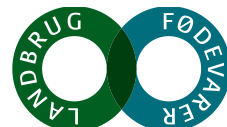


# Genetisk laktose-intolerance og comorbiditet





## Slutrapport 2015 for samarbejdsprojekter under MFF

### 1. Projektets titel

Dansk titel: "Genetisk laktose-intolerance og comorbiditet"  
Engelsk titel: "Genetic Lactose Intolerance and Comorbidity"

### 2. Projektleder

Helle Kirstine Mørup Bergholdt, cand.scient.san.publ.  
Klinisk biokemisk afd., Næstved Sygehus, 4700 Næstved, Danmark.  
Postadresse: Center for Trombose og Hæmostase, Herlufsvænge 14C, stuen,  
Næstved Sygehus, 4700 Næstved  
Telefon nummer: 28 61 07 53.  
E-mail: [hekb@regionsjaelland.dk](mailto:hekb@regionsjaelland.dk) / [hellebergholdt@hotmail.com](mailto:hellebergholdt@hotmail.com)

### 3. Øvrige medarbejdere

Christina Ellervik; MD, PhD, klinisk forskningslektor  
Department of Research, Nykøbing Falster Hospital, Nykøbing Falster, Denmark.  
Department of Laboratory Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA,  
USA  
E-mail: [christina@ellervik.dk](mailto:christina@ellervik.dk)

Børge G Nordestgaard; MD, professor, overlæge  
Klinisk Biokemisk Afd., Herlev Hospital  
E-mail: [Boerge.Nordestgaard@regionh.dk](mailto:Boerge.Nordestgaard@regionh.dk)

Anette Varbo; MD, PhD  
Klinisk Biokemisk Afd., Herlev Hospital  
Email: [anetteva@gmail.com](mailto:anetteva@gmail.com)

### 4. Projektperiode

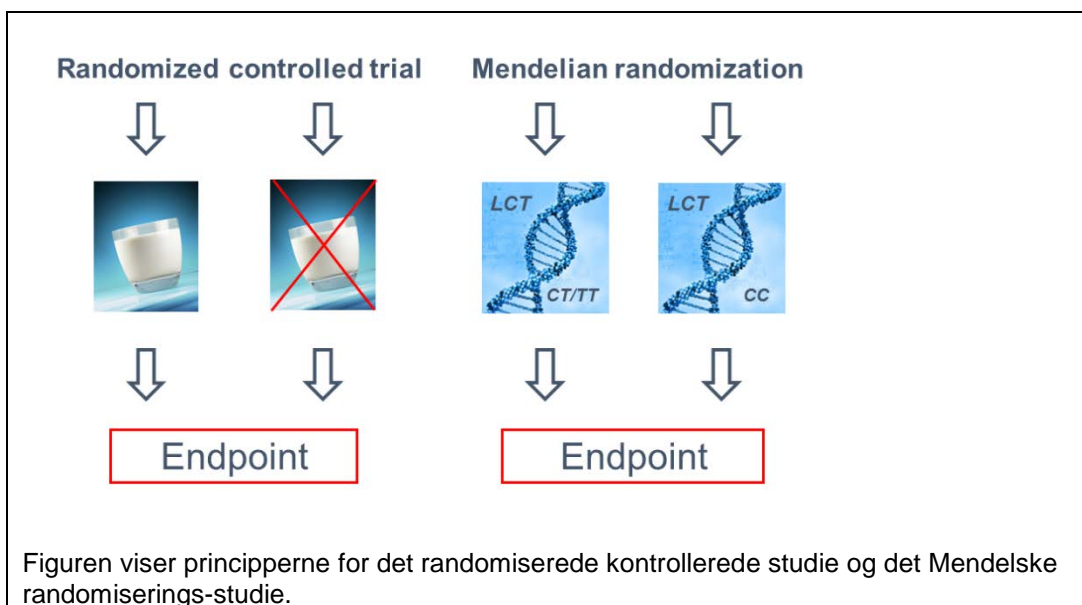
Projektstart: 01.09.2012

Projektafslutning: 31.08.2015

## 5. Projektresumé

Indtagelse af mælk er en nem måde at tilføje mange essentielle næringsstoffer til ens kost, men at fastslå effekten (hvis nogen) af mælk på risikoen for sygdomme såsom iskæmisk hjertesygdom, type 2 diabetes, kræft eller for at lide en for tidlig død er vanskelig. Resultater fra store prospektive kohortestudier og meta-analyser heraf udgør den primære evidens, men giver ikke mulighed for at fastslå en årsagssammenhæng. Derudover mangler vi evidens fra store, langvarige, randomiserede, kontrollerede forsøg, men sådanne studier er tæt på umulige at gennemføre, da det er svært at få folk til at følge en bestemt kost-protokol i mange år. Dog kan resultater fra Mendelske randomiserings-studier bidrage til at vurdere en mulig årsagssammenhæng.

I Mendelske randomiserings-studier anvendes en genetisk variant, som proxy for den eksponering, man ønsker at undersøge effekten af. Den genetiske variant *LCT-13910 C/T* er associeret med nedregulering (CC)/opretholdelse (CT/TT) af laktase enzym aktivitet blandt personer med europæisk herkomst og påvirker voksnes evne til at fordøje laktosen i mælk. Den kan derfor bruges som proxy for mælkeindtag vores Mendelske randomiserings-studier.

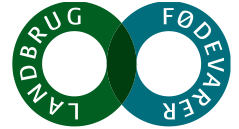


Vi undersøgte sammenhængen mellem mælkeindtag og risiko for hhv. iskæmisk hjertesygdom, type 2 diabetes, cancer og for tidlig død i prospektive kohortestudier af ca. 70.000 danskere fra den generelle befolkning.

Vi anvendte desuden den genetiske variant *LCT-13910 C/T* (rs4988235) som proxy/surrogat for mælkeindtag i Mendelske randomiserings-studier af ca. 90.000 danskere for indirekte at vurdere, hvorvidt der er en årsagssammenhæng mellem mælkeindtag og risiko for iskæmisk hjertesygdom, type 2 diabetes, cancer eller for tidlig død.

Vi fandt ingen association mellem mælkeindtag og risiko for hhv. iskæmisk hjertesygdom, type 2 diabetes, cancer og for tidlig død i vores observationsstudier.

Sammenhæng mellem den genetiske variant *LCT-13910 C/T* og mælkeindtag er bekræftet i flere studier af europæiske befolkninger, og vi fandt ligeledes et højere mælkeindtag blandt laktase persistente personer (TC og TT) end



blandt laktase non-persistente (CC) i vores udsnit af den danske generelle befolkning, en forskel svarende til ca. 2-3 glas mælk per uge.

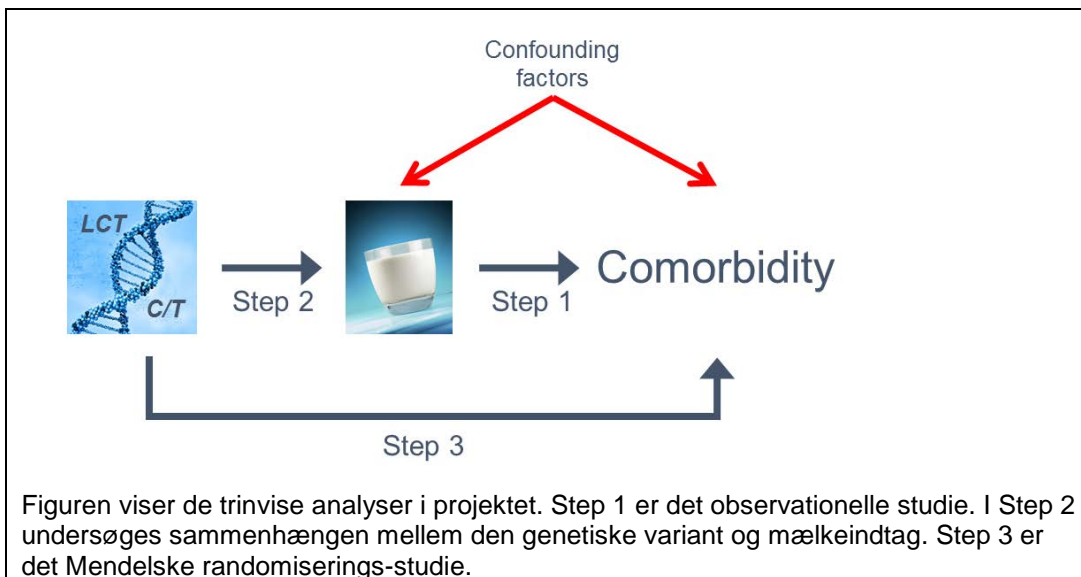
Dog fandt vi ingen sammenhæng mellem den genetiske variant *LCT-13910 C/T* og risiko for hhv. iskæmisk hjertesygdom, type 2 diabetes, cancer og for tidlig død.

Overordnet set finder vi ingen sammenhæng mellem mælkeindtag og risiko for hhv. iskæmisk hjertesygdom, type 2 diabetes, cancer og for tidlig død, hverken observationelt eller i Mendelske randomiseringsstudier.

## 6. Projektets formål

Ph.d.-projektet har til formål at undersøge sammenhængen mellem genetisk betinget mælkeindtag og risikoen for diabetes, kræft, hjertekarsygdom og for tidlig død (samlet kaldet comorbiditet).

Projektet omfatter både observationelle studier samt Mendelske randomiseringsstudier.



Figuren viser de trinvisse analyser i projektet. Step 1 er det observationelle studie. I Step 2 undersøges sammenhængen mellem den genetiske variant og mælkeindtag. Step 3 er det Mendelske randomiserings-studie.

Studiet skal undersøge effekten af *både* genetisk arv (lactase non-persistence (CC) og persistence (TC/TT), opdelt på 3 genetiske kombinationer) og mælkeindtag på risiko for comorbiditet. Mælkeindtag omfatter både ja/nej til mælk, mælke-mænge samt mælketype.

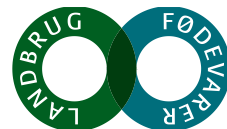
Hypotesen er, at genetisk laktose-intolerance og reduceret/intet indtag af mælk øger risikoen for comorbiditet.

.

## 7. Projektets delaktiviteter i hele projektperioden

Arbejdsopgaver i forbindelse med projektet fordeler sig således:

År 1 (1/9 2012 – 31/8 2013):



- Data-validering af Region Sjællands Befolkningsundersøgelse i Næstved
- Data analyse (del-projekt 1: mælk og hjertekarsygdom, samt opstart af del-projekt 2: mælk og diabetes)
- Deltagelse i videnskabelige kurser
- Udarbejdelse af artikel (mælk og hjertekarsygdom)
- Deltagelse i kongres (Dansk selskab for klinisk biokemi 2012),
- Vejledning af studerende
- Deltagelse i møder med forskningsgruppen samt i Journal Club på Herlev Hospital, Rigshospitalet og på Næstved Sygehus

#### År 2 (1/9 2013 – 31/8 2014):

- Data-validering af Region Sjællands Befolkningsundersøgelse i Næstved
- Data analyse
  - del-projekt 2: mælk og diabetes
  - opstart af del-projekt 3: mælk og cancer
- Deltagelse i videnskabelige kurser
- Udarbejdelse af artikel (mælk og diabetes)
- Deltagelse i kongres:
  - American Heart Association i Texas 16-20. november 2013; deltagelse med poster om mælkeindtag og risiko for hjertekarsygdom.
  - American Diabetes Association i San Francisco 13-17. juni 2014; deltagelse med poster om mælkeindtag og risiko for type I og II diabetes
- Vejledning/undervisning
- Deltagelse i møder med forskningsgruppen samt i Journal Club på Herlev Hospital og på Rigshospitalet

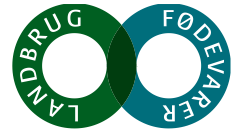
#### År 3 (1/9 2014 – 31/8 2015):

- Data analyse
  - del-projekt 3: mælk og cancer
  - delprojekt 4: mælk og mortalitet
- Udarbejdelse af artikel (mælk og cancer samt mælk og mortalitet)
- Deltagelse i international kongres
- Vejledning/undervisning
- Deltagelse i møder med forskningsgruppen samt i Journal Club på Herlev Hospital og på Rigshospitalet
- Skrive ph.d.-afhandling

## 8. Projektets resultater/faglige forløb i perioden

**Del 1** af ph.d.-projektet: mælk og risiko for iskæmisk hjertesygdom og myokardieinfarkt.

Vi finder ingen association mellem mælkeindtag og risiko for iskæmisk hjertesygdom eller myokardieinfarkt hverken i det observationelle eller det genetiske studiedesign.



Resultaterne blev præsenteret på American Heart Association kongres d. 16-20. november 2013 i Dallas, USA.

En artikel er udarbejdet og publiceret:

Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C.  
Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98 529 Danish adults.  
*Int J Epidemiol* 2015; 44:587-603.

**Del 2** af ph.d.-projektet: mælk og risiko for type II diabetes. Vi finder ingen konsistente associationer mellem mælkeindtag og type II diabetes i det observationelle studie. I det Mendeliske randomiserings-studie finder vi ingen association mellem den genetiske variant og risiko for type II diabetes.

Resultaterne blev præsenteret på The American Diabetes Association kongres i San Francisco d. 13-17. juni 2014.

En artikel er udarbejdet og publiceret:

Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Ellervik C.  
Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals.  
*Am J Clin Nutr* 2015; 102:487-496.

**Del 3** af ph.d.-projektet: mælkeindtag og risiko for cancer. Vi finder ingen sammenhæng mellem mælk og cancer i vores observationelle studie. I vores Mendeliske randomiserings-studie finder vi ingen association mellem *LCT*-genotyperne og cancer.

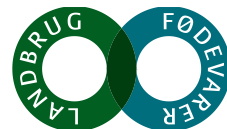
Der er skrevet et udkast til en artikel, som vi planlægger at submitte til the Journal of the National Cancer Institute(JNCI).

Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C.  
Lactase persistence, milk intake and risk of cancer - A Danish Mendelian randomization study  
(*un-submitted, Journal of the National Cancer Institute?*)

**Del 4** af ph.d.-projektet: mælkeindtag og risiko for tidlig død. Vi finder ingen sammenhæng mellem mælkeindtag og all-cause mortality. I det Mendeliske randomiserings-studie finder vi ingen association mellem *LCT*-genotyperne og all-cause mortality.

Artikel er under udarbejdelse. Der er endnu ikke truffet beslutning om, hvilket tidsskrift den bliver indsendt til.

Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Varbo A, Ellervik C.  
Lactase persistence, milk intake, and mortality: evidence from a Danish general population  
(*un-submitted, journal not decided*)



## 9. Afvigelser

### 9.1 Fagligt

### 9.2 Økonomisk

### 9.3 Tidsplan

Ingen afvigelser.

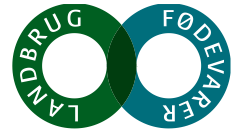
## 10. Planer for næste halvår

Projektet er afsluttet, men der arbejdes fortsat på at få publiceret de resterende 2 artikler om hhv. cancer og dødelighed.

## 11. Formidling og vidensdeling vedr. projektet

I forbindelse med ph.d.-projektet har følgende formidlingsaktiviteter været gennemført:

- 21/11-2012: Forskningspræsentation på Styregruppemøde, Mejeribrugets Forskningsfond (Introduktion af det overordnede ph.d.-projekt).
- 5/12-2013: Oplæg ved forskningsgruppemøde i Næstved (Mendelian Randomisering).
- 8/3-2013: Artikel til Mælkeritidende: "Beskytter mælk mod sygdom?", udgivet 8/3-2013.
- 21/3-2013: Oplæg ved temadag for klinisk biokemisk afdeling. (Milk intake as a causal risk factor for ischemic heart disease and myocardial infarction – a Mendelian randomization study).
- 8/4-2013: Forskningspræsentation på Rigshospitalet (Milk intake as a causal risk factor for ischemic heart disease and myocardial infarction – a Mendelian randomization study).
- 1-2/5-2013: Posterpræsentation ved kongres (Dansk Selskab for Klinisk Biokemi) (Milk intake as a causal risk factor for ischemic heart disease and myocardial infarction – a Mendelian randomization study).
- 16/5-2013: Poster til PhD-dag på Københavns Universitet ("Milk intake as a causal risk factor for ischemic heart disease and myocardial infarction – a Mendelian randomization study").
- 22/5-2013: Præsentation af resultater fra delprojekt 1 (mælk og hjertekarsygdom) til MFF-statusmøde.
- 6/9-2013: Poster i Forskningens Dag på Næstved Sygehus.
- 6/9-2013: Oplægsholder til Forskningens Dag på Næstved Sygehus. Præsentation af del-projekt 1 om mælk og hjertekarsygdom.
- 7/11-2013: Forskningspræsentation på Herlev Hospital: "Milk intake and risk of diabetes".



- 16-22/11-2013: Kongres i Texas, American Heart Association: Posterpræsentation af del-projekt 1 om mælkeindtag og risiko for iskæmisk hjertesygdom og myokardieinfarkt.
- 19/12-2013: Oplæg til Journal Club på Rigshospitalet.
- 13/2-2013: Forskningspræsentation på Herlev Hospital.
- 24/4-2014: Poster til Forskningens Dag 2014 på Nykøbing Falster Sygehus om resultater fra delprojekt 2 om mælkeindtag og risiko for type I og II diabetes.
- 22/5-2014: Deltagelse i PhD-dag på Københavns Universitet (Poster)
- 13-17/6-2014: American Diabetes Association i San Francisco (Poster); resultater fra delprojekt 2 om mælkeindtag og risiko for type I og II diabetes.
- 28/8-2014: Forskningspræsentation om mælkeindtag og cancer (del projekt 3 opstart) på Rigshospitalet.
- 28/8-2014: Oplæg til Journal Club på Rigshospitalet.
- Deltagelse i Forskningens Dag (Region Sjælland, Sygehus Syd) i september 2014 på Næstved Sygehuse med poster om resultater fra delprojekt 2 om mælkeindtag og risiko for type I og II diabetes.
- 15/1-2015: Forskningspræsentation om mælkeindtag og cancer (del projekt 3 resultater) på Herlev Hospital.
- 10/2-2015: Oplæg til Journal Club på Herlev Hospital.
- 22-25/3-2015: the European Atherosclerosis Society (konference) i Glasgow (Poster); resultater fra delprojekt 1 om mælkeindtag og risiko for iskæmisk hjertesygdom og myokardieinfarkt.
- Deltagelse i ph.d.-dag på Københavns Universitet 20. maj 2015 (Oral præsentation)

## 12. Nye kontakter

Ingen