

Pankreatická maldigesce

P. Frič

Souhrn

Pankreatická maldigesce je způsobena nedostatečnou sekrecí pankreatických enzymů, změnami pořadí trávicích procesů v horní části trávicí trubice a sníženou aktivitou pankreatických enzymů v tenkém střevě. K hlavním příčinám patří chronická pankreatitida, karcinom pankreatu, cystická fibróza, operace pankreatu a žaludku s významnou redukcí těchto orgánů a poruchy mikrovilózní zóny enterocytů. Hlavními příznaky maldigesce jsou průjemy, steatorea, periferní edémy, snížení sérového albuminu, cholesterolu a triacylglycerolů. Hlavní léčebnou metodou je substituční terapie pankreatinem. Nejvhodnější formou je použití minimikropelet, které se vyprazdňují ze žaludku společně s chymem a aktivní enzymy se uvolňují v duodenu v průběhu několika minut. Při terapii maldigesce je třeba sledovat také specifické markery nutričního stavu. Průměrná aktivita pankreatické lipázy aplikované během jednoho jídla je 25–75 000 jednotek. Mezi substituční dávkou lipázy a steatoreou není žádný lineární vztah. Dostatečná aktivita pankreatických enzymů je nezbytná nejen k úpravě maldigesce, ale také k přiměřené syntéze a sekreci některých gastrointestinálních hormonů.

Klíčová slova

pankreatická maldigesce – lipáza – substituční terapie – malnutrice

Summary

Pancreatic maldigestion. Pancreatic maldigestion is triggered by insufficient secretion of pancreatic enzymes, impaired sequence of digestive processes in the upper digestive tract and decreased activity of pancreatic enzymes within the small intestine. The main causes include chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis, pancreatic and gastric surgery, and impairment of the microvillous zone of enterocytes. Loose bowel movements, steatorhea, peripheral oedema, decreased values of serum albumin, cholesterol, and triacylglycerols are frequent findings. Administration of pancreatin is the main therapeutic modality. The most suitable approach is the use of minimicropellets. They leave the stomach simultaneously with the chyme and active enzymes are readily available in the duodenum. Specific markers of nutritional status should also be monitored when treating maldigestion. Pancreatic lipase activity replaced during one average meal amounts to 25–75,000 units. There is no simple linear relationship between the replacement dose of lipase and the degree of steatorhea. Sufficient activity of pancreatic enzymes in the duodenum is indispensable not only for the relief of maldigestion, but also to support adequate synthesis and secretion of some gastrointestinal hormones.

Keywords

pancreatic maldigestion – lipase – replacement therapy – malnutrition

ETIOLOGIE

Příčina pankreatické maldigesce je trojího druhu. Nejčastější příčinou je nedostatečná syntéza a sekrece pankreatických enzymů acinovými buňkami slinivky v důsledku jejich kvalitativního nebo kvantitativního deficitu. Tato příčina se uplatňuje při chronickém zánětu, rakovině, cystické fibróze a chirurgických výkonech (resekci a pankreasektomii). Další příčinou je porucha synchronizace trávicích procesů v horní části trávicí trubice. K tomu dochází při uvedených chirurgických výkonech na pankreatu, jakož i na žaludku (rozsáhlé resekce a totální gastrektomie). Tyto operace jsou spojeny s významnými zásahy do fyziologického průběhu reakcí trávicích enzymů a zpracování chymu v horní části trávicí trubice (tzv.

pankreatocibální asynchronie). Konečně mohou být příčinou pankreatické maldigesce změny mikrovilózní zóny enterocytů. Tato možnost je často opomíjena. Povrchové glykoproteiny enterocytů slouží jako receptory aktivovaných pankreatických enzymů. Tato vazba umožňuje jejich optimální prostorovou konfiguraci, která je předpokladem jejich maximální funkce. Poruchy nebo nedostupnost této vazby jsou příčinou pankreatické maldigesce při floridní celiakii (zejména u dětí) a při poškození enterocytů chemickými nebo fyzikálními vlivy.

Při chronické pankreatitidě (CHP) patří maldigesce k základním příznakům. Její projevy jsou pozdní: při CHP alkoholické v druhé dekádě od začátků symptomů, u idiopatické ještě později. Také u nebolestivé formy CHP jsou

maldigesce a úbytek tělesné hmotnosti hlavními příznaky.

PATOFYZIOLOGIE

Pankreatická maldigesce postihuje všechny základní živiny, liposolubilní vitaminy, vápník, kobalamin, antiaterogenní faktory (HD-lipoprotein C, apolipoprotein A1) a další indikátory nutričního stavu (prealbumin, feritin a vazebný protein retinolu). Hlavním patofyziologickým mechanismem je deficit pankreatických enzymů, které tvoří 85 % bílkovinné frakce pankreatického sekretu [1]. Funkční rezerva břišní slinivky je však schopna kompenzovat zánik až 90 % jejího parenchymu.

Klíčový význam pro vznik pankreatické maldigesce má pankreatická lipáza, jejíž úlohu v štěpení triacylglycerolů

s dlouhými mastnými kyselinami (s více než 12 atomy uhlíku) není schopen převzít žádný jiný enzym trávicího ústrojí. Deficit bikarbonátů při CHP je dalším patogenetickým faktorem: pH v lumen dvanáctníku klesá a při hodnotě nižší než 4,0 je lipáza ireverzibilně inaktivována [2,3]. Současně se snižuje rozpustnost žlučových kyselin a vážne tvorba micelárních komplexů. Lipáza ve střevním lumen je nejvíce ze všech pankreatických enzymů štěpena digestivními proteázami [4]. Dalším nepříznivým faktorem může být porucha tvorby micelárních komplexů způsobená změnami žlučových kyselin při syndromu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě v důsledku dlouhodobého podávání inhibitorů protonové pumpy [5]. Všechny tyto mechanismy mohou přispívat k maldigesti lipidů při afekcích pankreatu.

Pankreatická amyláza a proteázy mohou být v určitém rozsahu substituovány digestivními enzymy s podobnými nebo shodnými vlastnostmi. Štěpení oligosacharidů a polysacharidů přebírá amyláza slinných žláz a glukooamyláza tenkého střeva [6]. Podobně se podílejí žaludeční proteázy a střevní peptidázy na štěpení bílkovinných substrátů.

DIAGNOSTIKA

Základními příznaky pankreatické maldigestce jsou úbytek tělesné hmotnosti, průjem, steatorea a periferní edémy. Při laboratorním vyšetření je v popředí snížení celkové bílkoviny, albuminu, cholesterolu, triacylglycerolů a anémie různého stupně.

Funkční testy (chymotrypsin a elastáza 1 ve stolici) se provádějí bez stimulace zevní sekrece a v důsledku toho vykazují v jednotlivých publikacích značné rozptyly v citlivosti a specifitě [7–9]. Pouze radionuklidový test s ¹³C-smíšeným triacylglycerolem (C18 a C8) používá potravinovou stimulaci (chléb a margarín). Jeho nevýhodou je finanční náročnost [10].

Diagnostika jednotlivých afekcí s pankreatickou maldigestí se opírá v současné době o zobrazovací metody,

zejména o endoskopickou retrográdní nebo magnetickorezonanční cholangiopankreatografii (ERCP, MRCP), endoskopickou ultrasonografií (EUS), počítačovou tomografií (CT) a její kombinaci s pozitronovou emisní tomografií (PET/CT). Funkční diagnostiku považuje většina pracovišť za okrajovou záležitost.

TERAPIE

Dietní režim

Denní příjem potravy se doporučuje rozdělit do 5–6 dávek objemově přiměřených a konzumovaných v pravidelných intervalech. Příklad příjem bílkovin má činit 0,8–1,0 g/kg tělesné hmotnosti. Doporučené tuky zahrnují olej, margarín a máslo. Jejich množství se řídí individuální tolerancí nemocného [11]. Dřívější omezování příjmu tuku na 20–25 % energetického příjmu se nepovažuje za vhodné, jelikož tuky jsou nejvýznamnějším energetickým substrátem: 38 kJ/g ve srovnání se 17 kJ/g glycidů a bílkovin. Snížení tuků v potravě zůstává oprávněným opatřením u nemocných se steatoreou a průjmy přetrvávajícími při substituční terapii. Při nízkém denním energetickém příjmu je vhodné zvýšit glycidy na 60–70 % jeho celkové denní hodnoty. Tuků o střední délce řetězce (MCT, 8–12 atomů uhlíku) vyžadují jen v malé míře pankreatickou lipázu, neboť jsou štěpeny nespecifickou esterázou. Vzniklé mastné kyseliny nepodléhají v tenkém střevě reesterifikaci a jsou transportovány portálním oběhem do jater, v nichž se dále metabolizují. MCT jsou při chronické pankreatitidě tolerovány lépe než tuky s dlouhými mastnými kyselinami. Jejich použití přichází v úvahu – podobně jako snížení celového příjmu tuků – k částečné úhradě tuků (asi z jedné poloviny) u nemocných s přetrvávající steatoreou a průjmem. Jejich optimální absorpce při CHP však stejně vyžaduje přítomnost pankreatické lipázy. Množství vlákniny se doporučuje zachovat jako při normální smíšené stravě. Hrubá vláknina (květák, kapusta, kedluben, zelí, okurka) se

nedoporučuje, neboť některé její složky mohou vázat pankreatické enzymy.

Substituční terapie

Hlavním lékem exokrinní pankreatické nedostatečnosti je substituce pankreatickými enzymy. Základní součástí těchto preparátů je výtažek vepřového pankreatu (pankreatin) dále zpracovaný různými technologickými postupy. V současné době jsou všechny běžně používané preparáty kryty enterosolventní vrstvou obsahující jako hlavní složku metylcelulózu nebo akrylátovou pryskyřici, popř. kombinaci obou látek. Tato vrstva chrání pankreatin před účinkem kyseliny chlorovodíkové v žaludku a rychle se rozpouští v duodenu při hodnotách pH 5–6. Jednotlivé výrobky jsou ve formě tablet standardní velikosti, minitabliet o velikosti 2 mm nebo tzv. minimikropelet velikosti 1,0–1,2 mm. Minitablety a minimikropelety jsou uloženy v želatinové kapsli, která se rozpouští v žaludečním obsahu. Společně s natrávenou potravou se vyprazdňují ze žaludku pevné částice pouze do velikosti 1,4 ± 0,3 mm [12]. Větší částice se vyprazdňují ze žaludku až v následující fázi lačnění (tzv. antrální mlýn). Minimikropelety se proto považují za optimální formu pro substituční terapii pankreatické maldigestce. Jejich digestivní potence je asi o čtvrtinu vyšší ve srovnání s tabletami většího rozměru [13]. Enzymy z minimikropelet se začínají uvolňovat krátce po vstupu do duodena a uvolňování pokračuje až do střední části jejunu, což umožňuje prodloužení doby štěpení potravinových substrátů a vyšší využití jejich energetického obsahu. U nemocných s pankreatickou maldigestí po resekci žaludku nebo totální gastrektomii se aplikují minimikropelety a minitablety po vynětí z želatinových kapslí vzhledem k změnám mísení chymu a trávicích sekretů.

Substituční terapie je indikována u nemocných s deficitem tělesné hmotnosti, sníženými hodnotami nutričních markerů a/nebo steatoreou. Minimální aktivita pankreatické lipázy pro asimila-

laci lipidů činí 40–60 j/1 ml tráveniny po celou dobu digestivní fáze [14]. Průměrná aktivita pankreatické lipázy aplikované během jednoho jídla (z průměrného počtu pěti denních dávek) se pohybuje mezi 25–75 000 jednotek. Přitom je třeba zvláště zdůraznit, že mezi substituční dávkou lipázy a steatoreou neexistuje lineární vztah. Snížení žaludeční sekrece aplikací antagonistů H₂ receptorů nebo inhibitorů protonové pumpy je vhodné, neboť zvýšení duodenálního pH usnadňuje včasnou rozpustnost enterosolventní vrstvy. Není však třeba usilovat o trvalou achlorhydrii, jelikož ta může přispívat k nevýhodným změnám střevního mikrobiomu a vzniku syndromu mikrobiálního přerůstání. Některé substituční preparáty obsahovaly v minulosti další složky (tzv. obohacovací látky), např. různé enzymy nebo žlučové kyseliny, ale vesměs se nestaly trvalou součástí substituční léčby. K zvýšení lipolytické aktivity se zkoušejí kombinace lipázy vepřové a mikrobiální (zdroj: *Pseudomonas glumae*), která zůstává aktivní i v kyselém prostředí při pH 3–4 [15].

Indikátory účinné substituční terapie jsou ústup průjmů, normalizace vzhledu stolice, vzestup tělesné hmotnosti, úprava biochemických a hematologických hodnot. Znovu je třeba upozornit na význam sledování nutričních markerů, neboť pouze klinická odpověď na substituci pankreatickými enzymy nedovoluje předpokládat úplný normální nutriční stav. Platí to zejména pro nemocné s CHP [16]. Málo se také zdůrazňuje skutečnost, že dostatečná koncentrace pankreatických enzymů v duodenu ovlivňuje tvorbu a sekreci některých gastrointestinálních hormonů, např. žaludečního inhibičního peptidu, cholecystokininu nebo pankreatického polypeptidu [17]. Tato skutečnost je významná pro další metabolické reakce trávicího ústrojí i mimo něj.

Při neúčinnosti substituční terapie je vhodné zvýšit dávku substitučního preparátu, rozdělit denní příjem potravy na více dávek (tj. více než pět) menšího objemu, snížit příjem tuků, aplikovat

léky k snížení sekrece kyseliny chlorovodíkové, zhodnotit compliance nemocného, revidovat původní diagnózu a vyloučit komplikující onemocnění. Osvědčuje se, když se pacient naučí upravovat si dávku substitučního preparátu podle skladby jídla. U alkoholické CHP je třeba opakovaně požadovat úplnou abstinenci.

Nežádoucí účinky pankreatinu jsou vzácné. Byla popsána alergie na vepřovou bílkovinu bezprostředně po zahájení terapie a zvýšení urátů v moči při vysokém dávkování. Závažná komplikace, tzv. fibrotizující kolonopatie, byla popsána pouze po aplikaci extrémních dávek pankreatinu u dětí s cystickou fibrózou [18,19]. Jako maximální dávka se doporučuje dávka lipázy 10 000 j/kg tělesné hmotnosti/den nebo 2 500 j/kg jedno jídlo [1].

ZÁVĚR

Pankreatická maldigesce je významnou součástí klinického obrazu závažných chorob břišní slinivky i některých jiných afekcí. Indikací substituční léčby jsou stejnou měrou klinické symptomy jako výsledky zobrazovacích metod. Současný útlum funkčních vyšetřovacích metod představuje významný nedostatek objektivního stanovení exokrinní funkce. Tato vyšetření mohou ovšem splnit svou úlohu pouze tehdy, budou-li prováděna za dostatečné sekreční stimulace žlázy. Výsledky funkčních vyšetření bez stimulace vykazují výrazný překryv hodnot za normálních i patologických stavů v důsledku velké funkční rezervy všech orgánů trávicího ústrojí.

Substituční terapie pankreatickými enzymy je hlavním léčebným prostředkem. Klíčovou úlohu v pankreatické substituci má pankreatická lipáza. Enterosolventní minimikropelety o velikosti 1,0–1,2 mm jsou v současnosti nejvhodnější aplikační formou. Mezi substituční dávkou pankreatických enzymů a steatoreou neexistuje žádný lineární vztah. Dostatečná koncentrace aktivních pankreatických enzymů v trávicí trubici neslouží jen k úpravě digestivních reakcí, ale je současně nutným

předpokladem pro syntézu a sekreci některých gastrointestinálních hormonů.

Účinnost substituční terapie se posuzuje při nedostupnosti metodicky správně prováděných metod funkčního vyšetření podle klinických symptomů a výsledků základních laboratorních metod. Úprava maldigesce však neznamená normální celkový nutriční stav nemocného. Za tím účelem je třeba sledovat souběžně specifické nutriční markery.

Literatura

1. Arendt T, Fölsch UR. Treatment of pancreatic exocrine dysfunction. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W et al (eds). *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Oxford: Blackwell 2002: 395–402.
2. Andersen JR, Bendtsen F, Ovesen L et al. Pancreatic insufficiency. Duodenal and jejunal pH, bile acid activity, and micellar lipid solubilization. *Int J Pancreatol* 1990; 6(4): 263–270.
3. Bovo P, Cataudella G, Di Francesco V et al. Intraluminal gastric pH in chronic pancreatitis. *Gut* 1995; 36(2): 294–298.
4. Layer P, Go VL, DiMaggio EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986; 251 (4 Pt 1): G475–G480.
5. Frič P. Význam gastrointestinálního ekosystému. *Postgrad med* 2009; 11: 658–661.
6. Layer P, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. *Gastroenterology* 1986; 91(1): 41–48.
7. Lankisch PG, Ehrhardt-Schmelzer S. Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl: ein indirekter Pankreasfunktionstest. *Dtsch Med Wschr* 1984; 109: 1527–1529.
8. Katschinski M, Schirra J, Bross A et al. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase 1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 15(2): 191–200.
9. Hamwi A, Veitl M, Maenner G et al. Pancreatic elastase 1 in stool: variations with one stool passage and individual changes from day to day. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(1): 32–35.
10. Kocna P. Dechové testy – moderní neinvazivní diagnostika. *Interní Med* 2006; 8(7–8): 336–341.
11. Bruno MJ. Treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. In: Lankisch PG, DiMaggio EP (eds). *Pancreatic Disease – State of the Art and Future Aspects of Research*. Berlin: Springer-Verlag 1998: 121–131.
12. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3-millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94(6): 1315–1325.

13. Kühnelt P, Mundlos S, Adler G. Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. *Z Gastroenterol* 1991; 29(9): 417–421.
14. Carriere F, Barrowman JA, Verger R et al. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993; 105(3): 876–888.
15. Di Magno EP. Exocrine pancreatic insufficiency: current and future treatment. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W et al (eds). *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Oxford: Blackwell 2002: 403–408.
16. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP* 2010; 11(2): 158–162.
17. Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility. *Digestion* 1993; 54 (Suppl 2): 15–20.
18. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D et al. High-dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1283–1289.
19. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343(8889): 85–86.

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
premysl.fric@uvn.cz