

Warszawa 28.12.2019r

Dr hab. n. med. Grzegorz Oracz, prof. Instytutu
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz Danuty Domżał-Magrowskiej

Zatytułowanej: **„Ocena częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i nietolerancji laktozy oraz zespołu przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego.”**

Zespół Jelita Nadwrażliwego (Irritable bowel syndrome – IBS) należy do jednych z najczęstszych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego. Charakteryzuje się nawracającymi bólami brzucha związanymi z defekacją, zmianą rytmu wypróżnień lub ze zmianą konsystencji stolca. Uważa się, że IBS występuje u ok. 10-20% procent całej populacji, co oznacza, że w samej tylko Polsce chorych jest kilka milionów osób. Choć jest to choroba łagodna to poprzez nasilone dolegliwości, uniemożliwiające części pacjentów normalne funkcjonowanie, powoduje duże koszty socjoekonomiczne związane z nieobecnością chorych osób w pracy i wyłączeniem ich z normalnego życia. Jest to choroba o niejasnej etiologii. Aktualnie podkreśla się silny związek choroby z zaburzeniami mikrobioty jelitowej u chorych z IBS. U pacjentów z IBS potwierdzono istnienie jakościowych i ilościowych zaburzeń w składzie mikroflory jelitowej, czyli dysbiozy. Większość pacjentów z IBS wiąże swoje dolegliwości ze spożywaniem określonych posiłków. Składnikami pokarmowymi w największym stopniu wpływającymi na nasilenie dolegliwości są tłuszcze, oligo-, di- i monosacharydy, poliole oraz białka zbóż. Produkty zawierające FODMAP, w wyniku nasilonych procesów fermentacji jelitowej, prowadzą do nasilenia objawów IBS. U pacjentów z IBS istotnym problemem klinicznym jest też zwiększona częstość nietolerancji laktozy oraz zespół przerostu bakteryjnego (SIBO). Częstość występowania SIBO w populacji szacowana jest na 1- 40% , podczas, gdy w grupie pacjentów z IBS odsetek ten sięga nawet 78%. Ważnym zagadnieniem w kontekście wpływu diety na objawy IBS jest też nietolerancja laktozy. Pierwotny niedobór laktazy

typu dorosłych jest to najczęściej występujący rodzaj pierwotnego niedoboru enzymatycznego. U większości gatunków ssaków, w tym u ludzi następuje związane z wiekiem obniżenie aktywności laktazy. W Polsce częstość występowania hipolaktazji typu dorosłych występuje u około 1/3 populacji, podczas gdy w grupie chorych na IBS wynosi wg różnych autorów od 27 do nawet 72%. Zarówno w przypadku IBS, SIBO, jak i hipolaktazji typu dorosłych, mogą występować podobne objawy kliniczne.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska poświęcona jest ocenie częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i nietolerancji laktozy oraz zespołu przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego. Porusza istotny i co ważne powszechny problem zdrowotny, jak i socjoekonomiczny, jakim jest zespół jelita nadwrażliwego. Rozbieżności wyników uzyskiwanych przez autorów z różnych części świata dotyczące częstości występowania hipolaktazji oraz SIBO u pacjentów z IBS oraz wynikający z tego różny sposób postępowania klinicznego u tych chorych, skłoniły Doktorantkę do przeprowadzenia badania na grupie polskich pacjentów.

Rozprawa doktorska zbudowana jest w układzie typowym, zgodnie z wymaganiami stawianymi takiej pracy. Rozprawa doktorska obejmuje wraz z piśmiennictwem, streszczeniem, rycinami i tabelami 104 strony wydruku komputerowego. Należy podkreślić świetne edytorskie opracowanie pracy (język pracy zrozumiały, jasny, praktycznie bez literówek), które obejmuje również 14 rycin i 3 tabele. Układ pracy jest prawidłowy.

W obszernym wstępie Doktorantka szeroko opisała epidemiologię, etiopatogenezę oraz obraz kliniczny zespołu jelita nadwrażliwego, nietolerancji laktozy i zespołu rozrostu bakteryjnego. Szczegółowo omówiła też zasady diagnostyki w/w jednostek chorobowych. Rozdział ten wyczerpująco przedstawia informacje i najnowsze osiągnięcia w tej dziedzinie.

Następnie Doktorantka przejrzysto uzasadnia przyczynę podjęcia tematu i nakreśla cele swojego badania obejmujące:

1. Ocena częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i wtórnej u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego.
2. Ocena częstości występowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego u chorych z IBS.

3. Poszukiwanie zbieżności pomiędzy występowaniem niedoboru laktazy i zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego a objawami zgłaszanymi przez pacjentów.

Przedstawione powyżej zadania Doktor Domżał-Magrowska zrealizowała poprzez analizę wyników uzyskanych od 56 pacjentów z IBS rozpoznanym według Kryteriów Rzymskich III. Grupę kontrolną stanowiły 23 osoby zdrowe - ochotnicy dobrani pod względem wieku i płci. Wszyscy uczestnicy badania, zarówno chorzy z IBS, jak i zdrowi pacjenci z grupy kontrolnej, zostali poproszeni o wypełnienie ankiety dotyczącej objawów IBS oraz tolerancji produktów zawierających laktozę. U wszystkich badanych wykonano wodorowy test oddechowy (WTO). W grupie pacjentów z dodatnim wynikiem WTO, wskazującym na niedobór enzymu laktazy określono polimorfizm C/T -13910 oraz G/A -22018 w promotorze genu *LCT* kodującego laktazę.

Po analizie statystycznej wyników zostały one wyczerpująco przedstawione w osobnym rozdziale pracy. Liczne ryciny przejrzysto ilustrują wyniki pracy.

Na podstawie wyników WTO niedobór laktazy rozpoznano u 60,7% chorych z IBS i 43,5% pacjentów z grupy kontrolnej. U 39,3% chorych z IBS stwierdzono dodatkowo SIBO, natomiast w grupie kontrolnej u 30,4% osób. Różnice pomiędzy grupami badanymi nie były statystycznie istotne.

Analizując wyniki WTO w zależności od wieku pacjentów Doktorantka stwierdziła istotnie statystycznie częstsze występowanie SIBO u pacjentów z IBS powyżej 60. roku życia w porównaniu z grupą chorych ≤ 35 . roku życia (83% vs. 28%; $p < 0,05$).

Pierwotną hipolaktazję typu dorosłych, uwarunkowaną genetycznie potwierdzono u 78,9% pacjentów z dodatnimi wynikami WTO. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, odsetek pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem laktazy był podobny (79,3% vs. 77,8%).

Analizując wyniki genetycznych badań polimorfizmu w genie *LCT* w zależności od stopnia ciężkości niedoboru laktazy, wykrytego wodorowym testem oddechowym, Autorka stwierdziła, iż hipolaktazja typu dorosłych istotnie częściej występuje u pacjentów z niedoborem enzymu w stopniu ciężkim niż umiarkowanym i łagodnym.

Zarówno w grupie pacjentów z IBS i prawidłowym wynikiem WTO, jak i u pacjentów z IBS i niedoborem laktazy (w tym z SIBO), Doktorantka nie stwierdziła istotnych statystycznie różnic w częstości podawania objawów nietolerancji laktozy. Jednakże analizując częstość zgłaszania subiektywnych objawów nietolerancji laktozy wśród osób z prawidłowymi wynikami WTO Doktor Domżał-Magrowska wykazała, iż chorzy z IBS istotnie częściej podawali występowanie bólu brzucha, biegunek i wzdęć po spożyciu pokarmów zawierających laktozę w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$).

W dalszej części pracy Doktorantka przeprowadziła obszerną i dojrzałą dyskusję opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz kilkudziesięciu pozycjach piśmiennictwa krajowego i zagranicznego. Jest to bardzo dobrze opracowana część rozprawy. Doktorantka pokazuje doskonałą znajomość omawianej tematyki. Ponadto, umiejętnie interpretując wyniki, Autorka przedstawia ich interesujące i szerokie uzasadnienia.

Całość rozprawy zakończona jest właściwym sformułowaniem pięciu wniosków. Podkreślają one że u ponad połowy chorych z IBS wykrywa się niedobór laktazy, ale jego częstość nie różni się od wykrywanej u osób zdrowych. Z badania wynika, że u ponad trzech czwartych pacjentów z niedoborem laktazy, zarówno chorych z IBS, jak i osób zdrowych, hipolaktazja ma charakter pierwotny. Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego dotyczy zwłaszcza pacjentów z IBS po 60. roku życia. Co ciekawe pacjenci z IBS częściej zgłaszają objawy nietolerancji laktozy, niezależnie od wyniku WTO, w porównaniu z osobami zdrowymi. Autorka wnioskuje, że stwierdzenie w trakcie WTO ciężkiego niedoboru laktazy wskazuje na genetyczne podłoże hipolaktazji.

Załączone piśmiennictwo obejmuje 146 pozycji, przede wszystkim są to publikacje naukowe z ostatnich lat. Piśmiennictwo zostało wykorzystane w całej rozprawie w sposób wysoce racjonalny.

WNIOSKI:

Doktorantka w przedstawionej pracy prawidłowo sformułowała założenia, cel oraz należycie dobrała grupy badaną i kontrolną.

Wyniki zostały sumiennie zgromadzone, zilustrowane szeregiem rycin i tabel. Materiał został poddany analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych narzędzi statystycznych. Interpretacja wyników z dyskusją jest bardzo dobra, zakończona prawidłowymi wnioskami. Piśmiennictwo wybrano umiejętnie i wykorzystano następnie w obszernej dyskusji.

Znaczenie pracy:

Wyniki i wnioski pracy wskazują, że u ponad połowy chorych z IBS wykrywa się niedobór laktazy. Z badania wynika, że u ponad trzech czwartych pacjentów z IBS hipolaktazja ma charakter pierwotny, co może sugerować wpływ hipolaktazji na etiopatogenezę IBS. Jak podaje autorka pacjenci z IBS częściej zgłaszają objawy nietolerancji laktozy, niezależnie od wyniku WTO, w porównaniu z osobami zdrowymi. Z praktycznego punktu widzenia wyniki wskazują na potrzebę modyfikacji diety u pacjentów z IBS, ze szczególnym uwzględnieniem ograniczenia laktozy w diecie. U pacjentów z IBS wskazana wydaje się konsultacja dietetyczna ze szczegółowymi zaleceniami dietetycznymi. Kolejnym etapem obecnej pracy powinny być badania nad wykorzystaniem uzyskanych rezultatów w praktyce klinicznej, czyli ocena nasilenia objawów u pacjentów z IBS przed i po modyfikacji diety, ze szczególnym uwzględnieniem podaży laktozy w diecie.

Szczególnie należy zwrócić uwagę, że praca została wykonana w ośrodku o najwyższym doświadczeniu naukowym, pod okiem wybitnego nauczyciela jakim jest Pani Profesor Ewa Małecka-Panas.

Uwagi:

Z obowiązku recenzenta, nie umniejszając wartości pracy, pragnę zwrócić uwagę na poniższe elementy:

1. Brak jest streszczenia po angielsku.
2. Nazwy genów np. *LCT* piszemy kursywą.
3. W języku polskim zaparcie występuje tylko w liczbie pojedynczej. Pacjent z zaparciem stolca, a nie zaparciami stolca.
4. W rozdziale Materiały i Metody nie wspomniano w jakich latach przeprowadzono badanie? Jak długo trwało?

5. W rozdziale Materiały i Metody nie wspomniano do której grupy kwalifikowano chorych z pierwszym wynikiem nieprawidłowym WTO - $0' > 20\text{ppm}$. Z doświadczenia klinicznego wiem, że często otrzymujemy takie wyniki.

6. Moim zdaniem analizę genetyczną polimorfizmów w genie *LCT* powinno się wykonać u wszystkich pacjentów poddanych badaniu. Dopiero wówczas możemy mieć pewność, że znamy częstość polimorfizmów w grupie badanej i kontrolnej. Ekspresja mutacji genów nawet w najcięższych chorobach nigdy nie jest 100%.

7. We wstępie Autorka podaje, że „w nietolerancji laktozy w wyniku nasilonej biegunki osmotycznej może dojść do odwodnienia i dyselektrolitemii, a jeśli stan ten utrzymuje się długotrwale- do niedożywienia.” Opisywany przez Doktorantkę stan obserwujemy bardzo rzadko - jeżeli już to raczej w pierwotnej postaci noworodkowej, a nie typu dorosłych.

8. We wstępie Autorka podaje, że „zaleca się więc, aby pacjenci nawet ze stwierdzonym niedoborem laktazy, wypijali szklanek mleka do śniadania i kolacji w celu zapewnienia prawidłowej podaży witaminy D i wapnia.” Raczej zaleca się spożywanie jogurtów lub kefirów, ponieważ zawarte w nich bakterie rozkładają laktozę, bez ryzyka pojawienia się objawów klinicznych.

9. W podrozdziale Diagnostyka Autorka nie wspomina, że około 1/3 bakterii w jelitach produkuje obok wodoru – metan, dlatego często mamy objawy kliniczne nietolerancji laktozy lub SIBO przy prawidłowym wyniku WTO. Obecnie dostępne są, i to coraz szerzej, testy wodorowo-metanowe (np. QUINTRON), które badają zarówno wydalanie wodoru, jak i metanu, zdecydowanie przewyższając diagnostycznie możliwości WTO. Brak jest tej informacji w tekście. Jest to zresztą jedyna istotna uwaga do przedstawionej mi do recenzji pracy, a zarazem pytanie, dlaczego planując badanie nie wzięto pod uwagę testu wodorowo-metanowego jako podstawy diagnostyki zarówno SIBO jak i nietolerancji laktozy. Stąd mogą wynikać wątpliwości Doktorantki zarówno w Wynikach „Wydaje się więc, że subiektywne odczucia chorych w tym zakresie, w małym stopniu wskazują na rzeczywisty niedobór laktazy.” jak i w Dyskusji „pacjenci z IBS częściej zgłaszają objawy nietolerancji laktozy w porównaniu z osobami zdrowymi, pomimo braku istotnych różnic w obiektywnych badaniach WTO.” Być może prostą odpowiedzią na te wątpliwości jest przewaga w jelicie bakterii produkujących metan! W przyszłości można by rozważyć poszerzenie badania o testy wodorowo-metanowe

(np. QUINTRON) oraz ocenę aktywności laktazy w bioptacie z jelita cienkiego (dostępne są komercyjne testy do oceny zawartości laktazy w jelicie).

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Danuty Domżał-Magrowskiej zatytułowana: „Ocena częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i nietolerancji laktozy oraz zespołu przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego.” odpowiada warunkom określonym w ustawie z dnia 14.03.2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz.595) z późniejszymi zmianami. Wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Danuty Domżał-Magrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dobry, sumiennie opracowany merytorycznie warsztat metodologiczny oraz dojrzałość opracowania naukowego zapewnia szybkie opublikowanie wyników pracy. Tym samym też wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.



Prof. nadzw. dr hab. n. med.
Grzegorz Oracz
gastroenterolog, pediatra
6195179 _____

Dr hab. n. med. Grzegorz Oracz, prof. Instytutu
Warszawa, 28.12.2019r

