

# METABOLIČKI EFEKTI LAKTULOZE I NJIHOV KLINIČKI ZNAČAJ

*Goran Janković*

---

**Sažetak:** Ubrzo po primeni laktuloze u veštačkoj dečijoj hrani, 1959. godine objavljen je njen laksativni efekat, a od 1966. godine koristi se za lečenje hepatičke encefalopatije. Kod čoveka nema enzima za razgradnju laktuloze, pa u proksimalnom kolonu dolazi do fermentacije koja dovodi do snižavanja pH kolona i sledstvene neutralizacije amonijum jona, intenziviranja peristaltike, a takođe i do osmoze vode u lumen i do supresije proteolitičkih koje stvaraju amonijak. Efekti laktuloze na crevo koriste se u lečenju kliconoštva salmonele, kandidijaze creva i vagine i u lečenju urinarnih bakterijskih infekcija kod starijih osoba. Snižavanje pH kolona dovodi do inhibicije bakterijske 7 $\alpha$ -dehidroksilaze, čime se smanjuje stvaranje sekundarnih žučnih kiselina u crevu, a to ima značaja u prevenciji kolorektalnog karcinoma, hiperholesterolemije, a smanjuje se i litogenost žuči. Povoljan efekat u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji ostvaruje se povećavanjem ekstrarenalne ekskrecije azotnih materija. Nijedna studija do sada nije iznela dokaze o karcinogenosti i teratogenosti laktuloze. Sporedni efekti leka uključuju nešto češću pojavu mučnine i nadimanje, a pojava proliva je efekat predoziranja. Doziranje laktuloze se prilagođava efektu, a to je broj stolica koji želimo da postignemo. Laktuloza se može upotrebljavati dugotrajno kod starijih osoba bez navikavanja, kod dijabetičara, trudnica i svih uzrasta dece, kao i postoperativno. Sve ove osobine čine je najpropisivanijim laksativom u svetu i jednim od osnovnih lekova za hepatičku encefalopatiju.

**Gljučne reči:** laktuloze, laksativi, hepatičke encefalopatije, funkcionalna opstipacija.

**Abstract:** Laxative effect of lactulose was reported for the first time in 1859, soon after it's usage for baby-food. This synthetic disaccharide has been used for treatment of hepatic encephalopathy since 1966. Due to the absence of any enzyme capable of metabolizing lactulose in the human small bowel, it reaches the colon unchanged, where bacterial fermentation occur, causing decrease of huminal pH and consequent neutralization of ammonium, enhancement of propulsive peristaltic waves and osmotic effects and proteolytic bacterial suppression. Effects of lactulose on the bowel were used in the treatment of salmonella carrier-state, intestinal and vaginal mycosis, and urinary tract infections in elderly patients. Colonic acidification inhibits activity of bacterial 7 $\alpha$ -dehydroxylase with consequent decrease of secondary bile acids formation in the bowel, which is important in prevention of colorectal carcinoma, in hypercholesterolaemia, and in lowering of bile lithogenicity. Beneficial effect in chronic renal failure is achieved by extra-renal nitrogen excretion. There wasn't any evidence in the

---

Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića br. 6.  
Tel. 011/361-7777 /3727  
e-mail: gorjan@eunet.yu

literature on carcinogenicity and teratogenicity of lactulose. Nausea and gaseousness are side effects, and diarrhea is an overdose response. Daily dose of lactulose is adjusted to the desirable number of stools. Lactulose can be long-term used in elderly without toxicity, as well as in diabetic patients, pregnant female, children and postoperatively. Due to all these beneficial effects lactulose is the world's most prescribed laxative, and an essential medication in hepatic encephalopathy.

**Key words** : lactulose, laxative, hepatic encephalopathy, functional constipation.

### *Uvod*

Laktuloza je dvadesetih godina prošlog veka stvorena sintetski u cilju proučavanja fizičkih osobina oligosaharida u odnosu na njihovu strukturu. Za razliku od prirodnog disaharida laktoze, koja se sastoji od galaktoze i glikoze, laktuloza se sastoji od galaktoze i fruktoze (Slika 1) (1). Pri tome je dobila naziv laktoketoza.

Nakon dužeg vremena koji je provela u zaboravu, laktuloza je ponovo izbila na površinu pedesetih godina prošlog veka, kad je objavljeno otkriće o povezanosti sadržaja kulutre stolice i morbiditeta beba u zavisnosti od načina ishrane (Tabela 1). U nameri da se obezbedi predominacija *Lactobacillus acidophilus*-a u crevima veštački hranjene dece, vršeni su bezuspešni pokušaji sa dodavanjem hrani različitih vrsta prirodnih šećera. Prirodni ugljeni hidrati se vare i apsorbuju u crevu, te je bilo potrebno dati njihove velike količine (i do 300g/24h laktoze) da se obezbedi bujanje ove saharolitičke bakterije, što je bilo praktično nemoguće. Jedino je primena malih količina laktuloze mogla da obezbedi predominaciju *Lactobacillus acidophilus* u crevnoj flori veštački hranjene dece (2).

*Tabela 1. Morbiditet dece u zavisnosti od načina ishrane*

Način ishrane	Kultura stolice	Morbiditet
Majčinskim mlekom	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	—
Veštački	Gram koliformne bakterije	-

Ubrzo sa primenom laktuloze u veštačkoj dečijoj hrani, primećen je i 1959. godine objavljen njen laksativni efekat (3). Rezultati već ove prve studije pokazali su da pri tome nije bilo toksičnih efekata i navikavanja.

### *Metabolizam*

Ubrzo su sprovedena ispitivanja ovog fenomena i već 1962. godine objavljeno je da rezultati in vitro studija ukazuju da kod čoveka u crevu nema enzima za razgradnju laktuloze (4).

Ovi rezultati su potvrđeni i studijama u kojima je laktuloza davana per os, pri čemu je 1h nakon ingestije dolazilo do neznatne promene glikemije, što je potvrđivalo da u crevu nema enzima za varenje laktuloze (5).

Takođe, uočeno je i da se nakon oralnog davanja svega 1 – 3 % unete laktuloze pojavljuje u urinu nepromenjeno (6).

S obzirom da je postojala mogućnost da se laktuloza apsorbuje nepromenjena iz creva u većoj količini, a da se potom metabolise ili taloži u organizmu, učinjena su ispitivanja sa intravenskim davanjem (7). Pri tome je uočeno da se skoro 100% date laktuloze izluči putem urina, što ukazuje da nema enzima za metabolisanje laktuloze (Tabela 2). Ovaj zaključak je posebno značajan kod bolesnika sa oštećenjem mukoze tankog creva pri čemu je permeabilitet povećan (Kronova bolest, spru, citostatici).

*Tabela 2. Metabolizam laktuloze kod čoveka*

Način davanja	Efekat	Zaključak
p.o.	Glikemija minimalno promenjena	Apsorpcija i varenje u tankom crevu neznatna
i.v.	Izlučivanje skoro kompletno	Metabolizam neznatan

Ispitivanja sprovedena da bi se utvrdio uticaj oralnog davanja laktuloze na glikemiju kod dijabetičara pokazala su da davanje laktuloze per os ne dovodi do značajnih promena glikemije kod dijabetičara, posebno u poređenju sa drugim, prirodnim ugljenim hidratima (Slika 2) (8).

Na osnovu činjenice da Lactobacilli nemaju ureazu i ne mogu da razgrađuju nitrogene supstance do amonijaka, 1965. godine (Ingelfinger F.) pretpostavljeno je da bi prisustvo veće količine ove bakterije u crevima bolesnika sa hepatičkom encefalopatijom moglo da ima povoljan efekat, s obzirom na ulogu nitrogenih supstanci u patogenezi ovog neuropsihičkog sindroma koji se javlja u toku insuficijencije jetre (9).

Na bazi ovih pretpostavki, sprovedena su ispitivanja i već 1966. godine Švajcarac, u to vreme na postdoktorskim studijama u SAD, Bircher J. objavio je da laktuloza ima povoljan efekat a u lečenju hepatičke encefalopatije (10), što je kasnijim opsežnim studijama i potvrđeno (11).

### ***Metabolički efekat i klinički značaj***

Laktuloza se nepromenjena transportuje kroz tanko crevo do debelog, gde stiže oko 60 minuta nakon ingestije. U proksimalnom kolonu dolazi do bakterijske razgradnje laktuloze do nižih masnih kiselina (najviše sirćetne i mlečne, kao i propionske, buterne i dr.) uz stvaranje manje količine vodonika i metana (12).

Prisustvo supstrata za saharolitičke bakterije dovodi do povećavanja broja njihovih kolonija u crevu, a time i do supresije proteolitičkih koje stvaraju amonijak i druge supstance, pre svega razne forme neurotransmitera, koje imaju udeo u patogenezi hepatičke encefalopatije (13).

Fermentacija dovodi do snižavanja pH kolona (Slika 3) što dovodi do neutralizacije amonijaka ( $\text{NH}_4^+\text{OH}^-$ ) prisutnog u lumenu creva, koji može biti porekla putrefakcije ili koji prelazi iz krvnih sudova creva, a koji je porekla metabolizma proteina u organizmu (14).

Zakišeljavanje lumena creva dovodi i do intenziviranja peristaltike zbog uticaja pH na kontraktilnost mišića, što se koristi kao laksativni efekat (15).

Fermentacija ima za posledicu i pojavu većeg broja manjih molekula (niže masne kiseline C1-C3) u lumenu creva, što povećava osmotski pritisak i osmozu vode (13). Povećani sadržaj vode u stolici doprinosi laksativnom efektu obezbeđivanjem mekše stolice, ali i povećanjem zapremine sadržaja creva, što ima stimulatívni efekat na peristaltiku putem rastezanja zida creva koje je nadražaj na pobuđivanje lokalnih refleksa.

Efekti laktuloze na crevo koriste se u lečenju kliconoštva salmonela, s obzirom da skraćuje vreme ekskrecije u poređenju sa antibioticima (16). U nekomplikovanim slučajevima može se koristiti i u lečenju salmoneloze umesto antibiotika (17).

Efekat laktuloze na bakterijsku floru creva može imati značaja u lečenju kandidijaze creva i vagine (18), s obzirom da je poreklo kandidate u genitalnom traktu žena uglavnom iz creva. Takođe, ovi efekti imaju značaja i u lečenju urinarnih bakterijskih infekcija kod starijih osoba iz istog razloga (19, 20).

Snižavanje pH kolona dovodi do inhibicije bakterijske 7a-dehidroksilaze (21), čime se smanjuje stvaranje sekundarnih žučnih kiselina u crevu, a time i remeti enterohepatička cirkulaciju žučnih kiselina (22, 23). Ovaj efekat može imati značaja u prevenciji kolorektalnog karcinoma, hioperholesterolemije (24, 25), a smanjuje se i litogenost žuči (26).

*Tabela 3. Neželjeni efekti laktuloze kod zdravih dobrovoljaca*

Neželjeni efekat	Laktuloza	Placebo	p
Flatulencija	98%	96%	NS
Mučnina, gubitak apetita	41,7%	16%	p<0,05
Laboratorijski nalazi			NS

Pojava proliva u toku lečenja laktulozom više je efekat predoziranja nego sporedni efekat per se. Doziranje laktuloze je individualno i prilagođava se efektu, a to je broj stolica koji želimo da postignemo. Kod hepatičke encefalopatije neophodno je da bolesnik ima 2-3 stolice dnevno da bi došlo do značajnog kliničkog efekta.

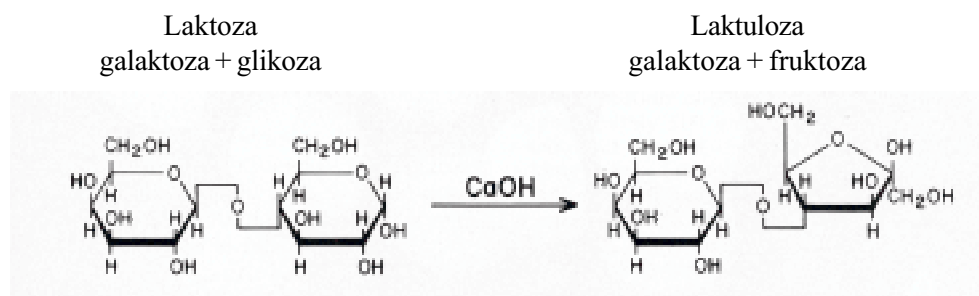
Komplijansa može biti smanjena zbog nepodnošenja slatkog ukusa kod nekih pacijenata, ali se ovaj problem lako rešava rastvaranjem laktuloze u tečnostima za piće (14).

### *Reference*

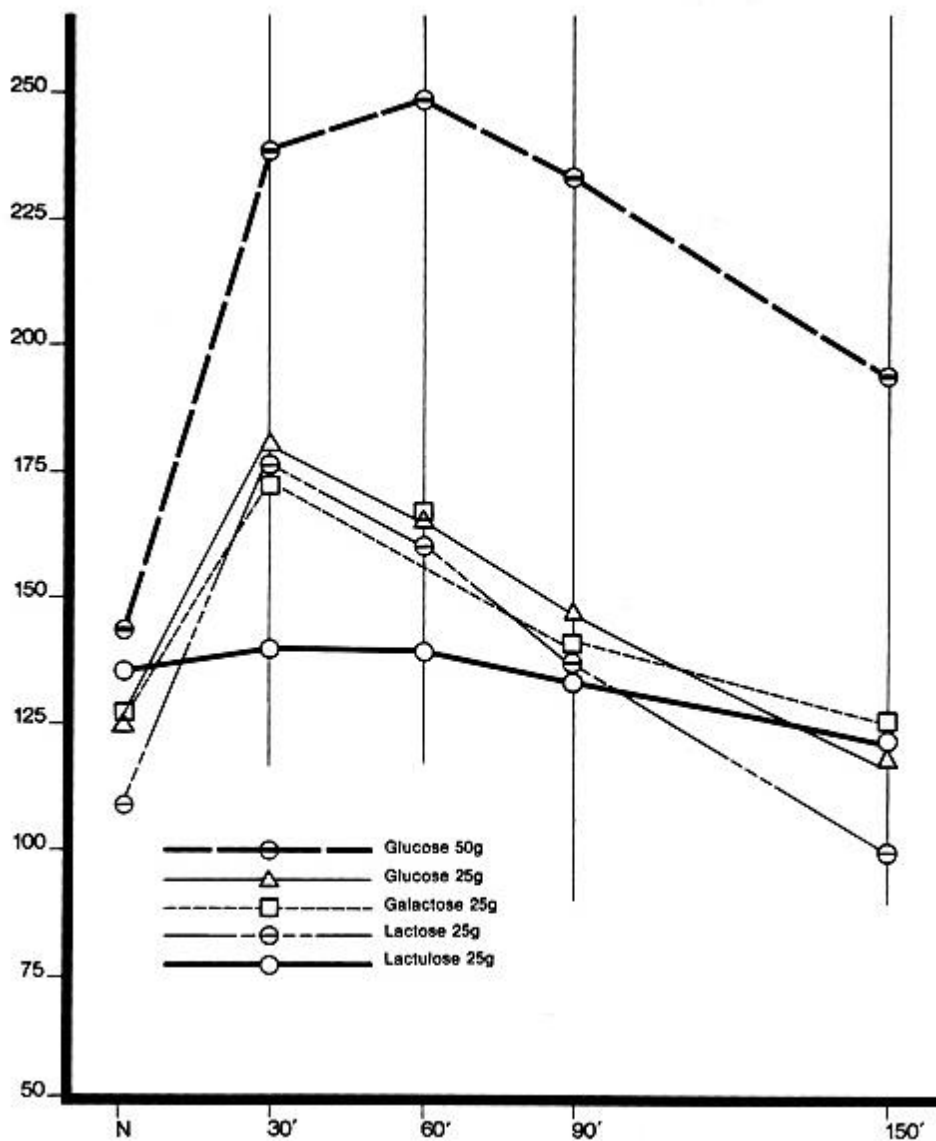
1. Montgomery E, Hudson CS. Science 1929; 69:556.
2. Petuely F. Der Bifidusfaktor. Dtsch Med Wochenschr 1957; 82:1957-60.
3. Meyerhofer F, Petuely F. Investigations regarding the regulation of the intestinal activity in adults with the aid of lactulose (bifidus factor). Wien Clin Wochenschr 1959; 71:865-9.
4. Tanaka F. Experimental and clinical studies on digestin, absorption, and utilization of lactulose. Bull Kobe Med Coll 1962; 212:328-38.
5. Hoffman K, Mossel DA, Korus W, et al. Investigations of the mode of action of lactulose in the human intestine. Klin Wochenschr 1964; 42:126-30.
6. Carulli N, Salvioli GF, Manenti F. Absorption of lactulose in man. Digestion 1972; 6:139-45.
7. Wheeler PG, Menzies IS, Creamer B. Effect of hyperosmolar stimuli on coeliac disease on the permeability of the human gastrointestinal tract. Clin Sci Molec Med 1978; 54:495-501.
8. Liem KS. Biochemical report on the absorption of lactulose. Project Report 5/56874 Merrell:National Lab. Cincinnati OH, 1966.
9. Ingelfinger F. Editorial comments. Eds. Beeson PB, et al. Year Book of Medicine (1964-1965 Series). Chicago: Year Book Medical Publishers, 1964-1965: 591-2.
10. Bircher J, Muller J, Guggenheim P, et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. Lancet 1966; 1: 890-3.
11. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. Gastroenterology 1977; 72:573-583.
12. Lieberthal MM. The pharmacology of Lactulose. In: Conn H, Bircher J. Hepatic Encephalopathy: Management with Lactulose and Related Carbohydrates 1989: 31-9, Medi-Ed Press, East Lansing, Michigan, USA.
13. Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and Lactulose. 1st Ed. 1979; Williams & Wilkins Co.; Baltimore.
14. Bircher J, Ullrich D. Clinical pharmacology of lactulose. In: Hepatic encephalopathy: Management with lactulose and related carbohydrates. Conn HO, Bircher J, eds. Medi-Ed Press, Michigan 1989:177-89.
15. Bennet A, Eley KG. Intestinal pH and propulsion: an explanation of diarrhoea in lactase deficiency and laxation by lactulose. J Pharm Pharmacol 1976; 28: 192-5.

16. Kist M. Salmonellen-Enteritis. Lactulose beschleunigt die Pathogen-Elimination. *Selecta* 1980;46:4050-1.
17. Lubcke P, Freitag V, Sziegoleit M. Aktueller Stand der Therapie von Salmonelleninfektionen. *Therapiewoche* 1976;26:5394-5401.
18. Baumjohann H, Schumann C; Rentz B. Rezidivierende Vaginal – und Darmmykosen – mit Lactulose zu behandeln? *notabene medicine* 1991; 6/7:273-5.
19. Fulton JD. Infection Limitation With Lactulose Therapy. *J Clin Exp Gerontol* 1988-9; 10(3 and 4): 117-24.
20. Mack Đ, Smart L, Girdwood A, Scott PJW, Fulton Jd, Erwin L. Infection prophylaxis with Lactulose. *Age & Ageing* 1993; 22(Suppl.2):8 (Nr.18).
21. Midtvedt T, Norman A. Parameters in 7 $\alpha$ -dihydroxylation of bile acids by anaerobic lactobacilli. *Acta path microbiol Scand* 1968;72:313-29.
22. Van Berge Henegouwen GP, Van der Werf SĐ, Ruben AT. Effect of Lactulose on biliary lipid composition. *J Hepatology* 1986;3:328-32.
23. Van Berge Henegouwen GP, Van der Werf SĐ, Ruben AT. Effect of long term lactulose ingestion on secondary bile salt metabolism in man: potential protective effect of lactulose in colonic carcinogenesis. *Gut* 1987; 28:675-80.
24. Conte D, Bardella MT, Bernardi M et al. Hypocholesterinemic Effect of lactulose in Man. *Panminerva Med.* 1977; 19(1): 1-4.
25. Rotstein OD, Kay R, Wayman M et al. Hypocholesterinemic Effect of Dietary Fiber and Lactulose. *Arteriosclerosis* 1981;1:73-4.
26. Thornton JR, Heaton KW. Do colonic bacteria contribute to gallstone formation? Effect of Lactulose on bile. *Brit Med J* 1981;282(6269):1018-20.
27. Hedger RW, Todd S, Wang F, Kovithavongs T. Lactulose therapy in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1971; 78:1015.
28. Wizeman V, Spring M, Rink W, Schutterle G. Lactulose in chronic renal failure: Action on aromatic amines and phosphate. *Kidney Int* 1983; (Suppl):S341.
29. Miura M, Nomoto Y, Sakai H. Short term effect of Lactulose in patients with chronic renal failure. *J Hepatol* 1987;5(Suppl 1):S151.

*Slika 1. Molekuli laktoze i laktuloze*



Slika 2. Promene glikemije kod dijabetičara pri oralnom testu tolerancije sa različitim oligosaharidima (8)



*Slika 3. pH kolona pre i posle primene laktuloze (13)*

Normalni pH kolona

pH nakon primene laktuloze

