

Dobowa zmienność dawki enzymów trzustkowych u chorych na mukowiscydozę

Daily variability of pancreatic enzyme dose in cystic fibrosis patients

Jarostaw Walkowiak^{1,2}, Irmína Sptawska², Aleksandra Lisowska¹, Aleksandra Korzeniewska³, Iwona Stelmach³, Wojciech Cichy¹, Juliusz Przystawski⁴

¹ I Katedra Pediatrii, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

² Katedra Higieny Żywnienia Człowieka, Zakład Dietetyki, Akademia Rolnicza im. Augusta Cieszkowskiego, Poznań

³ III Katedra Pediatrii, Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁴ Katedra i Zakład Bromatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (1): 33–37

Słowa kluczowe: mukowiscydoza, suplementacja enzymatyczna, dostosowanie dawki.

Key words: cystic fibrosis, pancreatic enzyme supplementation, dosage adjustment.

Adres do korespondencji: prof. UM dr hab. Jarostaw Walkowiak, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33 60-72 Poznań, tel. +48 61 848 03 10, faks +48 61 848 33 62, e-mail: jarwalk@am.poznan.pl

Streszczenie

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki jest główną przyczyną zaburzeń trawienia i wchłaniania w mukowiscydozie (ang. CF – *cystic fibrosis*). Odpowiednio dobrana dawka enzymów trzustkowych może znacznie poprawić wchłanianie tłuszczów i przyczynić się do poprawy stanu odżywienia oraz stanu klinicznego chorych na CF.

Cel pracy: Próba oceny dostosowania dawki suplementacyjnej enzymów trzustkowych do podaży tłuszczów w diecie w poszczególnych posiłkach.

Materiał i metody: Badaniem objęto 50 chorych na CF w wieku od 9 miesięcy do 26 lat ($X\pm SD$: 11,6 \pm 6,0). U wszystkich dokonano zapisu całodziennych racji pokarmowych (porcje ważone) oraz dawki enzymów podanej do każdego posiłku w ciągu doby. Posługując się aplikacją przygotowaną w programie Microsoft Access 7.0, wyliczono podaż energii i tłuszczów w diecie.

Wyniki: Posiłkiem o najwyższej kaloryczności i zawartości tłuszczów był obiad. Istotne statystycznie różnice w spożyciu energii (wyrażonym jako odsetek podaży dobowej) odnotowano między obiadem a drugim śniadaniem, podwieczorkiem i kolacją ($p < 0,0001$ dla wszystkich). Największe różnice w odsetku spożycia energii w postaci tłuszczów zaobserwowano między drugim śniadaniem a obiadem i pierwszym śniadaniem ($p < 0,0001$ w obu wypadkach). Zaobserwowano także istotne statystycznie różnice w odniesieniu do całkowitej podaży enzymów oraz przypadającej na jednostkę masy między obiadem a drugim śniadaniem i podwieczorkiem ($p < 0,0001$ w obu wypadkach). Nieco odmienna była podaż enzymów w przeliczeniu na gram spożytego tłuszczu – naj-

Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency is the major cause for maldigestion in cystic fibrosis (CF). Proper pancreatic enzyme supplementation can meaningfully improve fat absorption and nutritional and clinical status of CF patients.

The aim of the study was to assess the adjustment of enzyme supplementation to fat intake in different meals.

Material and methods: Fifty CF patients aged 9 months to 26 years (Mean \pm SD: 11,6 \pm 6,0) were introduced in the study. The daily food allowances and enzyme supplementation in different meals were assessed for one day. Energy and fat intake was calculated by the use of MS Access 7,0 application.

Results: Dinner provided the highest energy and fat intake. Significant differences in energy intake (expressed as a part of daily intake) were documented between dinner and 2nd breakfast, tea-time and supper ($p < 0,0001$ for both). The biggest differences in energy intake as fat were observed between 2nd breakfast and dinner/1st breakfast ($p < 0,0001$ for both). Significant differences were also documented both for global enzyme dosage and dose expressed per kg of body weight (dinner vs. 2nd breakfast, tea-time; $p < 0,001$). The dosage of pancreatic enzymes expressed per g of ingested fat was slightly different (the highest values for dinner and 1st breakfast and the lowest for tea-time and 2nd breakfast).

Conclusions: Enzyme supplementation should be thoroughly monitored in cystic fibrosis patients.

większą odnotowano dla obiadu i pierwszego śniadania, a najmniejszą dla podwieczorku i drugiego śniadania.

Wnioski: Suplementacja enzymatyczna chorych na mukowiscydozę wymaga ścisłego monitorowania.

Wstęp

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki jest główną przyczyną zaburzeń trawienia i wchłaniania w mukowiscydozie (ang. CF – *cystic fibrosis*). U 85–90% chorych na CF manifestuje się klinicznie jako biegunka tłuszczowa. Podstawową zasadą jej leczenia jest suplementacja enzymatyczna z indywidualizacją zaleceń w zależności od zapotrzebowania chorego [1]. Ze względu na największe znaczenie kliniczne upośledzenia trawienia tłuszczów, dawkowanie preparatów enzymatycznych opiera się na wielkości podaży lipazy. Im więcej tłuszczów spożywanych jest w posiłku, tym większa musi być ordynowana dawka enzymów [2].

Zgodnie z zasadami podanymi w wytycznych towarzystw naukowych, o ostatecznej wielkości dawki decydują następujące kryteria kliniczne: ustąpienie lub brak wzdęć i bólów brzucha, zmniejszenie liczby stolców (mniej niż 3 na dobę), normalizacja stolców (bez oleistego wyglądu, uformowane, bez niestrawionych resztek pokarmowych), ustępowanie objawów ostuchowych wzmożonej perystaltyki jelit oraz tendencja do przyrostu masy i wysokości ciała [3]. Jednakże Baker i wsp. [4] nie zaobserwowali jakiegokolwiek korelacji między wielkością dawki suplementacyjnej enzymów trzustkowych a występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego i stanem odżywienia. Wskazuje to na potrzebę obiektywizacji oceny efektywności suplementacji enzymatycznej [5]. Odpowiednio dobrana dawka enzymów trzustkowych może znacznie poprawić wchłanianie tłuszczów i przyczynić się do poprawy stanu odżywienia oraz stanu klinicznego chorych na CF [6]. Dlatego niezwykle istotnym zagadnieniem związanym z podażą enzymów jest dostosowanie ich dawki do podaży makroskładników pokarmowych.

Cel pracy

W pracy podjęto próbę oceny dostosowania dawki suplementacyjnej enzymów trzustkowych do podaży tłuszczów w diecie w poszczególnych posiłkach.

Materiał i metody

Badaniami objęto 50 chorych na CF w wieku od 9 miesięcy do 26 lat ($X\pm SD$: 11,6 \pm 6,0). Diagnozę postawiono na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego i podwyższonego stężenia chlorków w pocie. Potwierdzenie rozpoznania uzyskano w badaniach molekularnych genu CFTR. Parametry rozwojowe badanych przedstawiono w tabeli I.

Kryteria włączenia do badań obejmowały:

- ciężką niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki,
- prowadzoną suplementację enzymatyczną,
- wiek powyżej 6 miesięcy.

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- współczynnik FEV₁<40% (zaawansowane zmiany płucne),
- żywienie pozajelitowe i żywienie przez zgłębnik lub gastrostomię (mające znaczenie dla sposobu podaży energii i enzymów),
- cukrzycę i inne współistniejące choroby wymagające modyfikacji diety,
- ostrą biegunkę w czasie badania lub w okresie poprzedzającym badanie (miesiąc),
- karmienie piersią.

W badaniach wykorzystano specjalnie opracowaną ankietę, którą otrzymali pacjenci i/lub ich opiekunowie. Posłużyła ona do zebrania danych dotyczących całodziennych racji pokarmowych (porcje ważone) oraz

Tabela I. Wzrost i masa ciała badanych

Table I. Body height and weight of studied subjects

	Wiek (lata) Age (years)	Wzrost (cm) Body height (cm)		Masa (kg) Body weight (kg)	
		centyl	wartości standaryzowane	centyl	wartości standaryzowane
		percentile	z-score	percentile	z-score
mediana (średnia) median (mean)	11,4 (11,6)	20,3 (18,1)	-0,83 (-0,91)	18,7 (17,4)	-0,89 (-0,94)
zakres range	0,8–25,9	<0,01–97,3	-4,15–1,92	0,13–93,4	-3,00–1,51

dawki enzymów podanej do każdego posiłku. Ocena sposobu żywienia została przeprowadzona w wybrany dzień tygodnia. Wielkość spożywanych porcji określona została gramaturowo. Z uwagi na specyfikę sposobu żywienia dzieci chorych na CF, analizę wyników badań ankietowych przeprowadzono z wykorzystaniem aplikacji przygotowanej w programie Microsoft Access 7.0, umożliwiającej pełną jej konfigurowalność oraz swobodny dostęp do żywieniowej bazy danych (określającej zawartość poszczególnych składników w produktach). W przeciwieństwie do większości programów żywieniowych, aplikacja ta ma charakter otwarty, tj. pozwala na wprowadzenie do niej nowych produktów pojawiających się na rynku (np. odżywki eliminacyjne lub wysokoenergetyczne). Postępując się powyższą aplikacją, wyliczono wartość energetyczną oraz zawartość tłuszczów w diecie.

Do porównania poszczególnych posiłków zastosowano test Kruskala-Wallisa z analizą *post hoc* [7]. Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy użyciu pakietu STATISTICA 6,0PL. Jeżeli w tekście nie ma dodatkowej informacji, wartości badanych cech wyrażone zostały jako $X\pm SD$. Za istotny statystycznie przyjęto poziom $p < 0,05$. Protokół prowadzonych badań został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki badań

Pierwsze śniadanie i obiad spożyli wszyscy badani, natomiast odpowiednio ośmioro (16%), siedmioro (14%) oraz dwoje (4%) pacjentów nie zjadło drugiego śniadania, podwieczorku i kolacji. Kaloryczność poszczególnych posiłków oraz spożycie tłuszczów pokarmowych przedstawio-

no w tabeli II. Posiłkiem o najwyższej kaloryczności oraz zawartości tłuszczów okazał się obiad, natomiast najniższą kaloryczność miało drugie śniadanie ($p < 0,00001$).

Procentowy udział energii oraz tłuszczów pokarmowych poszczególnych posiłków w dobowym spożyciu przedstawiono w tabeli III. Najbardziej energetyczny był obiad, natomiast najmniej energii dostarczyło drugie śniadanie. Istotnie statystycznie różnice w spożyciu energii (wyrażonym jako odsetek podaży dobowej) odnotowano pomiędzy obiadem a drugim śniadaniem, podwieczorkiem i kolacją ($p < 0,0001$ dla wszystkich). Największe różnice w odsetku spożycia energii uzyskanej z tłuszczów zaobserwowano między drugim śniadaniem a obiadem i pierwszym śniadaniem ($p < 0,0001$ w obu wypadkach).

Dawki j. FIP lipazy przypadające na poszczególne posiłki przedstawiono w tabeli IV. W odniesieniu do podaży globalnej oraz na jednostkę masy ciała odnotowano występowanie różnic istotnych statystycznie, przy czym największe zaobserwowano pomiędzy obiadem a drugim śniadaniem i podwieczorkiem ($p < 0,0001$ w obu wypadkach). Nieco odmienna była podaż enzymów w przeliczeniu na gram spożytego tłuszczu. W takim przeliczeniu, największą podaż enzymów odnotowano dla obiadu i pierwszego śniadania, a najmniejszą dla podwieczorku i drugiego śniadania.

Dyskusja

Podstawą leczenia zaburzeń trawienia i wchłaniania u chorych na mukowiscydozę jest – obok leczenia żywieniowego [8, 9] – właściwa substytucja enzymów trzustkowych [3, 10]. U każdego pacjenta dawkę enzymów należy dostosować indywidualnie, w zależności od objawów klinicznych i badań laboratoryj-

Tabela II. Podaż energii i tłuszczów w diecie
Table II. Energy and fat intake

	Podaż energii (kcal) Energy intake (kcal)		Podaż tłuszczów (g) Fat intake (g)	
	średnia±SD mean±SD	mediana median	średnia±SD mean±SD	mediana median
I śniadanie 1 st breakfast	549±272	536	26,2±20,0	21,6
II śniadanie 2 nd breakfast	312±282	266	12,0±16,2	7,4
obiad dinner	829±401	780	30,4±19,9	26,4
podwieczorek tea-time	509±445	442	20,5±26,6	9,5
kolacja supper	516±285	493	27,1±21,7	20,8
cały dzień whole day	2717±1086	2536	116,2±64,2	98,7

Tabela III. Rozkład spożycia energii i tłuszczów w całodziennych racjach pokarmowych (CRP)**Table III.** The distribution of energy and fat intake in daily food allowance

	Spożycie energii (%CRP) Energy intake (%RDA)		Spożycie tłuszczów (%CRP) FAT intake (%RDA)	
	średnia±SD mean±SD	mediana median	średnia±SD mean±SD	mediana median
I śniadanie 1 st breakfast	21,6±10,0	20,4	24,4±14,3	20,7
II śniadanie 2 nd breakfast	12,2±10,3	9,6	11,7±13,3	7,4
obiad dinner	30,7±11,6	29,9	26,4±13,2	23,6
podwieczorek tea-time	16,6±11,4	18,2	14,4±14,3	11,7
kolacja supper	18,9±8,8	18,4	23,0±13,4	21,1

CRP – całodzienna racja pokarmu.
RDA – recommended daily allowance.

Tabela IV. Podaż enzymów (j. FIP lipazy) w trakcie poszczególnych posiłków**Table IV.** Enzyme supplementation (IU FIP of lipase) with different meals

	Podaż enzymów Enzyme supply					
	całkowita total		kg m.c. kg body weight		g tłuszczu g of fat	
	średnia±SD mean±SD	mediana median	średnia±SD mean±SD	mediana median	średnia±SD mean±SD	mediana median
I śniadanie 1 st breakfast	28 340±19997	25 000	820±335	737	1355±898	1129
II śniadanie 2 nd breakfast	14 917±13856	10 000	479±391	393	3020±8899	882
obiad dinner	45 130±32136	33 500	1272±633	1181	2173±2744	1385
podwieczorek tea-time	16 953±15558	16 000	484±375	434	5526±25779	831
kolacja supper	29 583±20176	22 500	855±574	714	1988±3663	979
cały dzień whole day	129 380±88283	111 000	3 753±1723	3 357	1 255±1044	944

nych. Enzymy trzustkowe powinny być podawane do każdego posiłku i przekąski zawierającej tłuszcz. Należy przyjmować je w trakcie posiłku, najlepiej w dwóch porcjach, aby możliwie najlepiej mogły się wymieszać z treścią pokarmową w żołądku. Stapleton i wsp. [11] zalecają, aby brać enzymy w trakcie posiłku lub przed nim, gdyż enzymy stają się efektywne po 30 min od ich spożycia. Przeprowadzone badania wykazały, że podaż enzymów do spożywanych posiłków jest bardzo zróżnicowana (tab. IV).

Ze względu na znaczne różnice w wielkości wymaganej suplementacji enzymatycznej należy pamiętać o możliwości utrzymywania się u chorych na mukowiscydozę objawów złego wchłaniania pomimo stosowanego leczenia [1]. Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy [3] zaleca, aby dawkę enzymów zwiększać stopniowo, kontrolując objawy kliniczne, nie przekraczając 2500 j. FIP lipazy/kg m.c./posiłek i 10000 j. FIP lipazy/kg m.c./dobę w porcjach rozłożonych na wszystkie posiłki. W wybranych przypadkach można zwiększyć dawkę lipazy do 6 000 j. FIP lipa-

zy/kg m.c./posiłek, jednakże wyłącznie pod kontrolą, ze szczególnym zwróceniem uwagi na możliwość wystąpienia powikłania w postaci kolonopatii włókniejącej [1]. Stapleton i wsp. [11] zalecają z kolei, by dążyć do podawania jak najmniejszej dawki enzymów trzustkowych i utrzymania przy tym optymalnego stanu odżywienia. Dawka enzymów ma być efektywna i możliwie najmniejsza. Ich zdaniem, skuteczność terapii enzymatycznej można uzyskać, stosując 4 000–5 000 j. FIP lipazy/kg m.c. na dobę, co jest jednak uzależnione od spożycia tłuszczów w diecie. Interpretując dawkowanie preparatów enzymatycznych w przeprowadzonym badaniu, należy stwierdzić, że najwięcej enzymów pacjenci spożywali w trakcie obiadu, a najmniej podczas drugiego śniadania i podwieczorku. W zasadzie podaży enzymów pozostawała w zgodzie z kalorycznością poszczególnych posiłków. Odnotowano bardzo duże zróżnicowanie ich dawek w poszczególnych posiłkach. W krańcowych wypadkach stosunek wynosił 1:30. Jednocześnie w czterech posiłkach przekroczono bezpieczną dawkę 2500 j. FIP lipazy/kg m.c./posiłek, przy dobowym spożyciu poniżej 10000 j. FIP lipazy/kg m.c.

Bardzo istotnym zagadnieniem jest dostosowanie dawki suplementacyjnej enzymów trzustkowych do wielkości podaży tłuszczów [10]. Im ich więcej w posiłku, tym większa powinna być dawka enzymów. Przy niedostatecznej ich podaży może się pojawić biegunka, zaś przy zbyt dużej ich dawce – zaparcie. Dlatego też dawkowanie enzymów trzustkowych powinno się opierać na zawartości tłuszczu i/lub białka w każdym posiłku, przekąsce czy nawet płynach (np. mleko). Stapleton i wsp. [11] zalecają dla noworodków od 500 do 1000 j. FIP lipazy/g spożytych tłuszczów i 500 do 4000 j. FIP lipazy/g spożytych tłuszczów dla dzieci i dorosłych. Odnosząc te zalecenia do uzyskanych wyników, należy stwierdzić, że dawki enzymów były zróżnicowane i mieściły się w niższym zakresie zaleceń. Podaż enzymów w przeliczeniu na gram spożytego tłuszczu w posiłkach o większej energetyczności i zawartości tłuszczu była zazwyczaj wyższa niż w posiłkach mniejszych (tab. IV; mediany). Natomiast zróżnicowanie dawek było znacząco wyższe dla tych drugich (tab. IV; wartości średnie i odchylenia standardowe).

Ze względu na bardzo ważną rolę suplementacji enzymatycznej w mukowiscydozie, konieczna wydaje się kontynuacja badań obejmujących grupy chorych w innych regionach Polski, a docelowo wszystkich polskich pacjentów z mukowiscydozą. Przedstawione wyniki badań, ukazujące zróżnicowanie dawki przyjmowanych enzymów, wskazują na konieczność edukacji pacjentów i/lub ich rodziców oraz monitorowania suplementacji enzymatycznej. Jednym z celów edukacji żywieniowej powinno być uzyskanie zbliżonej podaży enzymów w przeliczeniu na gram tłuszczów dla wszystkich posiłków.

Wnioski

Suplementacja enzymatyczna u chorych na mukowiscydozę wymaga ścisłego monitorowania. Jednym z celów poradnictwa żywieniowego powinno być uzyskanie zbliżonej podaży enzymów w przeliczeniu na gram tłuszczów w wypadku wszystkich posiłków.

Piśmiennictwo

1. Cichy W. Leczenie mukowiscydozy preparatami enzymów trzustkowych: zasady i zagrożenia. *Mukowiscydoza* 1997; 9: 5-9.
2. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J i wsp. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 51-75.
3. Milanowski A, Pogorzelski A, Orlik T i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy. Karpacz – Warszawa, Maj – Październik 2002; Suplement do *Matio* 2002; 1-12.
4. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, i wsp. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146: 189-93.
5. Walkowiak J. Objective assessment of pancreatic function in all patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: 127-8.
6. Walkowiak J, Blask-Osipa A, Bugajewska A. Wybrane problemy suplementacji enzymatycznej u chorych na mukowiscydozę. *Acta Pneumol Allergol Pediatr* 2005; 9: 49-52.
7. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistic*. PWS Publishers, Boston Massachusetts, 1995; 1-584.
8. Stolarczyk A, Plewa L. Żywnienie dzieci z mukowiscydozą. *Mukowiscydoza* 1997; 12: 19-22.
9. Walkowiak J, Przysławski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Dietet* 2003; 16: 225-31.
10. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J i wsp. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 107-14.
11. Stapleton DR, Anthony H. Implementing the Australian pancreatic enzyme replacement therapy guidelines for cystic fibrosis. *Nutrition and Dietetics* 1999; 56: 91-6.