

## **22. SLADKORNA BOLEZEN IN EKSOKRINA INSUFICIENCA PANKREASA**

Miroslav Vujasinović

Del trebušne slinavke z eksokrinim izločanjem proizvaja sok, ki vsebuje encime, brez katerih razgradnja beljakovin, maščob in ogljikovih hidratov ne bi bila možna. Sok se izloča v dvanajstnik in se pomeša s hrano. Če pride do bistvenega zmanjšanja izločanja encimov, govorimo o eksokrini insuficienci pankreasa.

### **PRIPOROČILA**

1. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki tožijo za prebavnimi težavami, kot so bolečine v trebuhu, meteorizem, driske, navzeja, hujšanje in steatoreja, pomislimo na možnost eksokrine insuficiencie pankreasa. (B, II)
2. V diagnostiki eksokrine insuficiencie pankreasa uporabljamo določanje koncentracije fekalne elastaze-1 v enkratnem vzorcu blata s testom ELISA, pri čemer je normalna referenčna vrednost nad 200 µg/g. Vrednost fekalne elastaze-1 med 100 in 200 µg/g je pokazatelj blage do zmerne eksokrine insuficiencie pankreasa, vrednost fekalne elastaze-1 manj kot 100 µg/g težke oblike eksokrine insuficiencie pankreasa. (B, II)
3. Pri bolnikih z dokazano eksokrino insuficienco pankreasa uvedemo nadomestno encimsko zdravljenje. Osnovni cilji zdravljenja so:
  - redno odvajanje normalno formiranega blata (zmanjšanje driske in steatoreje),
  - izboljšanje prehranjenosti (povečanje telesne mase) in
  - izboljšanje kakovosti življenja bolnika.Uporabljamo zdravilo v obliki kapsule, ki je sestavljena iz lipaze, amilaze in proteaze. Začetni odmerek je 40 000 Ph.Eur.e med glavnimi obroki in 25 000 Ph.Eur.e med malicama s postopnim titriranjem v odvisnosti od klinične slike. Odmerke zdravila prilagajamo stopnji motenosti prebave in vsebnosti maščob v obroku. (A, I)
4. Pri bolnikih z dokazano eksokrino insuficienco pankreasa je treba opraviti oceno prehranskega stanja, pravočasno nadomeščati pomanjkljive snovi ter izključiti morebitne sočasne bolezni prebavil. (B, II)
5. Bolnika z eksokrino insuficienco pankreasa za nadaljnje zdravljenje preusmerimo h gastroenterologu. (E, I)

## UTEMELJITEV

V zadnjih desetletjih so bili objavljeni številni prispevki o eksokrini insuficienci pankreasa pri bolnikih s sladkorno boleznijo (1-15). Prebavne težave so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pogostejše v primerjavi s splošno populacijo. V epidemiološki raziskavi, v katero je bilo vključenih 15 000 odraslih bolnikov, so Bytzer in sodelavci poročali o povečani pojavnosti prebavnih težav pri bolnikih s slabo urejeno sladkorno boleznijo (16). V prvih raziskavah je bilo delovanje trebušne slinavke ocenjeno po injiciranju holecistokinin-pankreoimina in sekretina. Pojavnost eksokrine insuficience pankreasa je v teh raziskavah varirala od 5% do 56% (1, 3, 5-7, 11, 12, 14, 17, 18).

Večina raziskav je dokazala motnje v eksokrinem delovanju trebušne slinavke pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 na insulinski terapiji, nekatere pa tudi na bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki ne prejemajo insulinskega zdravljenja. V vseh raziskavah so ugotovili motnje eksokrinega delovanja trebušne slinavke, vendar se podatki razlikujejo od subklinične eksokrine insuficience pankreasa (motnje v izločanju brez kliničnih znakov bolezni) do klinično pomembne eksokrine insuficience pankreasa.

V zadnjih dvajsetih letih so neinvazivne metode postale »zlati standard« za ocenjevanje eksokrine insuficience pankreasa, kar je izboljšalo naše razumevanje eksokrinega delovanja trebušne slinavke. Najpogosteje uporabljena neinvazivna metoda je bilo določanje koncentracije fekalne elastaze-1. V primerjalni raziskavi, v kateri so uporabljali direktne funkcijske teste kot referenčne, so ugotovili 100% občutljivost fekalne elastaze-1 za hudo in zmerno obliko eksokrine insuficience pankreasa ter 63% občutljivost za blago obliko eksokrine insuficience pankreasa; specifičnost je bila 93%. Raziskave so prav tako pokazale višjo občutljivost in specifičnost fekalne elastaze-1 v primerjavi z ostalimi neinvazivnimi metodami, kot je fekalni himotripsin (19-25).

Že več kot sto let imamo možnost nadomestnega encimskega zdravljenja bolnikov z boleznimi trebušne slinavke. Osnovni cilji zdravljenja so: redno odvajanje normalno formiranega blata (zmanjšanje driske in steatoreje), izboljšanje prehranjenosti (povečanje telesne mase) in izboljšanje kakovosti življenja bolnika. Sodobni farmacevtski pripravki imajo veliko število majhnih delcev (delci, manjši od 1,6 mm, ki prehajajo pilorus hkrati s hrano), možnost boljšega razporejanja med hrano v želodcu, proti želodčni kislini odporno oblogo delcev ter hitro in popolno sproščanje v dvanajstniku (26). Na slovenskem trgu je trenutno dostopno zdravilo v obliki kapsule, ki je sestavljena iz lipaze, amilaze in proteaze, in sicer v odmerkih 10 000, 25 000 in 40 000 Ph.Eur.e. Posebnega pomena je količina lipaze v zdravilu. Začetni odmerek je 40 000 Ph.Eur.e med glavnimi obroki in 25 000 Ph.Eur.e med

malicama s postopnim titriranjem v odvisnosti od klinične slike. V primeru kliničnega neuspeha odmerke zdravila podvojimo ter dodamo zdravilo iz skupine zaviralcev protonske črpalke v standardnem odmerku. Odmerke zdravila prilagajamo stopnji motenosti prebave in glede na vsebnost maščob v obroku (zdravilo se zaužije med obrokom) s postopnim titriranjem. Pomembna sta pogovor z bolnikom in edukacija zaradi boljšega sodelovanja v procesu zdravljenja. Bolnikom svetujemo tudi alkoholno abstinenco in opustitev kajenja (27-38).

Pri bolnikih z dokazano eksokrino insuficienco pankreasa je treba opraviti oceno prehranskega stanja, pravočasno nadomeščati pomanjkljive snovi in izključiti sočasne bolezni prebavil (18, 39).

## LITERATURA

1. Nunes ACR, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carvalheiro M, Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2672-5.
2. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Tiechmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. *Pancreatology.* 2003; 3: 395-402.
3. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol.* 2001; 39: 823-30.
4. Frier BM, Saunders JHB, Wormsley KG, Bouchier IAD. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut.* 1976; 17: 685-91.
5. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Koop H, Talaulicar M, Willms B, et al. Exocrine pancreatic function in insulin dependent diabetes mellitus. *Digestion.* 1982; 25: 211-6.
6. Cavalot F, Bonomo K, Perna P, Bacillo E, Salacone P, Gallo M, et al. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual  $\beta$ -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes care.* 2004; 27: 2052-4.
7. Yilmaztepe A, Ulukaya E, Ersoy C, Yilmaz M, Tokullugil Ha. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16: 75-80.
8. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschner H, Zekorn T, Klor HU. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatology.* 2002; 2: 30-3.
9. Gröger G, Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 740-6.
10. el Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeidler A, Valenzuela JE. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci.* 1988; 6: 705-10.
11. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Ozcurumez M, Schnell-Kretschmer H, Maser E, Bretzel RG. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000; 37: 105-10.
12. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Klor HU. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 1688-92.

13. Creutzfeld W, Gleichman D, Otto J, Stockmann F, Maisonneuve P, Lankisch PG. Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. *Digestion*. 2005; 72: 71-5.
14. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 10: 1056-61.
15. Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, Radu A, Rotariu M, Nobecourt E, Boitard C. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29: 1047-54.
16. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1989-96.
17. Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1963; 59: 812-21.
18. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2013; 13: 343-6.
19. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996; 39: 580-6.
20. Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem*. 1989; 22: 85-9.
21. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996; 39: 580-6.
22. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8: 405-15.
23. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lemcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem*. 1996; 42: 222-6.
24. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J, Zekorn T, Klor HU. Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2002; 25: e6-e9.
25. Bilgin M, Bilgin S, Balci NC, Momtahan AJ, Bilgin Y, Klor HU, Rau WS. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography findings compared with fecal elastase 1 measurement for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2008; 36: 33-9.
26. Toulli J, Biankin AV, Oliver MR, Perace CB, Wilson JS, Wray NH. Australasian treatment guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Austral*. 2010; 193: 461-7.
27. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatology*. 2013; 13: 18-28.
28. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006; 33: 156-62.
29. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2276-86.
30. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*. 2010; 11: 158-62.
31. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme

supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 993-1000.

32. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut.* 2006; 55: 1056-7.

33. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, van der Merwe S, Watermeyer GA, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis *Afr Med J.* 2010; 100: 845-60.

34. J-Matthias Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency *United European Gastroenterology Journal.* 2013; 1: 79-83.

35. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010; 42 (Suppl 6): s381-s406.

36. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J gastroenterol.* 2013; 19: 7258-66.

37. Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, Pollack P. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON®) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas.* 2013; 42: 983-9.

38. Bruno MJ, Rauws EA, Hoek FJ, Tytgat GN. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci.* 1994; 39: 988-92.

39. Löhr JM. Exocrine pancreatic insufficiency. 2nd edition – Bremen: Uni-Med, 2010, 38-46.