phenylethylamin, Tyramin, Putrescin etc. [4], die bei Laktosemalabsorption entstehen und zu systemischen Wirkungen führen können – wobei hier eine individuelle Sensitivität auf Art und Größenordnung intestinaler, psychogener und/oder biochemischer Reize wie etwa beim bekannten Colion irritabile bestehen dürfte.

Milchtrinken und Probiotika

In Kenntnis der genetischen Disposition zur Laktoseintoleranz ist es dennoch wichtig, den gesundheitsförderlichen Aspekt des Milchtrinkens anzusprechen: zahlreiche wichtige Proteine und biogene Substanzen können neben dem Kalziumgehalt der Milch für die Knochengesundheit wichtig sein und daher umgekehrt laktosetoleranten Individuen einen „Selektions“-Vorteil bei der Knochendichte ermöglichen. Dies wird in einigen Studien zum Milchkonsum auch indirekt unterstützt [23–25]. Eine wichtige Frage ist daher, ob u.a. eine probiotische Ernährung zu einer Verbesserung der Knochendichte beitragen kann. Zweifellos kann das Zusetzen von bakteriellen Laktasebildnern die Verträglichkeit von Milchprodukten deutlich steigern. Insbesondere im Mittelmeerraum sind Zubereitungsverfahren von Käse und Joghurt mit fast vollständigem Laktaseabbau üblich, da die dortige Bevölkerung mit über 50 % Laktoseintoleranten keine laktosehaltigen Nahrungsmittel konsumieren würde. Wegen der besseren Haltbarkeit werden in Mitteleuropa häufig jedoch die Gärprozesse frühzeitig gestoppt oder für eine cremigere Konsistenz Milchpulver in Milchprodukte nachträglich zugefügt, so daß Produkte individuell getestet werden sollten, sofern nicht der Laktosegehalt gekennzeichnet ist [4]. Prinzipiell ist eine „Symbioselenkung“ durch spezielle Keimspektren derzeit noch im experimentellen Stadium, zumal bisherige Versuche teilweise nicht erfolgreich waren.

Ausblick

Unter zahlreichen möglichen Einflußfaktoren für die Knochendichte ist die Laktoseintoleranz ein seit langem bekannter, bisher aber sehr kontrovers diskutierter Faktor. Aufgrund von neuen molekularbiologischen Nachweismethoden ist es nun möglich, eine genetische Disposition eindeutig nachzuweisen, zumal im klinischen Alltag die Symptome der Laktoseintoleranz sehr breit gestreut sind.

Klinisch ist dies sowohl für osteologische, als auch für gastroenterologische Fragestellungen besonders wichtig, da die Häufigkeit der Laktoseintoleranz mit 20–25 % eine wichtige Größe unter den angeborenen Stoffwechselstö-

rungen darstellt. Die LCT-Genotypisierung kann in autorisierten Labors (nach Gentechnikgesetz 1995) mit einer PCR-basierten Methode jederzeit leicht und kostengünstig durchgeführt werden und sollte daher im Laktoseintoleranz- und Osteoporose-Screening noch vor indirekten, aufwendigen und kostenintensiven Methoden eingesetzt werden. Damit kann ein wichtiger Faktor für eine erniedrigte Knochendichte erfaßt und im Kontext mit allen klinischen Befunden eine Prophylaxe bzw. Therapie zum Erhalt einer ausgeglichenen Kalziumbilanz eingeleitet werden.

Literatur (Auswahl aus der zahlreichen Literatur):

1. Albaha OME, Ralston SH. Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 65–81.
2. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G, Renner W. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 42–7.
3. Välimäki V-V, Alftan H, Lehmuskallio E, Löytyniemi E, Sahi T, Stenman U-H, Suominen H, Välimäki MJ Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 76–80.
4. Ledochowski M, Bair H, Fuchs D. Laktoseintoleranz. *J Ernährungsmedizin* 2003; 5 (1): 7–14.
5. Sahi T, Isokoski M, Jussila J, Launiala K, Pyorala K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 1973; II: 823–6.
6. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233–7.
7. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Jarvela I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52: 647–52.
8. Troelsen JT, Olsen J, Møller J, Sjöström H. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology* 2003; 125: 1686–94.
9. Vonk RJ, Priebe MG, Koetse HA, Stellaard F, Lenoir-Wijnkoop I, Antoine JM, Zhong Y, Huang CY. Lactose intolerance: analysis of underlying factors. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 70–5.
10. Hammer HF, Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Schiller LR, Fordtran JS. Carbohydrate malabsorption. Its measurement and its contribution to diarrhea. *J Clin Invest* 1990; 86: 1936–44.
11. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new genetic test compared to lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterology* 2004; in press.
12. Birge SJ Jr, Keutmann HT, Cuatrecasas P, Whedon GD. Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake. *N Engl J Med* 1967; 276: 445–8.
13. Black RE, Williams SM, Jones IE. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 675–80.
14. Finkenstedt G, Skrabal F, Gasser RW, Braunsteiner H. Lactose absorption, milk consumption, and fasting blood glucose concentrations in women with idiopathic osteoporosis. *Br Med J* 1986; 292: 161–2.
15. Cochet B, Jung A, Griessen M, Bartholdi P, Schaller P, Donath A. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology* 1983; 84: 935–40.
16. Tremaine WJ, Newcomer AD, Rigs BL, McGill DB. Calcium absorption from milk in lactase-deficient and lactase-sufficient adults. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 376–8.
17. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, Corazza GR. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793–9.
18. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G, Renner W. Genetic disposition for adult lactose intolerance and relation to bone properties and fractures during lifetime. *Calcif Tissue Int* 2004; in press.
19. Bonjour J-P, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555–63.
20. Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA. Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2143–9.
21. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 469–75.
22. Goulding A, Taylor RW, Keil D, Gold E, Lewis-Barned NJ, Williams SM. Lactose malabsorption and rate of bone loss in older women. *Age Ageing* 1999; 28: 175–80.
23. deVrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 421S–429S.
24. Terrio K, Auld GW. Osteoporosis knowledge, calcium intake, and weight-bearing physical activity in three age groups of women. *J Community Health* 2002; 27: 307–20.
25. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Effects of bioactive substances in milk on mineral and trace element metabolism with special reference to casein phosphopeptides. *Br J Nutr* 2000; 84: S147–53.
26. Traber PG, Wu GD, Wang W. Novel DNA-binding proteins regulate intestine-specific transcription of the sucrase-isomaltase gene. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 3614–27.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
