

Danuta Domżał- Magrowska

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

## Wstęp

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS- irritable bowel syndrome) to uciążliwa choroba, która mimo, iż nie powoduje groźnych dla życia powikłań i zwiększenia umieralności, znacznie obniża jakość życia pacjentów i utrudnia im pracę zawodową.

Do chwili obecnej nadal nie wyjaśniono ostatecznie patofizjologii IBS. Udowodniono już wpływ wielu czynników na rozwój IBS, jednakże wciąż dalecy jesteśmy od precyzyjnego wyjaśnienia dokładnych mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża tej choroby.

Ważnym zagadnieniem w kontekście patofizjologii IBS są nietolerancje pokarmowe, w tym nietolerancja laktozy. Dolegliwości te mogą nakładać się na objawy zespołu jelita nadwrażliwego lub prowadzić do błędnego rozpoznania IBS.

Nietolerancja laktozy najczęściej jest wynikiem pierwotnego niedoboru laktazy typu dorosłych (hipolaktazji dorosłych)- najczęściej występującego pierwotnego niedoboru enzymatycznego. Zarówno w przypadku zespołu jelita nadwrażliwego, jak i hipolaktazji typu dorosłych, mogą występować podobne objawy. Niezwykle ważne jest postawienie właściwej diagnozy, gdyż ukierunkowane leczenie (dieta eliminacyjna lub suplementacja enzymu laktazy) u pacjentów z hipolaktazją prowadzi do szybkiej poprawy klinicznej.

U podłoża pierwotnej hipolaktazji leżą głównie dwa polimorfizmy genu autosomalnego MCM6 (2q21), w regionie promotorowym genu laktazy (LCT): C/T- 13910 oraz G/A- 22018. Warianty TT oraz AA są dominujące i warunkują zachowanie aktywności laktazy na wysokim poziomie, także u osób dorosłych, natomiast wariant CC oraz GG odpowiada za wystąpienie hipolaktazji typu dorosłych; u heterozygot CT i AG aktywność laktazy wykazuje wartości pośrednie i jest zmienna.

Niedobór laktazy może mieć także charakter wtórny do innych chorób przewodu pokarmowego. Jedną z patologii powodujących objawy nietolerancji laktozy jest zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego- SIBO (small intestinal bacterial overgrowth).

Identyfikacja nietolerancji laktozy i niedoboru laktazy lub zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego umożliwia wdrożenie ukierunkowanego leczenia i co za tym idzie, łagodzenie części objawów towarzyszących IBS. Z kolei wykluczenie niedoboru laktazy zapobiega nieuzasadnionemu stosowaniu diety eliminacyjnej i rozwojowi niedoborów pokarmowych w tej grupie chorych.

Aktualnie złotym standardem w diagnostyce niedoboru laktazy oraz nietolerancji laktozy jest wodorowy test oddechowy (WTO).

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania hipolaktazji pierwotnej i wtórnej u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego oraz ocena częstości występowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego u chorych z IBS, a także poszukiwanie zbieżności pomiędzy występowaniem niedoboru laktazy i SIBO a objawami zgłaszanymi przez pacjentów.

#### Material i metody

Badaniem objęto 56 pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego 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) z wykorzystaniem 50g laktozy (rozpuszczonej w 200ml wody) przy użyciu urządzenia GastrolyzerGastro+®. W grupie pacjentów z dodatnim wynikiem testu wodorowego wskazującym na niedobór enzymu laktazy określono polimorfizm C/T -13910 oraz G/A -22018 w promotorze genu LCT kodującego laktazę.

#### Wyniki

Na podstawie wyników WTO z użyciem roztworu laktozy, 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, a w grupie kontrolnej u 30,4% osób. Różnice w podanych wartościach pomiędzy grupami badanymi nie były statystycznie istotne. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania niedoboru laktazy i SIBO w zależności od typu IBS.

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

Pierwotną hipolaktazję- typu dorosłych, uwarunkowaną genetycznie potwierdzono u 78,9% pacjentów z dodatnimi wynikami WTO ( $n=30$ ; 23- grupa badana, 7- grupa kontrolna). Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, odsetek pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem laktazy był podobny (79,3% vs. 77,8%). U ośmiu pacjentów z potwierdzonym niedoborem laktazy, w teście genetycznym stwierdzono heterozygotyczny układ warunkujący pośrednią aktywność laktazy. W grupie tej troje pacjentów wykazywało cechy SIBO, u pięciu chorych łagodny lub umiarkowany niedobór laktazy nie miał znaczenia klinicznego.

Analizując wyniki genetycznych badań polimorfizmu w genie LCT w zależności od stopnia ciężkości niedoboru laktazy, wykrytego wodorowym testem oddechowym, stwierdzono, iż hipolaktazja typu dorosłych istotnie częściej występuje u pacjentów z niedoborem enzymu w stopniu ciężkim niż umiarkowanym i łagodnym ( $p < 0,05$ ).

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

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziłam, że u pacjentów z IBS, niezależnie od podtypu choroby, nietolerancja laktozy jest istotnym problemem klinicznym.

U ponad połowy chorych z IBS wykrywa się niedobór laktazy, ale jego częstość nie różni się od wykrywanej u osób zdrowych.

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.

Pacjenci z IBS częściej zgłaszają objawy nietolerancji laktozy, niezależnie od wyniku WTO, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Stwierdzenie w trakcie WTO ciężkiego niedoboru laktazy wskazuje na genetyczne podłoże hipolaktazji.

Assessment of the incidence of primary hypolactasia, lactose intolerance and small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome.

## Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disease, that significantly reduces the quality of life.

The pathophysiology of IBS has still not been definitively clarified. The influence of many factors on the development of IBS has already been proven, however, we are still far from precisely explaining the exact pathophysiological mechanisms underlying this disease.

An important issue in the context of IBS pathophysiology are food intolerances, including lactose intolerance. These conditions may overlap the symptoms of irritable bowel syndrome or lead to an incorrect diagnosis of IBS.

Lactose intolerance is most often the result of primary adult lactase deficiency (adult hypolactasia) - the most common primary enzymatic deficiency. Both, IBS and adult type hypolactasia, may have similar symptoms. It is very important to provide the accurate diagnosis, because targeted treatment (elimination diet or lactase enzyme supplementation) in patients with hypolactasia, leads to rapid clinical improvement.

Primary hypolactasia is mainly caused by two polymorphisms of the MCM6 (2q21) autosomal gene in the lactase gene (LCT) promoter: C / T-13910 and G / A-22018. TT and AA variants are dominant and are responsible for high levels of lactase activity, also in adults, while the CC and GG variants are responsible for the occurrence of adult type hypolactasia; in heterozygotes CT and AG, lactase activity is intermediate and variable.

Lactase deficiency may also be secondary to other gastrointestinal diseases. One of the pathologies causing symptoms of lactose intolerance is small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

Identification of lactose intolerance and lactase deficiency or SIBO enables targeted treatment to be implemented and thus alleviates some of the symptoms associated with IBS. In turn, excluding lactase deficiency prevents unreasonable use of the elimination diet and the development of malnutrition in this group of patients.

Currently, the gold standard in the diagnosis of lactase deficiency and lactose intolerance is the hydrogen breath test (HBT).

## Aim of the study

The aim of the study was to assess the incidence of primary and secondary hypolactasia in patients with irritable bowel syndrome and to assess the incidence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. The correlation between the occurrence of lactase deficiency and SIBO and symptoms reported by patients was also analyzed.

## Material and methods

The study involved 56 patients with irritable bowel syndrome diagnosed according to Roman III Criteria. The control group consisted of 23 healthy people - volunteers selected according to age and sex.

All study participants, both IBS patients and healthy controls, were asked to complete a survey about IBS symptoms and tolerance of lactose-containing products. A hydrogen breath test (HBT) was performed on all subjects using 50g lactose (dissolved in 200ml water) using the GastrolyzerGastro +<sup>®</sup> device. Polymorphism C / T -13910 and G / A -22018 in the LCT gene promoter coding lactase was determined in a group of patients with a positive HBT result indicating a lactase enzyme deficiency.

## Results

Based on the HBT results using lactose solution, lactase deficiency was diagnosed in 60.7% of patients with IBS and 43.5% of patients in the control group. SIBO was additionally found in 39.3% of patients with IBS, and 30.4% in the control group. The differences in the given values between the study groups were not statistically significant. No statistically significant differences were observed between the incidence of lactase deficiency and SIBO depending on the type of IBS.

Analyzing the HBT result depending on the age of patients, SIBO was found to be significantly more common in patients with IBS over 60 years of age compared to the group of patients ≤35. years of age (83% vs. 28%;  $p < 0.05$ ).

Primary, adult-type hypolactasia was confirmed in 78.9% of patients with positive HBT results ( $n = 30$ ; 23 - study group, 7- control group). In both, the study and control group, the percentage of patients with genetically determined lactase deficiency was similar (79.3% vs. 77.8%). In eight patients with confirmed lactase deficiency, the genetic test showed heterozygosity for indirect lactase activity. In this group, three patients were diagnosed with SIBO, five patients had mild or moderate lactase deficiency without clinical symptoms.

Analyzing the results of genetic studies of polymorphism in the LCT gene depending on the severity of lactase deficiency detected by the hydrogen breath test, it was found that adult type hypolactasia is more often found in patients with severe than moderate and mild enzyme deficiency ( $p < 0.05$ ).

Both in the group of patients with IBS and normal HBT results, as well as in patients with IBS and lactase deficiency (including SIBO), there were no statistically significant differences in the frequency of lactose intolerance symptoms. However, analyzing the frequency of reporting subjective symptoms of lactose intolerance among people with normal HBT results, it was found that patients with IBS significantly more often reported the occurrence of abdominal pain, diarrhea and flatulence after eating lactose-containing foods compared to the control group ( $p < 0.05$ ).

## Conclusion

Based on the conducted research, I found that in patients with IBS, regardless of the type of disease, lactose intolerance is a significant clinical problem.

1. Lactase deficiency is detected in more than half of IBS patients, but its frequency does not differ from that detected in healthy individuals.
2. In more than three-quarters of patients with lactase deficiency, both IBS and healthy subjects, hypolactasia is primary.
3. The small intestinal bacterial overgrowth affects particularly often the patients with IBS after 60 years of age.

4. Patients with IBS are more likely to report symptoms of lactose intolerance, regardless of the HBT result, compared to healthy individuals.

5. The finding of severe lactase deficiency during the HBT indicates the genetic basis of hypolactasia.