

**Az irritábilis bél szindróma és laktóz intolerancia kapcsolata, valamint a
vékonybél bakteriális túlnövekedés szerepe: a diagnózistól a terápiáig.**

Ph.D tézisfüzet

2021



Dr. Varjú Péter

I. sz. Belgyógyászati Klinika és
Transzlációs Medicina Intézet
Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar

Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Pintér Erika Ph.D. D.Sc.

Ph.D. Program vezetője:

Prof. Dr. Hegyi Péter Ph.D. D.Sc.

Témavezető/mentor:

Dr. med. habil. Czimmer József Ph.D.

Pécs

BEVEZETÉS

Irritábilis bél szindróma

Az irritábilis bél szindróma (IBS) egy gyakori krónikus funkcionális emésztőrendszeri rendellenesség, melyet a Róma IV kritériumok alapján definiálhatunk. Székletürítéssel kapcsolatos hasi fájdalom jellemzi, amely a széklet gyakoriságának vagy konzisztenciájának megváltozásával jár (hasmenés, székrekedés vagy ezek kombinációja), organikus betegség nélkül, valamint a rutin szövettani vizsgálat bélnyálkahártya-rendellenességet nem igazolt. Az életminőség jelentős csökkenéséhez (pl. szociális izoláció, stigmatizáció), csökkent munkaképességhez, és megnövekedett egészségügyi-, valamint szociális kiadásokhoz vezethet. A betegség incidenciája a nyugati országokban magas, a felnőtt lakosság 10-20%-át érinti, a nők körében kétszer gyakoribb. A pontos patomechanizmusa ismeretlen, de a viscerális hiperszenzitivitás, a gasztrointesztinális motilitás, valamint a bél mikrobiom változásai, a megváltozott bél-agy tengely, az alacsony aktivitású emésztőrendszeri gyulladás és pszichológiai faktorok szerepet játszhatnak benne. A bizonytalan etiológia és kóréletteni mechanizmusok miatt csak kevés, nem-specifikus, multimodális kezelési lehetőség áll rendelkezésre (pl. hashajtók, székletfogók, görcsoldók, antidepresszánsok, diétás és pszichiátriai módszerek), melyekkel tüneti javulás érhető el, végleges gyógyulás azonban nem. Számos tanulmány kimutatta, hogy bizonyos ételek a legtöbb IBS-es beteg esetén a tünetek romlásához vezetnek a tünetek kialakulásának hátterében játszott kulcsszerepük miatt. A leggyakoribb ilyen ételek a laktóz (pl. tej, jégkrém, joghurt) vagy fruktóz tartalmú (pl. méz, datolya, narancs, cseresznye, alma, körte) élelmiszerek, a gázképződéshez vezető ételek (bab, borsó, brokkoli, káposzta), a gabona és gabonartalmú termékek, valamint az édesítőszer (szorbitol, mannitol, xylitol). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tüneteket provokáló élelmiszerek étrendből való kizárása ígéretes kezelési lehetőség lehet IBS-ben. Új terápiás lehetőség az alacsony FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) tartalmú diéta. A FODMAP-ok az IBS-es betegek tüneteit provokálhatják, ennek hátterében két fő mechanizmus áll. A 'vékonybél hipotézis' szerint a FODMAP-ok nem-felszívódó, ozmotikusan aktív molekulák (szénhidrátok), melyek növelik a vékonybélben az intraluminalis folyadékmennyiséget. Ez fokozott falfeszüléshez, ezen

keresztül pedig tünetképződéshez (pl. puffadás, diszkomfort), valamint a gyorsabb oro-coecalis tranzit miatt a vékonybél tápanyagfelszívásának zavarához vezet. A másik elmélet ('vastagbél hipotézis') szerint a FODMAP-ok felszívódás nélkül a vastagbélbe jutnak, ahol a bakteriális fermentáció révén képződő gázok okozta fokozott falfeszülés tüneteket (pl. flatulencia, puffadás, diszkomfort) okoz. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a FODMAP-ok étrendből való kizárása javíthatja az IBS tüneteit. Egyre nagyobb számú tanulmány mutatja ki az alacsony FODMAP tartalmú diéta kedvező hatását az IBS tüneteire. A széleskörű terápiás alkalmazhatóság miatt szükség volt egy metaanalízisre, amely ezen eredményeket alátámasztja és az alacsony FODMAP diéta hatékonyságát bizonyítja a hagyományos IBS diétával szemben.

Laktóz intolerancia

A laktóz intolerancia (LI) egy klinikai szindróma, amelyet a laktóz emésztésének zavara (laktóz maldigestio, LM) következtében, a laktóztartalmú ételek fogyasztását követő hasi panaszok jellemeznek. A primer LM leggyakoribb oka a felnőtt típusú hypolactasia. Szerzett organikus betegségek (pl. vékonybél bakteriális túlnövekedés [SIBO], coeliakia, gyulladós bélbetegségek [IBD], fertőző vékonybélgyulladás [enteritis]) a laktáz expresszió és a felszívó kapacitás csökkentésén keresztül szekunder laktóz malabszorpcióhoz vezethetnek. A kelet-európai lakosság megközelítően 47%-a érintett, nemek közötti eltérés nem tapasztalható. A LM prevalenciája az életkorral nő, azonban a LI-ra jellemző tünetek gyakorisága csökken az időskorban. Az elégtelen laktáz aktivitás következtében a laktóz a vastagbélbe jut, ahol a bakteriális erjedési folyamatok következtében gázok (H_2 , CO_2 , és CH_4), rövid szénláncú zsírsavak, és egyéb végtermékek keletkeznek belőle. A fokozott gázképződés falfeszüléshez és ezen keresztül különböző tünetekhez vezet, melyek közül a leggyakoribbak: a hasi fájdalom és diszkomfort, a puffadás, a flatulencia, és a hasmenés, csakúgy, mint IBS és SIBO esetén. A LM és LI diagnózisa a laktóz kilégzési teszteken (LBT), laktóz tolerancia teszten (LTT), genetikai vizsgálaton, és jejunális bioptátumban végzett laktáz aktivitás meghatározáson alapul, amelyek közül az első két módszer a legelterjedtebb. A legtöbb tanulmányban és centrumban jellemzően csak az első két módszer egyikét alkalmazzák, amely a fals diagnózisok (pl. SIBO következtében kialakuló szénhidrát malabszorpció fals pozitív LBT és LTT eredményeket okozhat) magasabb arányához vezethet. Ezen kívül egyes metanogén flórával (pl.

Methanobrevibacter smithii) rendelkező beteg esetén a baktérium a felszabaduló hidrogént metánná alakítja, mely LBT során fals negatív eredményhez vezet. Az IBS potenciális patogenetikus faktorai miatt az étel intoleranciák, mint például a LI, gyakoribbak ebben a betegségben, azonban a LM prevalenciája nem különbözik az egészséges lakossággal összehasonlítva. Több IBS-es betegnek vannak alacsonyabb laktóz dózis mellett panaszai és ezek súlyossága is nagyobb, ezen kívül sok IBS-es beteg LM-et igazoló objektív teszt nélkül is a laktózbevitelt teszi felelőssé a hasi tünetekért. Számos klinikai tanulmány vizsgálja az IBS, LM, és LI kapcsolatát, de jelen tudásunk szerint nem készült a témát feldolgozó metaanalízis.

Vékonybél bakteriális túlnövekedés

A SIBO egy olyan állapot, melyet a vékonybél fokozott, aerob és anaerob baktériumok általi kolonizációja jellemez. Normálisan milliliterenként (ml) kevesebb, mint 10^5 baktérium található a duodenumban és a jejunumban, az ileumban ez a szám a 10^8 / ml-t is elérheti. A SIBO prevalenciája tisztázatlan, függ a vizsgált populációtól és az alkalmazott diagnosztikus tesztől. Gyakoribb az időseknél a csökkent gyomornedv termelés és a hypomotilitást okozó gyógyszerek miatt. A nyálkahártya védekező mechanizmusát károsító betegségek hajlamosíthatnak SIBO-ra, ezek közül a bélmotilitási zavarok és a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás a leggyakoribbak. Egyéb etiológiai faktorok közé tartoznak a különböző eredetű motilitási zavarok (pl. diabetes mellitus, IBS, narkotikumok használata, intesztinális pseudo-obstrukció stb.), anatómiai eltérések (adhéziók, striktúrák, diverticulosis, stb.), immunológiai rendellenességek (pl. human immunodeficiencia vírus [HIV]), metabolikus és szisztémás betegségek (pl. cirrhosis). A SIBO nyálkahártya sérülést és megváltozott motilitást eredményez, ezeken keresztül pedig komplex (szénhidrátokat, zsírsavakat, fehérjéket, és vitaminokat érintő) malabszorpcióhoz, hasmenéshez, puffadáshoz, flatulenciához, és hasi diszkomforthoz vezet. A betegség diagnózisa szénhidrát kilégzési teszteken vagy jejunális aspirátumban a baktérium koncentráció meghatározásán alapulhat. Habár az utóbbi a diagnosis arany-standardja, invazivitása, rossz reprodukálhatósága, a lehetséges kontamináció és mozaikos betegség lokalizáció miatt széleskörűen nem elterjedt. A szénhidrát kilégzési tesztek egyszerűek, nem invazívak, viszonylag olcsók, ezért gyakran alkalmazott diagnosztikus módszernek számítanak. A betegség kezelése a kiváltó ok korrekcióján, antibiotikus terápián

és étrendi megoldásokon (pl. laktózmentes diéta, vitaminpótlás, tápanyaghiányok rendezése) alapul. A probiotikumok hatékonysága nem egyértelmű, és általánosságban nem javasoltak SIBO-ban.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Az IBS és a laktóz fogyasztással összefüggő betegségek bizonytalan kapcsolatára tekintettel szisztematikus irodalom keresést és metaanalízist végeztünk ebben a fontos témakörben, hogy meghatározzuk a:
 - a. LM,
 - b. objektív LI, és
 - c. szubjektív LI

prevalenciáját IBS-es betegekben, az egészséges populációhoz viszonyítva.

2. Célul tűztük ki, hogy:
 - a. meghatározzuk a LM és LI délnyugat magyarországi prevalenciáját (Baranya megye, a mohácsi körzetet kivéve, összesen 317.000-es populációval),
 - b. hogy kimutassuk, hogy az egyidejűleg végzett SIBO diagnosztika csökkenti az LBT és/vagy LTT során észlelt fals pozitív eredmények számát, és
 - c. hogy vizsgáljuk a kombinált diagnosztika (parallel végzett LBT és LTT) hatását a diagnosztikus pontosság javítására a standard LBT-vel összehasonlítva.

Egy retrospektív obszervációs vizsgálatot végeztünk ezen kérdések megválaszolására.

3. A harmadik célkitűzésünk egy metaanalízis megtervezése és elvégzése volt annak vizsgálatára, hogy az alacsony FODMAP tartalmú diéta nagyobb mértékben javítja-e a felnőtt IBS-es betegek panaszait a többi (standard), magas FODMAP tartalmú, irányelvek által javasolt diétával összevetve.

MÓDSZEREK

Módszerek az 1. pont célkitűzéseihez

Munkánkat a PRISMA 2009 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) irányelv útmutatásai alapján terveztük meg és vittük véghez.

Keresési stratégia

A szisztematikus irodalomkeresés a PICO (Participants, Intervention, Comparison, Outcome) formátumon alapult: P: azon alanyok, akik valamely LM vagy LI diagnosztikai eljárásban részt vettek; I: IBS-es betegek; C: egészséges kontroll alanyok; O: az LM és szubjektív/objektív LI prevalenciája. A keresés három nagy adatbázisban (PubMed, Embase, Cochrane Library), az alábbi keresőszavakkal történt: ‘(‘irritable bowel syndrome’ OR ‘IBS’) AND (‘lactose intolerance’ OR ‘lactose maldigestion’ OR ‘lactose malabsorption’)’.

Beválogatási kritériumok

Vizsgálatunkba minden, az IBS és a laktózbevitellel összefüggő tünetek, valamint maldigestio kapcsolatát az egészséges populációval összehasonlító tanulmányt beválogattunk. Rövid konferencia absztraktokat vagy azokat a cikkeket, ahol a teljes szöveg nem volt elérhető, kizártuk. Definíció szerint a felnőtt IBS-es betegeket a Római, illetve a régebben publikált cikkek esetén egy jól meghatározott, egyéb kritériumrendszer szerint kellett diagnosztizálni.

A bevont tanulmányok minőségellenőrzése

A bevont tanulmányok minőség és torzítás (bias) ellenőrzése az eset-kontroll tanulmányokra alkalmazott Newcastle-Ottawa Scale (NOS) segítségével történt.

Adatgyűjtés

A keresési és szűrési folyamat végén a releváns adatok kigyűjtését két szerző végezte egymástól függetlenül (JC és PV). Ezek az adatok az alábbiak voltak: a LM és LI (szubjektív és objektív) prevalenciája, mint a fő kimeneteli (outcome) paraméterek, első szerző, publikáció éve, származási ország, a tanulmány típusa, a vizsgált populáció fő jellemzői (koreloszlás, nemek és az IBS altípusok aránya, a vizsgálati csoportok nagysága), az IBS diagnosztikai kritériuma, az alkalmazott diagnosztikai módszerek, az alkalmazott laktóz mennyisége, és a diagnosztikus teszteknel használt határértékek.

Kimeneteli paraméterek

A LM, valamint a szubjektív és objektív LI prevalenciája voltak a fő kimeneteli paraméterek a tanulmányunkban. A LM különféle módszerekkel diagnosztizálható, ezek közül a nem-invazív és relatíve olcsó LBT és LTT a leggyakrabban alkalmazott eljárások. Duodenalis és jejunális biopsziás mintákon a laktáz aktivitás meghatározása a LM diagnosztika arany-standardja, ám a módszer invazivitása, magas költségei, és az enzim mozaikos expressziója miatt a fent említett két módszerhez képest ritkábban alkalmazzák. A laktáz aktivitás csökkenésére hajlamosító gének (C/T_13910, CC genotípussal; G/A_22018, GG genotípussal) genetikai vizsgálatának elérhetősége változó, relatíve költséges vizsgálatról van szó, és szenzitivitása függ a beteg genetikai származásától (régióként eltérő mutációkat nem veszi figyelembe). Objektív LI-nak azokat az alanyokat definiáltuk, akiknél a tesztek LM-t igazoltak és a teszt (laktóz terhelés) alatt vagy röviddel azután hasi tüneteik voltak. Azok az alanyokat, akik a diagnosztikus tesztek előtt a panaszukat a laktóztartalmú élelmiszerek fogyasztásának tulajdonították szubjektív LI-ként definiáltuk.

Statisztikai analízis

Poolozott esélyhányadosokat (OR) számoltunk 95% konfidencia intervallummal (CI). Az összes analízisnél random effects és fixed effects modelleket alkalmaztunk a DerSimonian-Laird becslés segítségével. A statisztikai heterogenitást az I^2 és a chi-négyzet tesztekkel elemeztük, ahol $p < 0.1$ jelezte a statisztikailag szignifikáns heterogenitást. A statisztikai elemzéseket a Comprehensive Meta-Analysis Software (CMA) segítségével végeztük. A metaanalízisek eredményét forest plot-ok segítségével ábrázoltuk. A publikációs torzítás ellenőrzése a funnel plot-ok vizuális elemzése és az Eggers teszt segítségével történt.

Módszerek a 2. pont célkitűzéseihöz

A STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) irányelv kulcspontjait követtük a tanulmány tervezésénél és publikálásánál. A centrumunkban (PTE-KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék) 2016 február 15. és 2017 február 14. között párhuzamosan LBT-n és LTT-n átesett felnőtt, panaszos betegek adatait elemeztük retrospektíven. A LBT-t és LTT-t 50 g laktózzal végeztük, a kilélegzett H_2 szinteket Micro H_2 eszközzel (Micro Medical Limited, P.O. Box 6. Rochester, Kent ME1 2AZ ENGLAND) mértük. A laktózterhelés előtt megmértük a kilélegzett levegőben a H_2 , és a vérben a glükóz

alap koncentrációját (0. perc). Ezt követően a betegek 250 ml vízben feloldva megitták az 50 g laktózt, majd 30 percenként H₂ és vércukorszinteket mértünk egy 3 órás (vércukor esetén kétórás) periódus alatt. A klinikai szituációtól és a beteg compliance-től függően, klinikailag bizonytalan (de nem minden) esetben laktulóz kilégzési tesztet is végeztünk 10 g laktulózzal a SIBO vagy lassú oro-coecalis tranzit kimutatására vagy kizárására. A H₂ szint szignifikáns, ≥ 20 ppm emelkedését és/vagy a vércukor kevesebb, mint 1.1 mmol/l emelkedését tekintettük diagnosztikusnak LM-re. A negatív LBT-vel és LTT eredménnyel bíró betegek a normálisan emésztik a laktózt. Azokat a LM betegeket, akiknek a laktózterhelés alatt tünetei jelentkeztek, LI-nak definiáltuk. SIBO-val azokat a betegeket diagnosztizáltuk, akiknél korai (≤ 90 perc), szignifikáns (≥ 20 ppm) H₂ emelkedést tapasztaltunk a laktóz és/vagy laktulóz kilégzési teszt során. A nem megfelelően előkészített betegeket (alap H₂ szint > 20 ppm), valamint akiknél gyors vagy lassú oro-coecalis tranzit (gastroparesis tünetei és negatív LBT pozitív LTT-vel vagy laktulóz kilégzési tesztnél 180 perc alatt nincs szignifikáns H₂ emelkedés) merült fel, kizártuk a vizsgálatból. Az alábbi adatokat gyűjtöttük ki és használtuk fel: a betegpopuláció általános jellemzői (életkor, nemek szerinti eloszlás, valamint ezek korrelációja a kimeneteli paraméterekkel), a diagnosztikai tesztek adatai (alap és maximum H₂ és glükóz szintek, a H₂ és glükóz koncentráció csúcsok ideje, a LM jelenléte vagy hiánya), a teszt alatt fellépő tünetek jelenléte vagy hiánya, és ezek típusa, valamint a LI és SIBO gyakorisága.

Statisztikai analízis

Az adatokat SPSS 25.0 szoftverrel elemeztük. A leíró statisztikához átlagokat, standard deviációt, minimum és maximum értékeket és relatív gyakoriságot számoltunk. Pearson korrelációt, Mann–Whitney tesztet, valamint 95%-os CI-al OR-t alkalmaztunk a többi analízishez. Kevesebb, mint 0.05-ös p értéket fogadtunk el statisztikailag szignifikánsnak.

Módszerek a 3. pont célkitűzéseihöz

Keresési stratégia

Tanulmányunkat a PRISMA 2009 irányelv útmutatásai alapján terveztük meg. Hipotézisünket a PICO formátumnak megfelelően állítottuk fel (P: IBS-es betegek; I: alacsony FODMAP tartalmú diéta; C: magas FODMAP tartalmú/standard IBS-es diéta; O: IBS tünete súlyossági

pontszám [IBS Symptom Severity Score, IBS-SSS]). Három nagy adatbázisban (PubMed, EMBASE, Cochrane Library) végeztünk szisztematikus irodalomkeresést az alábbi keresési szavakkal: ‘FODMAP AND irritable bowel syndrome’. Egy korábbi, a témában született metaanalízis (Marsh és mtsai.) keresési algoritmusát is felhasználtuk (‘FODMAP’ OR ‘FODMAPS’ OR ‘Fermentable poorly absorbed short-chain carbohydrates’ OR ‘Fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols’).

Beválogatási kritériumok

Randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT), nem-randomizált kontrollált vizsgálatokat, és nem-kontrollált prospektív tanulmányokat is bevontunk a metaanalízisünkbe. A retrospektív vizsgálatokat kizártuk. Definíció szerint a felnőtt, IBS-es betegeket a Római (II, III, IV) vagy NICE kritériumok alapján kellett diagnosztizálni. Olyan cikkek kerültek beválogatásra, melyek standard, validált kimeneteli paraméterként az IBS-SSS-t használták.

A beválogatott tanulmányok minőségellenőrzése

A RCT-k minőségellenőrzése a gyakran használt Jadad score alapján történt, a nem-randomizált, valamint a nem-kontrollált prospektív vizsgálatokat a MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) segítségével elemeztük.

Adatgyűjtés

A szűrési folyamat végén, a releváns adatok kigyűjtését két szerző egymástól függetlenül végezte. Ezek a következők: IBS-SSS mint a fő kimeneti paraméter, a vizsgálat típusa, a vizsgált populáció alapvető jellemzői (kor, nők aránya és az IBS altípusai), a követés hossza, az IBS diagnosztikus kritériumai és az alacsony FODMAP valamint a kontroll (magas FODMAP) csoportok mérete.

Kimeneteli paraméter

Irritable bowel syndrome symptom severity score (IBS-SSS)

Ez a pontszám az IBS súlyosság mérésére szolgál. Francis és munkatársai 1997-ben validálták. Öt kérdésből áll, melyek a hasi fájdalom súlyosságát, a hasi fájdalom gyakoriságát, a puffadást, a széklethabituussal kapcsolatos elégedetlenséget, valamint az életminőséget mérik egy 100 mm-es vizuális analóg skálán (VAS). A betegeknek minden fenti kérdést 0-tól százig tartó skálán

kell értékelniük, a skála terjedelme tehát 0-500 mm, ahol a magasabb pontszám súlyosabb tüneteket jelez. Ha a végső pontszám kevesebb, mint 175, akkor enyhe, ha 175-300, akkor közepes a betegség súlyossága. A 300 feletti pontszám súlyos betegséget jelöl.

Statisztikai elemzés

Az adatelemzést CMA (Version 3.0, Biostat Inc.) szoftverrel végeztük. A forest plotokon az átlagos különbségeket és 95%-os konfidencia intervallumokat számoltunk. A jelentős heterogenitás miatt (különböző klinikai módszerek, a populáció diverzitása stb.) a random effect modelt használtuk a DerSimonian és a Laird módszer szerint. A heterogenitást a Q teszttel (χ^2) és I^2 teszttel vizsgáltuk. A Q teszt esetén a szignifikancia határa $p < 0.1$. A forest plot analízisek esetén a 0.05-nél kisebb p érték jelölte a szignifikáns különbséget. A publikációs torzítás megítélése a funnel plotok megtekintése alapján történt.

EREDMÉNYEK

Az első célkitűzés eredményei

Keresési eredmények

Összesen 14 eset-kontroll tanulmány felelt meg a beválogatási kritériumoknak, és képezte az elemzés alapját. A szisztematikus irodalomkeresés a PRISMA 2009 irányelven alapult. Az irodalomkeresés során nem találtunk olyan cikket, mely a legfrissebb (Róma IV) kritériumokat alkalmazta volna.

Laktóz intolerancia

Az eredményeink azt mutatták, hogy a szubjektív LI gyakoribb IBS-ben az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. A betegek gyakrabban jelezték, hogy a hasi panaszaik a laktóztartalmú élelmiszerek fogyasztásával függenek össze (OR = 3.499; 95% CI: 1.622 – 7.551; $p = 0.001$). A vizsgált populáció heterogenitása szignifikáns volt ($I^2 = 86.774\%$; $p = 0.000$).

Szignifikánsan több LM-mel diagnosztizált IBS beteg számolt be hasi panaszokról a diagnosztikus teszt alatt, illetve rövidebb idővel utána a kontroll csoporthoz viszonyítva (OR = 2.521; 95% CI: 1.280 – 4.965; $p = 0.008$). Az eredményeinket a jelentős heterogenitás korlátozza ($I^2 = 74.866\%$; $p = 0.003$).

Laktóz maldigestio és irritábilis bél szindróma

A különböző tanulmányokban alkalmazott laktóz dózisok alapján három alcsoportot alkottunk: (1) 10 g-18 g; (2) 20-25 g; (3) 40-50 g. Összességében nem volt szignifikáns különbség az LM prevalenciájában az IBS és az egészséges kontroll csoportok között (OR = 1.122; 95% CI: 0.929 – 1.356; $p = 0.232$). Az I^2 teszt nem mutatott szignifikáns heterogenitást ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.479$). Sem az alcsoportok között ($p = 0.121$), sem a csoportokon belül nem találtunk szignifikáns különbségeket: (1) OR = 1.420, 95% CI: 0.873 – 2.309, $p = 0.158$ ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.810$); (2) OR = 0.926, 95% CI: 0.711 – 1.206, $p = 0.568$ ($I^2 = 11.037\%$; $p = 0.338$); (3) OR = 1.356, 95% CI: 0.977 – 1.882, $p = 0.068$ ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.651$). Az alcsoportokon belül nem volt szignifikáns heterogenitás.

Az alkalmazott diagnosztikus tesztek alapján három alcsoportot különböztettünk meg: (1) genetikai teszt; (2) LBT és (3) LTT. Nem volt szignifikáns különbség az LM prevalenciájában az IBS betegek és az egészséges kontrollok között (OR = 1.156; 95% CI: 0.985 – 1.356; $p = 0.077$), és a vizsgálatok homogének voltak ($I^2 = 0.548\%$; $p = 0.590$). Sem az alcsoportok között ($p = 0.548$), sem az alcsoportokon belül nem találtunk különbséget: (1) OR = 1.243, 95% CI: 0.922 – 1.677, $p = 0.154$ ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.664$); (2) OR = 1.159, 95% CI: 0.948 – 1.416, $p = 0.150$ ($I^2 = 4.977\%$; $p = 0.396$); (3) OR = 0.868, 95% CI: 0.492 – 1.533, $p = 0.626$ ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.561$). Az alcsoportokon belül nem volt szignifikáns heterogenitás.

A teszt típusa és az alkalmazott laktóz dózisa alapján három alcsoportot képeztünk: (1) 20-25 g LBT; (2) 40-50 g LBT; (3) 40-50 g LTT and (4) 10 g-18 g LBT. Az LM előfordulását illetően nem találtunk különbséget az IBS és a kontroll csoportok között (OR = 1.122; 95% CI: 0.929 – 1.356; $p = 0.232$). A tanulmányok homogének voltak ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.479$). Az LM gyakrabban fordult elő a 40-50 g laktózzal végzett LBT során az IBS-es betegekben (OR = 1.692; 95% CI: 1.134 – 2.527; $p = 0.010$; $I^2 = 0.000\%$; $p = 0.938$). Az alcsoportok között ($p = 0.051$) és a többi (1, 3, 4) alcsoporton belül nem volt szignifikáns különbség: (1) OR = 0.926, 95% CI: 0.711 – 1.206, $p = 0.568$ ($I^2 = 11.037\%$; $p = 0.338$); (3) OR = 0.868, 95% CI: 0.492 – 1.533, $p = 0.626$ ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.561$); (4) OR = 1.420, 95% CI: 0.873 – 2.309, $p = 0.158$ ($I^2 = 0.000\%$; $p = 0.479$). Az alcsoportokon belül nem volt szignifikáns heterogenitás.

A második célkitűzés eredményei

A fent említett időtartam alatt összesen 310 beteget vizsgáltunk meg. Közülük huszonnégyet nem megfelelő előkészítés miatt, huszonkettőt (a megfelelően előkészített betegek 7.6%-a) pedig lassú oro-coecalis tranzit miatt ki kellett zárunk a vizsgálatból, így összesen 264 beteg, 185 nő (F: 70.1%) és 79 férfi (M: 29.9%) maradt a statisztikai analízishez. Gyors oro-coecalis tranzitot egy betegnél sem észleltünk. A vizsgálati csoport átlagéletkora 40.3 év (F: 40.6 év, M: 39.5 év) volt. Az LBT és/vagy LTT eredményeket figyelembe véve a vizsgálati csoport 49.6%-ánál (131/264) diagnosztizáltunk LM-et (LBT és/vagy LTT pozitivitás), közülük 78-nak (78/131; 59.5%) lett tünete a laktóz elfogyasztását követően, így ők laktóz intoleránsnak minősültek (78/264; 29.5%). Kombinált pozitivitást (LBT+LTT) a betegek 30.7%-ánál (81/264) találtunk. Nem volt szignifikáns különbség a nők és férfiak közt a normál laktóz emésztés, LM, és LI tekintetében ($p > 0.05$). Nem volt korreláció az életkor és a normális laktóz emésztés ($p = 0.352$), LM ($p = 0.352$), és LI ($p = 0.098$) közt.

A laktóz kilégzési teszten alapuló laktóz maldigestio és intolerancia

Csak az LBT-t figyelembe véve, a teszten átesett betegek 39.8%-ánál (105/264) igazolódott LM, közülük 73-nak (69.5%) lettek tünetei a teszt alatt, tehát a vizsgálati csoport 27.7%-a (73/264) minősült laktóz intoleránsnak. A betegek többségénél (159/264; 60.2%) a LBT negatív eredményt adott, azonban közülük 13.8%-nak (22/159) lettek tünetei a laktóz elfogyasztását követően, ami azt jelenti, hogy a vizsgált populáció 8.3%-ának (22/264) voltak panaszai pozitív teszteredmény nélkül. Gyenge negatív korrelációt találtunk az életkor és az alap H_2 koncentráció között ($p = 0.009$; $r = -0.161$). Nem volt kapcsolat a nem, a kor, valamint az LBT pozitivitás között (nem: $p > 0.05$; életkor: $p = 0.792$).

A laktóz tolerancia teszten alapuló laktóz maldigestio és intolerancia

Csak az LTT-t figyelembe véve, a teszten átesett betegek 40.5%-ánál (107/264) igazolódott LM, közülük 65-nek (60.7%) lettek tünetei a teszt alatt, tehát a vizsgálati csoport 24.6%-a (65/264) minősült laktóz intoleránsnak. A betegek többségénél (157/264; 59.5%) a LTT negatív eredményt adott, azonban közülük 19.1%-nak (30/157) lettek tünetei a laktóz elfogyasztását követően, ami azt jelenti, hogy a vizsgált populáció 11.4%-ának (30/264) voltak panaszai pozitív teszteredmény nélkül. A férfiaknál szignifikánsan magasabb alap ($p < 0.001$) és maximum ($p = 0.015$) vércukor értékeket mértünk. Az életkor és glukózsintek között mérsékelten pozitív korrelációt találtunk (alap vércukor: $p < 0.001$; $r = 0.338$; maximum

vércukorszintek: $p < 0.001$; $r = 0.222$). Nem volt kapcsolat a nem, életkor, valamint a LTT pozitivitás között (nem: $p > 0.05$; életkor: $p = 0.378$).

Kombinált laktóz kilégzési- és tolerancia teszt pozitivitás

Kettős pozitivitást (LBT+LTT) a betegek 30.7%-ánál (81/264) találtunk, közülük 60-nak (60/81; 74%) lettek tünetei a teszt alatt, tehát a vizsgálati csoport 22.7%-a (60/264) minősült laktóz intoleránsnak a kombinált teszteredményeket tekintve. A betegek többségénél (183/264; 69.3%) egyik vagy mindkét teszt negatív eredményt adott, azonban közülük 19.1%-nak (35/183) lettek tünetei a laktóz elfogyasztását követően, ami azt jelenti, hogy a vizsgált populáció 13.3%-ának (35/264) voltak panaszai kettős pozitív teszteredmény nélkül.

Klinikai tünetek

A betegek 36%-ának (95/264) volt tünete a laktózterhelést követően, melyek közül a puffadás volt a leggyakoribb (60/264; 22.7%). Nem volt különbség a nők és férfiak között a tünetek gyakoriságának tekintetében ($p > 0.05$). Azok, akiknek hányingere/hányása volt szignifikánsan idősebbek voltak ($p = 0.014$), egyéb esetekben nem volt korreláció a kor és tünetek közt ($p = 0.204$). A normál laktózemésztésű betegek (az LBT és LTT is negatív) 12.8%-ának (17/133), valamint a LM-mel diagnosztizált betegek (legalább az egyik teszt pozitív) 59.5%-ának (78/131) volt panasza. A munkacsoportunk által készített legutóbbi metaanalízis alapján azt feltételezzük, hogy LM esetén az IBS-nek szerepe van a LI kialakulásában.

A vékonybél bakteriális túlnövekedés

Megközelítően a vizsgált betegpopuláció harmadának (92/264; 34.8%), a tünetes beteg 60%-ának (57/95) volt SIBO-ja a definíció alapján. Nem találtunk nemi különbséget a SIBO gyakoriságát illetően (F: 68/185, 36.8%; M: 24/79, 30.4%, $p > 0.05$), ezen kívül az életkorról sem találtunk korrelációt ($p = 0.848$). A SIBO-s betegeknél szignifikánsan magasabb maximum H_2 értékeket mértünk ($p < 0.001$) és a csúcskoncentrációt később érték el ($p < 0.001$), ezen kívül maximum vércukorszintjük alacsonyabb volt ($p < 0.001$), valamint az LTT pozitivitás szignifikánsan gyakoribb volt ennél a betegcsoportnál (OR = 5.833; 95% CI: 3.356–10.138). A SIBO-s betegek körében a tünetek gyakoribbak voltak a nem-SIBO-s betegekhez képest (OR = 5.743; 95% CI: 3.300–9.994), különösen a hasi diszkomfort (OR = 3.201; 95% CI: 1.196–8.565), a puffadás (OR = 4.798; 95% CI: 2.606–8.833), a hasmenés (OR = 6.443; 95% CI: 2.737–15.168), valamint az egyéb tünetek (OR = 5.825; 95% CI: 2.193–15.469). Az egyéb

tünetek a fokozott bélmotilitást, flatulenciát, bőföggést, teltségérzést, fejfájást, gyomorégést és sürgető székelési ingert foglalják magukba.

A kombinált LBT és LTT eredményeket referenciaként használva a LBT a betegek 90.9%-ánál (240/264) korrekt diagnózist adott a LM jelenlétét vagy hiányát illetően (30.7% valós pozitív: 81/264, 60.2% valós negatív: 159/264). Az esetek 9.1%-ánál (24/264) találtunk fals pozitív eredményt, azonban fals negatív eredmény nem volt. Ezek alapján a LBT szenzitivitása 100%, specificitása 86.9%, pozitív prediktív értéke 77.1%, negatív prediktív értéke pedig 100%. A valós pozitív esetek 76.5%-ánál (62/81), valamint a fals pozitív esetek 75%-ánál (18/24) találtunk SIBO-t.

A kombinált LBT és LTT eredményeket referenciaként használva a LTT a betegek 90.2%-ánál (238/264) korrekt diagnózist adott a LM jelenlétét vagy hiányát illetően (30.7% valós pozitív: 81/264, 59.5% valós negatív: 157/264). Az esetek 9.8%-ánál (26/264) találtunk fals pozitív eredményt, azonban fals negatív eredmény nem volt. Ezek alapján a LTT szenzitivitása 100%, specificitása 85.8%, pozitív prediktív értéke 75.7%, negatív prediktív értéke pedig 100%. A valós pozitív esetek 76.5%-ánál (62/81) találtunk SIBO-t, a fals pozitív esetek között azonban SIBO nem igazolódott (0/26; 0%).

A fenti eredmények alapján a párhuzamosan végzett LBT és LTT, és az eredmények gondos elemzése (pl. korai H₂ emelkedés, laktulóz kilégzési teszt eredménye) segítségével csökkenthető a (pl. SIBO okozta) fals eredmények gyakorisága.

A 3. célkitűzés eredményei

Keresési eredmények

Az irodalomkeresési és szűrési folyamatot követően tíz, IBS-SSS-t alkalmazó közlemény volt megfelelő a további statisztikai analízishez. Közülük hatot tudtunk elérni teljes formátumban, négyet csak rövid absztraktként vagy szupplementumként találtunk meg. A keresésünk idején nem tudtunk beválogatni olyan közleményt, mely a legfrissebb (Róma IV) IBS diagnosztikus kritériumokat alkalmazta volna.

Irritable bowel syndrome symptom severity score

Elsőként azt vizsgáltuk meg, hogy az alacsony FODMAP tartalmú diéta hatásos-e IBS-ben. Összehasonlítottuk a diéta előtti (pre-intervenció) és utáni (post-intervenció) IBS-SSS pontokat

a kontroll (négy publikáció) és alacsony FODMAP (nyolc publikáció) csoportok esetén. Mindkét csoportban szignifikáns IBS-SSS csökkenést találtunk (kontroll csoport: difference in means [DIM], post- mínusz pre-értékek: -59.816 [95% CI: -108.922 – -10.710], $p = 0.017$; alacsony FODMAP csoport: DIM: -105.339 [95% CI: -140.773 – -69.905]; $p = 0.000$). Ez azt jelenti, hogy mind a standard (magas FODMAP tartalmú), mind pedig az alacsony FODMAP tartalmú diéta hatékonyan javítja a tüneteket és az életminőséget IBS-ben. A forest plotok arra utalnak, hogy az alacsony FODMAP diéta hatékonyabb, de az átfedő CI-k miatt ezt nem tudtuk a fentiek alapján statisztikailag bizonyítani. A vizsgálatok közt szignifikáns volt a heterogenitás (kontroll csoport: $Q = 9.837$; $df = 3$; $p = 0.02$; $I^2 = 69.504\%$; alacsony FODMAP csoport: $Q = 26.321$; $df = 7$; $p < 0.001$; $I^2 = 73.405\%$).

A kontrollált vizsgálatok esetén összehasonlítottuk a kontroll és alacsony FODMAP csoportok pre-intervenciós és postintervenciós IBS-SSS értékeit (hat publikáció). Az eredmények azt mutatták, hogy nincs szignifikáns különbség a vizsgálati csoportok pre-értékei között (DIM: kontroll mínusz alacsony FODMAP csoport értékei: -8.675 (95% CI: -40.043 – +22.693); $p = 0.588$), de a diéta után mért IBS-SSS értékek esetén jelentős a különbség (DIM: +51.537 (95% CI: +18.891 – +84.183); $p = 0.002$). Ezek az eredmények megerősítik, hogy az alacsony FODMAP tartalmú diéta terápiás hatása jobb a standard diétás ajánlásokhoz képest IBS-ben. A fenti analízis esetén is szignifikáns heterogenitást találtunk (pre-IBS-SSS értékek: $Q = 21.242$; $df = 5$; $p = 0.001$; $I^2 = 76.462$; post-IBS-SSS értékek: $Q = 20.675$; $df = 5$; $p = 0.001$; $I^2 = 75.816$).

DISZKUSSZIÓ

Az irritábilis bél szindróma és a laktóz fogyasztással összefüggő betegségek kapcsolata (metaanalízis)

Egyre növekvő számú tanulmány mutatja ki, hogy a laktóztartalmú és egyéb ételekkel szembeni intolerancia gyakoribb IBS-es betegek körében, mint az egészséges populációban, de tudomásunk szerint egy metaanalízis sem vizsgálta még ezt az összefüggést. Mindössze két review (Borghini és mtsai., Bayless és mtsai.) foglalkozik az IBS és LI kapcsolatával. Ennek hátterében álló mechanizmus még ismeretlen, de a közös etiológiai faktorok, mint a pszichológiai (pl. szorongás) és gasztrointesztinális diszfunkciók (pl. viscerális

hiperszenzitivitás és megváltozott tranzitidő) szerepet játszhatnak benne. A viscerális hiperszenzitivitás a megváltozott bélflórával is kapcsolatban állhat. Az IBS-es betegek bélflórája általában redukált és diverzitása is kisebb az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Kimutatták, hogy potenciálisan patogén baktériumok (pl. Clostridium spp., Ruminococcus spp., Streptococcus spp., Enterobacteriaceae tagok) koncentrációja is magasabb az IBS-es betegekben. Egy mostanában publikált MRI-t (magnetic resonance imaging) felhasználó tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy inkább a viscerális túlérzékenység, mintsem a túlzott gáztermelés felelős IBS-ben a szénhidrát fogyasztással összefüggő panaszokért. A colonfal feszüléssel szembeni hiperszenzitivitása széklettranszplantációval egerekbe is átvihető, mely a mikrobiom szerepét támasztja alá, továbbá a bél mikrobiom számos neuroaktív vagy neuromodulátor metabolitot (pl. hisztamin, szerotonin, gamma-amino-vajsav, brain-derived neurotrophic factor stb.) termel, mely perifériás vagy centrális idegi szenzitizációhoz vezet.

Vizsgálatunk erősségeihez tartozik, hogy standardizált, jól definiált, kimeneteli paramétereket használtunk a laktóz fogyasztással kapcsolatos betegségek IBS-ben betöltött szerepének vizsgálatára, valamint elégséges számú tanulmányt találtunk egy részletes statisztikai elemzés véghezviteléhez. Csak teljes formátumban elérhető cikkeket vontunk be, ahol az IBS-es betegek mellett megfelelő kontroll csoportot is vizsgáltak. Metaanalízisünk elsőként szolgáltat bizonyítékot az IBS és LI kapcsolatáról, valamint korábbi vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a laktózmentes vagy csökkentett laktóz tartalmú diéta (alacsony FODMAP) javíthatja az IBS-es tüneteket, így csökkentve az egészségügyi és szociális költségeket.

Metaanalízisünknek több limitációját is meg kell említenünk. Munkánk a LM és a szubjektív/objektív LI gyakoriságára fókuszál, a részletes, egységes, kontrollált adatok hiánya miatt az egyes tünetek tekintetében nem tudtunk statisztikai elemzést végezni. A tüneti súlyosság egységes, konszenzuson alapuló, jól összehasonlítható mérésére lenne szükség a jövőben, pl. VAS segítségével. Hasonló okok miatt nem tudtuk elemezni a csökkentett laktózt tartalmazó étrend vagy a laktáz pótlás szerepét ebben a betegcsoportban. A jövőben egy network metaanalízis lenne alkalmas annak eldöntésére, hogy az előző kettő közül melyik jobb IBS-ben. Az adatok hiánya miatt nem tudtuk tisztázni azt sem, hogy melyik IBS alcsoporton

belül a leggyakoribb a LI, továbbá az IBS diagnosztikus kritériumai, valamint a LBT és LTT diagnosztikus küszöbértékei különböztek az egyes tanulmányokban, mely befolyásolhatta az eredményeket. Ezen nem-invazív tesztek szenzitivitása és specificitása relatíve magas, azonban a fals pozitív vagy negatív tesztek befolyásolhatták az eredményeinket. Figyelembe kell venni továbbá, hogy a hasonló laktáz aktivitás eltérő LBT eredményekhez vezethet egyes embereknél a bél mikrobiom különböző aktivitása és összetétele miatt, továbbá a laktáz aktivitás csökkenéséhez vezető allél nem mindig asszociált a LM-el. További nehézséget jelent a tünetekért felelős étel azonosítása. A szubjektív és objektív LI közti korreláció nő a bevitt laktóz mennyiségével. Végül fontos megemlíteni, hogy a szubjektív és objektív LI elemzésénél szignifikáns heterogenitást találtunk. Nem tudtunk LI esetén a különböző laktóz dózisokkal alcsoport analízist végezni, azonban ez befolyásolhatja a hasi panaszok gyakoriságát és súlyosságát és ezen keresztül az objektív LI prevalenciáját, ahogy ezt Yang és mtsai. is kimutatták.

A vékonybél bakteriális túlnövekedés és a laktóz intolerancia fals pozitív diagnóza (retrospektív obszervációs vizsgálat)

A LI egy relatíve gyakori probléma a fehér populációban, a kelet-európai felnőtt lakosság 47%-át érinti. Diagnózisára széles körben elterjedt, olcsó, nem-invazív diagnosztikai módszerek állnak rendelkezésre, amelyek a kilélegzett H₂ koncentráció (LBT) vagy vércukor (LTT) meghatározáson alapulnak. Ezen tesztek szenzitivitása és specificitása relatíve magas, de a bevitt laktóz mennyiségtől függenek (25 g LBT: 82% and 95%; 25 g LTT: 78% and 93%; 50 g LBT: 92% and 83%; 50 g LTT: 94% and 90%). Egyéb körülmények, mint a SIBO, antibiotikum szedés, tüdőbetegségek, nem megfelelő előkészítés, valamint a kóros gyomorürülés befolyásolhatják a diagnosztikus pontosságukat. A tesztek kombinálása és az eredmények gondos interpretálása csökkentheti a fals pozitív és negatív esetek számát, azonban a legtöbb tanulmányban külön-külön alkalmazzák őket az eddigi evidenciák hiányában.

A diagnosztika arany-standardja a laktáz aktivitás meghatározása a duodenalis és jejunalis nyálkahártya biopsziából, azonban a módszer invazivitása, magas költségei, és a nem egyenletes enzim expresszió miatt ritkábban alkalmazzák a fent említett tesztekhez képest. Azt

is figyelembe kell vennünk, hogy két hasonló laktáz aktivitású beteg LBT teszthez eltérhet egymástól az intesztinális mikrobiom különböző összetétele és aktivitása miatt.

Számos gén áll összefüggésben a laktáz aktivitás elvesztésével (C/T_13910 CC genotípussal; G/A_22018 GG genotípussal), de a genetikai tesztelés elérhetősége változó és a költségei relatíve magasak, továbbá a laktáz aktivitás elvesztésével asszociált allél nem mindig társul LM-mel. Egy Nagy és mtsai. által publikált magyar tanulmány az LBT alkalmazhatóságát vizsgálta a genetikai teszttel (C/T_13910) való összehasonlításon keresztül. A vizsgált populáció 37%-ának volt genetikailag csökkent a laktáz aktivitása, mely jól korrelált a pozitív LBT-vel tünetes gyermekek esetén. Tanulmányunkban mi is hasonló arányú LBT pozitivitást találtunk tünetes felnőttek esetén. Egy másik magyar retrospektív tanulmány (Buzás és mtsai.) szintén azt hangsúlyozta, hogy a genetikai teszt és a LBT pontossága egyaránt kielégítő.

Fontos megemlítenünk, hogy a vizsgálatunkba bevont betegpopuláció esetén a nők felülreprezentáltak (185 vs 79) voltak, azonban nem találtunk nem-függő különbségeket a LM, LI, LBT/LTT pozitivitás, tünetgyakoriság, és a SIBO prevalencia tekintetében, mely megerősíti az irodalmi adatokat LI esetén. Az irodalmi adatokkal ellentétben nem találtunk összefüggést az életkor és a fenti kimeneteli paraméterek közt.

Az eredményeink korrekt interpretációjához néhány limitációt is figyelembe kell vennünk, melyek a vizsgálatok kimenetelét befolyásolhatták. Elsőként meg kell említenünk, hogy eredményeink egy centrum orvosi adatbázisának retrospektív feldolgozásából származnak, valamint csak egy év adatai kerültek feldolgozásra, ezért a beválogatott betegek száma relatíve kicsi. A vizsgálatokhoz alkalmazott laktóz mennyisége befolyásolhatja a LM és LI prevalenciáját, valamint a tünetek gyakoriságát. Mi relatíve nagy laktózmennyiséget alkalmaztunk és nem végeztünk vakosított vizsgálatot placebóval. Tanulmányunk retrospektív karaktere miatt nem tudtuk a betegeket követni egy antibiotikum terápia vagy alacsony laktóz tartalmú diéta után, hogy megerősítsük a SIBO vagy LI diagnózisát a tünetek javulása alapján. Csak a klinikailag bizonytalan esetekben végeztünk laktulóz kilégzési tesztet, ezért a LI és SIBO diagnózisa és prevalenciája nem teljesen pontos. Csak azok a betegek kaptak fertőtlenítő szájöblögetőt, akiknek magas volt a kezdeti kilégzési H₂ koncentráció. Egy másik szignifikáns

limitáció, hogy a vizsgálati csoportot a klinikánkra utalt tünetes páciensek képezték, mely potenciálisan szelektív torzításhoz („sampling bias”) vezethet. Meg kell említenünk továbbá, hogy nem mértünk metán koncentrációt a kilélegezett levegőben, hogy kiszűrjük a metán-termelő baktériumok által okozott hamisan negatív LBT eredményeket. Az irodalmi eredményeket figyelembe véve a fals negatív LBT-k (5-15%) oka főleg a metántermelés. Végül a betegek tünetei szubjektívek, mely pontatlan következtetésekhez vezethet. A betegek által közölt panaszok értelmezése különbözhet a klinikusok között, ezért standardizált tünet definíciókat kéne alkalmazni a hibák csökkentése érdekében. Az Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 alapján az eredményeink erőssége 3-as szintű.

Az alacsony FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) tartalmú diéta szerepe (metaanalízis)

Az irányelvek által javasolt standard IBS-es diéta (magas rosttartalmú, alacsony zsírtartalmú stb.) csak mérsékelten javítja a betegség tüneteit. Egyre nagyobb számú tanulmány mutatja az alacsony FODMAP tartalmú diéta jótékony hatásait az IBS tüneteire, számos közülük a standard diétához hasonlította ennek hatékonyságát, ezért szükségessé vált az irodalmi adatok szisztematikus elemzése ebben a témakörben. Marsh és mtsai. által készített metaanalízis feldolgozta az alacsony FODMAP tartalmú diéta felnőtt, valamint gyermek IBS-es és IBD-s betegek tüneteire és életminőségre gyakorolt előnyös hatását. Az irodalomkeresést 2015. március 24.-ig végezték. Mindössze négy cikkben vizsgálták a komplex IBS-SSS-t és nem derült ki az sem, hogy az alacsony FODMAP diéta szignifikánsan jobb-e a kontroll diétához viszonyítva. A munkacsoportunk által készített metaanalízis több (tíz) cikken alapul, valamint csak felnőtt IBS-es betegekre fókuszál. Egy korábbi, Khan és mtsai. által készített metaanalízis, valamint Rao és mtsai. által készített szisztematikus review szintén bizonyították ennek az új diétának a hatékonyságát a tünetek javításában és javasolták bázisterápiaként alkalmazását, de ők sem tudták egyértelműen kimondani, hogy jobb-e a standard IBS diétánál. Rao és mtsai. a magas rosttartalmú diéta hatásait is vizsgálták a krónikus székrekedésre és IBS-re. 2014 szeptemberéig végezték az irodalomkeresést, ezen kívül nem tudtak statisztikai elemzést végezni a heterogenitás és metodikai okok miatt. Legjobb tudásunk szerint az általunk készített

metaanalízis az első, mely összehasonlítja az alacsony FODMAP tartalmú ételek hatékonyságát a reguláris, irányelvek által javasolt IBS diétával.

A FODMAP-ok rosszul felszívódó szénhidrátok, melyek ozmotikus hatásuk révén növelik a béllumen víztartalmát, valamint a bélbaktériumok segítségével belőlük gázok képződnek. Ezen mechanizmusok (bélfali feszülés, ozmotikus hatás) révén a FODMAP-ok az IBS-es és számos, funkcionális gasztrointesztinális betegségben szenvedő beteg esetén tüneteket provokálnak.

Az adatok heterogenitása miatt a random effect modellt használtuk a DerSimonian és Laird módszer szerint. Ezt olyan nem vizsgált tényezőkkel (pl. ételintoleranciák, IBS-től eltérő funkcionális emésztőrendszeri betegségek) magyarázhatjuk, melyek IBS-hez hasonló tüneteket okoznak. Fontos lenne az alacsony FODMAP tartalmú diéta hatásait ezekben a csoportokban is vizsgálni, hogy jobban megértsük az egyes élelmiszerek tüneteket provokáló szerepét a funkcionális gasztrointesztinális betegségekben. Az alacsony FODMAP diéta IBS-SSS-re gyakorolt előnyös hatásai még a heterogenitás ellenére is szignifikánsak voltak, mely a diéta IBS tünetekre gyakorolt hatásának jelentőségét bizonyítják. A nagy heterogenitás publikációs torzítás lehetőségére utal.

Vizsgálatunk erőssége, hogy standardizált, komplex kimeneteli paramétert (IBS-SSS) használtunk a terápiás hatás mérésére. Elegendő közleményt találtunk, hogy egy pontos statisztikai analízist végezhesünk ezzel a fontos pontrendszerrel. Munkánkkal nem csak az alacsony FODMAP diéta hatékonyságát bizonyítottuk, hanem azt is kimutattuk, hogy ez az étrend jobb a standard IBS diétánál.

Tanulmányunknak több limitációja is van. Először is meg kell említenünk, hogy amellett, hogy a komplex IBS-SSS-re fókuszáltunk, a publikált adatok hiánya miatt nem végeztünk statisztikai analízist a pontrendszeren belüli egyes tünetek esetén, ezért nem világos, hogy az öt elem közül melyik játszik kulcsszerepet az IBS tüneteinek javulásában. Ennek fő oka az adatok és kontroll csoportok hiánya, valamint a tüneti súlyosság mérésének heterogenitása volt (pl. VAS és különböző beosztású Likert skálák). A tüneti súlyosság egységes, konszenzuson alapuló, jól összehasonlítható mérésére (pl. IBS-SSS) lenne szükség a jövőbeli tanulmányok esetén. Újabb limitáció, hogy nem csak teljes formátumban elérhető közleményeket, hanem négy rövid

szupplementumot is beválogattunk az elemzésbe, hogy növeljük a kontroll csoporton belüli adatmennyiséget. Az egyes IBS alcsoportokon belüli adatok hiánya miatt nem tisztázódott, hogy melyik alcsoporton belül a legkifejezettebb a tünetek javulása. Végül, a kontrollként alkalmazott standard IBS diéta nem egységes. Minden esetben szignifikánsan magasabb volt a FODMAP tartalma, azonban a tíz vizsgálatból csak kettő részletezte a pontos összetételét, a többi feltehetően IBS diétás irányelveket követett, ezért különbségek lehetnek köztük, melyek az eredményeket potenciálisan befolyásolhatták.

KÖVETKEZTETÉSEK

I. Metaanalízisünk az első, amely igazolta, hogy:

- a) a LM prevalenciája azonos, de az**
- b) objektív LI és a**
- c) szubjektív LI**

gyakoribbak IBS-ben az egészséges populációhoz képest. Ezen eredmények és az irodalmi adatok alapján **az IBS az LI egyik kiváltó faktora lehet a LM populációban.** További tanulmányok szükségesek ennek bizonyítására.

II. Eredményeink alapján megállapítható, hogy:

- a) a LI prevalenciája alacsonyabb délnyugat Magyarországon a kelet európaihoz hasonlítva (29.5% és 47%).** A provokációs tesztek során **az LM-mel diagnosztizált betegek 59.5%-ának voltak IBS-szerű panaszai (LI),** de az IBS szerepe ennek háttérében még ismeretlen. Egy, a teljes lakosságot magába foglaló prospektív elemzésre lenne szükség ebben a térségben.
- b) A SIBO relatíve gyakori volt a tünetes betegek körében (60%), amely jelentősen befolyásolhatja a LM diagnózisának csak H2 kilégzési teszten alapuló pontosságát.**
- c) Az LBT és LTT kombinálása a H2 laktóz- és laktulóz kilégzési teszt alternatívája lehet a fals pozitív eredmények (pl. SIBO miatt) kiszűrésében,** ennek validálásához prospektív tanulmányok szükségesek.

III. Metaanalízisünk igazolta, **hogy az alacsony FODMAP tartalmú diéta szignifikánsan javítja az IBS-es betegek tüneteit és életminőségét**, valamint az irodalmi adatok elemzése révén kimutattuk, hogy **ez az étrend hatékonyabb a standard IBS-ben javasolt diétánál**. Az alacsony FODMAP diéta azonban felvet bizonyos kérdéseket pl. a bél mikrobiom megváltozása, valamint dietetikus segítsége nélkül bizonyos tápanyagok elégtelen bevitele miatt. A diéta lehetséges előnyei (amennyiben hatékony) az orvosi kezeléssel összehasonlítva további vizsgálatot tesznek szükségessé. A lehetséges limitációkat figyelembe véve és metaanalízisünk eredménye alapján **az alacsony FODMAP diéta, dietetikus vezetésével, potenciálisan elsővonalbeli terápia lehet IBS-ben a hasi diszkomfort, hasi fájdalom, puffadás, és az életminőség javítására**. A publikált adatok hiánya miatt nem tudtuk tisztázni, hogy melyik IBS alcsoport profitál a legjobban ebből a diétából. Több RCT szükséges a jövőben e megválaszolatlan kérdések tisztázására.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

Első szerzős közlemények

Varjú, Péter, et al. "The role of small intestinal bacterial overgrowth and false positive diagnosis of lactose intolerance in southwest Hungary—A retrospective observational study." *PloS one* 15.5 (2020): e0230784. IF: 2,776 Q1

Varjú, Péter, et al. "Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis." *Neurogastroenterology & Motility* 31.5 (2019): e13527. IF: 3,803 D1

Varjú, Péter, et al. "Effectivity of the Nissen fundoplication and the influencing factors of the success. Results at the Medical Centre of Pécs depending on the indications and symptoms." *Orvosi hetilap* 159.25 (2018): 1013-1023. IF: 0,564 Q3

Varjú, Péter, et al. "Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies." *PLoS One* 12.8 (2017): e0182942. IF: 2,766 Q1

Összesített IF: 9.909

A tézis alapjául szolgáló közlemények

Varjú, Péter, et al. "The role of small intestinal bacterial overgrowth and false positive diagnosis of lactose intolerance in southwest Hungary—A retrospective observational study." *PloS one* 15.5 (2020): e0230784. IF: 2,776 Q1

Varjú, Péter, et al. "Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis." *Neurogastroenterology & Motility* 31.5 (2019): e13527. IF: 3,803 D1

Varjú, Péter, et al. "Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies." *PLoS One* 12.8 (2017): e0182942. IF: 2,766 Q1

Társszerzős közlemények

Bálint, Emese Réka, et al. "Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis." *Scientific reports* 10.1 (2020): 1-17. IF: 4,120 Q1

Hágendorn, Roland, et al. "Development of disturbance of consciousness is associated with increased severity in acute pancreatitis." *Pancreatology* (2020). IF: 3,24 Q1

Mosztbacher, Dóra, et al. "Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases." *Pancreatology* (2020). IF: 3,24 Q1

Tél, Bálint, et al. "Inflammatory Bowel Diseases Elevate the Risk of Developing Acute Pancreatitis: A Meta-analysis." *Pancreas* 49.9 (2020): 1174-1181. IF: 2,920 Q1

Halász, Adrienn, et al. "Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis." *Digestive and Liver Disease* 51.9 (2019): 1281-1286. IF: 3,570 Q2

Pécsi, Dániel, et al. "Transpancreatic sphincterotomy is effective and safe in expert hands on the short term." *Digestive diseases and sciences* (2019): 1-16. IF: 2,937 Q1

Párniczky, Andrea, et al. "Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations." *Pancreatology* 19.4 (2019): 488-499. IF: 3,24 Q1

Bajor, Judit, et al. "Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1* 02: A systematic review with meta-analysis." *PloS one* 14.2 (2019): e0212329. IF: 2,776 Q1

Farkas, Nelli, et al. "A multicenter, international cohort analysis of 1435 cases to support clinical trial design in acute pancreatitis." *Frontiers in physiology* 10 (2019): 1092. IF: 3,394 Q2

Lungulescu, Cristian Virgil, et al. "The effect of psychoeducation on anxiety in women undergoing their initial breast cancer screening mammography." *The Journal of nervous and mental disease* 206.12 (2018): 931-934. IF: 1,64 Q1

Németh, Balázs, et al. "Asymmetric dimethylarginine levels in preeclampsia–Systematic review and meta-analysis." *Placenta* 69 (2018): 57-63. IF: 2,773 Q1

Sarlos, Patricia, et al. "Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: a meta-analysis." *Journal of Crohn's and Colitis* 12.4 (2018): 489-498. IF: 7,827 Q1

Márta, Katalin, et al. "High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial." *BMJ open* 7.9 (2017): e015874. IF: 2,413 Q1

Mosztbacher, Dóra, et al. "Restoration of energy level in the early phase of acute pediatric pancreatitis." *World Journal of Gastroenterology* 23.6 (2017): 957. IF: 3,30 Q1

Huszár, Orsolya, et al. "Meta-analysis of the long term success rate of different interventions in benign biliary strictures." *PloS one* 12.1 (2017): e0169618. IF: 2,766 Q1

Calborean, Veronica, et al. "V. The Association Between Stress Level and Laboratory Parameters, Sex, Age and Stage Disease in Patients with Digestive and Bronchopulmonary Neoplasms." *Rev Chim (Bucharest)* 68 (2017): 3010-3014. IF: 1,412 Q3

Összesített IF: 51,568

Összesített IF az összes publikációt figyelembe véve: 61,477

Idézetek: 238 (ebből független idézet: 202)

Hirsch-index: 10