



CSK MSWiA

Pankreatopatia cukrzycowa przyczyną bólów brzucha?

Roland Kadaj-Lipka

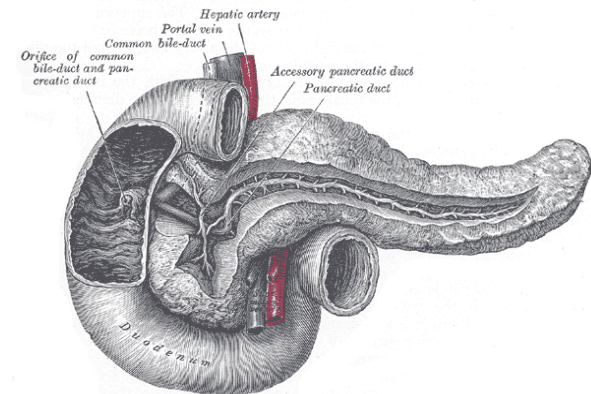
**Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem
Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit**

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA

ul. Wołoska 137, Warszawa

Niewydolność egzokrynną trzustki

- Niewydolność egzokrynną trzustki (ang. exocrine pancreatic insufficiency, EPI) jest definiowana jako niedobór enzymów trzustkowych, powodujący niezdolność do utrzymania prawidłowego procesu trawienia ^{1,2}
- Jest konsekwencją pierwotnej utraty czynnościowej miąższu i / lub wtórnie zaburzonej zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki oraz niewystarczającej aktywności enzymu trzustkowego³



1. Vikesh K Singh, Mark E Haupt, David E Geller, Jerry A Hall PMQDV. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059–7076.
2. Zsóri G, Illés D, Terzin V, Ivány E, Czákó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology.* 2018;18(5):559–565.
3. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med.* 2017;15(29):1–8.

Przyczyny niewydolności trzustki

Choroby trzustki

- PZT
- Martwicze OZT
- AZT
- Mukowiscydoza
- Guzy trzustki

Inne choroby

- cukrzyca
- NChZJ
- Choroba trzewna
- Zespół Zollingera-Ellisona

Przebyte operacje

- Resekcja żołądka
- Operacje bariatryczne
- Resekcja jelit
- Operacja Whipple'a

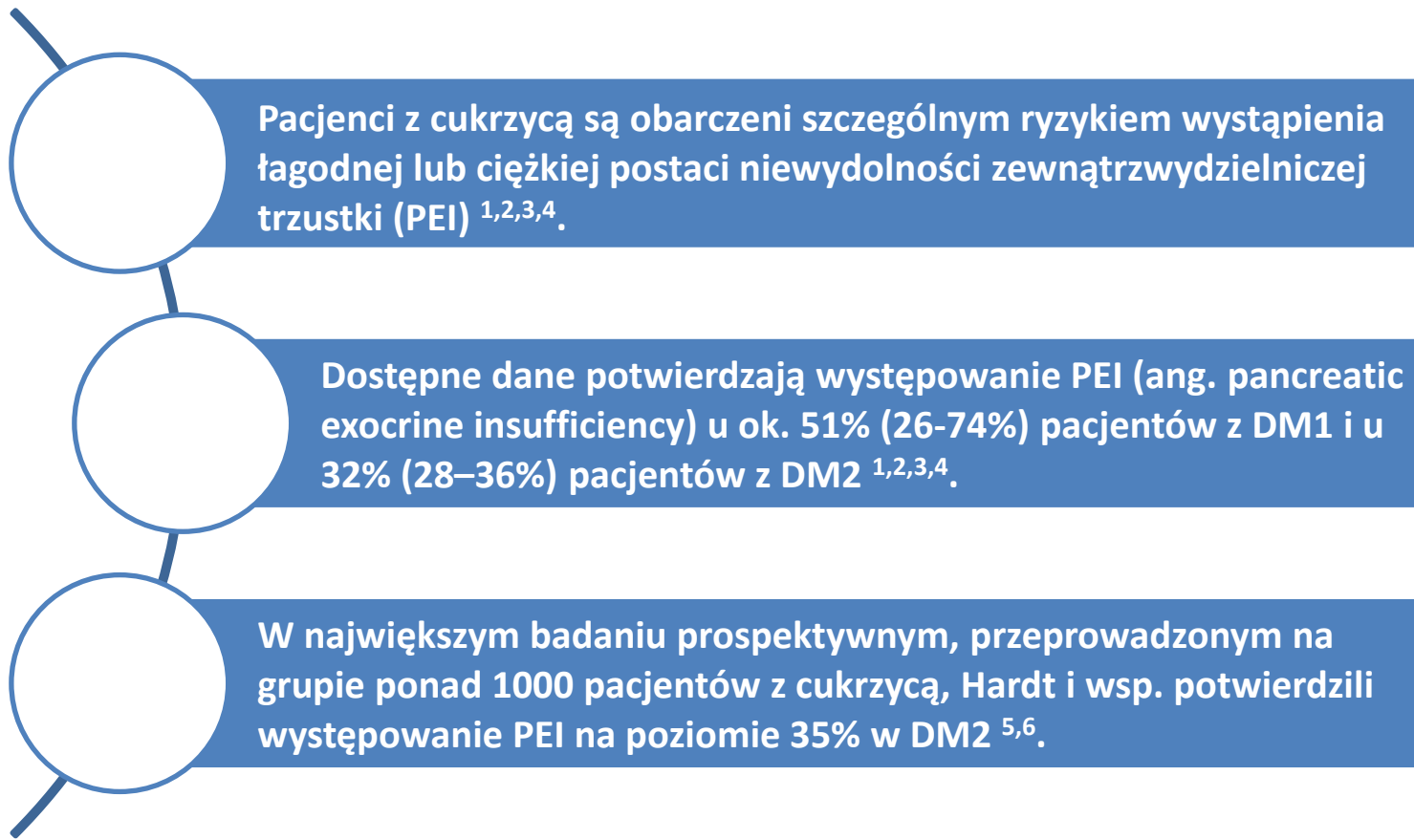
Niewydolność egzokrylna trzustki– diagnostyka

Oznaczenie elastazy 1 w kale

- Elastaza 1 (FE-1) jest enzymem wydzielanym przez trzustkę, który nie ulega rozkładowi podczas pasażu przez jelita, w związku z czym jej zawartość w kale dobrze koreluje z wydzielaniem do dwunastnicy.
- Czułość metody w rozpoznawaniu średnio ciężkiej i ciężkiej niewydolności egzokryennej sięga 100%.
- Oznaczenia dokonuje się w pojedynczej próbce kału¹

Stopień EPI	Stężenie FE-1
Wynik prawidłowy	> 200µg/g
Łagodna niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki	100 µg/g -200µg/g
Ciężka niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki	<100 µg/g

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki w cukrzycy



Pacjenci z cukrzycą są obarczeni szczególnym ryzykiem wystąpienia łagodnej lub ciężkiej postaci niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (PEI) ^{1,2,3,4}.

Dostępne dane potwierdzają występowanie PEI (ang. pancreatic exocrine insufficiency) u ok. 51% (26-74%) pacjentów z DM1 i u 32% (28-36%) pacjentów z DM2 ^{1,2,3,4}.

W największym badaniu prospektywnym, przeprowadzonym na grupie ponad 1000 pacjentów z cukrzycą, Hardt i wsp. potwierdzili występowanie PEI na poziomie 35% w DM2 ^{5,6}.

1. Vikesh K Singh, Mark E Haupt, David E Geller, Jerry A Hall PMQDV. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059-7076.
2. Zsóri G, Illés D, Terzin V, Ivány E, Czakó L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology.* 2018;18(5):559-565.
3. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med.* 2017;15(29):1-8.
4. Hardt PD, Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:1-7. doi:10.1155/2011/761950
5. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: Prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-7.
6. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, i in. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology.* 2003;3(5):395-402

Zmiany w morfologii trzustki u pacjentów z cukrzycą

Zanik (atrofia) trzustki- szczególnie w DM1 (u blisko 50% pacjentów)

Zmniejszenie masy i rozmiarów gruczołu -u pacjentów z długotrwałą DM1 oraz DM2

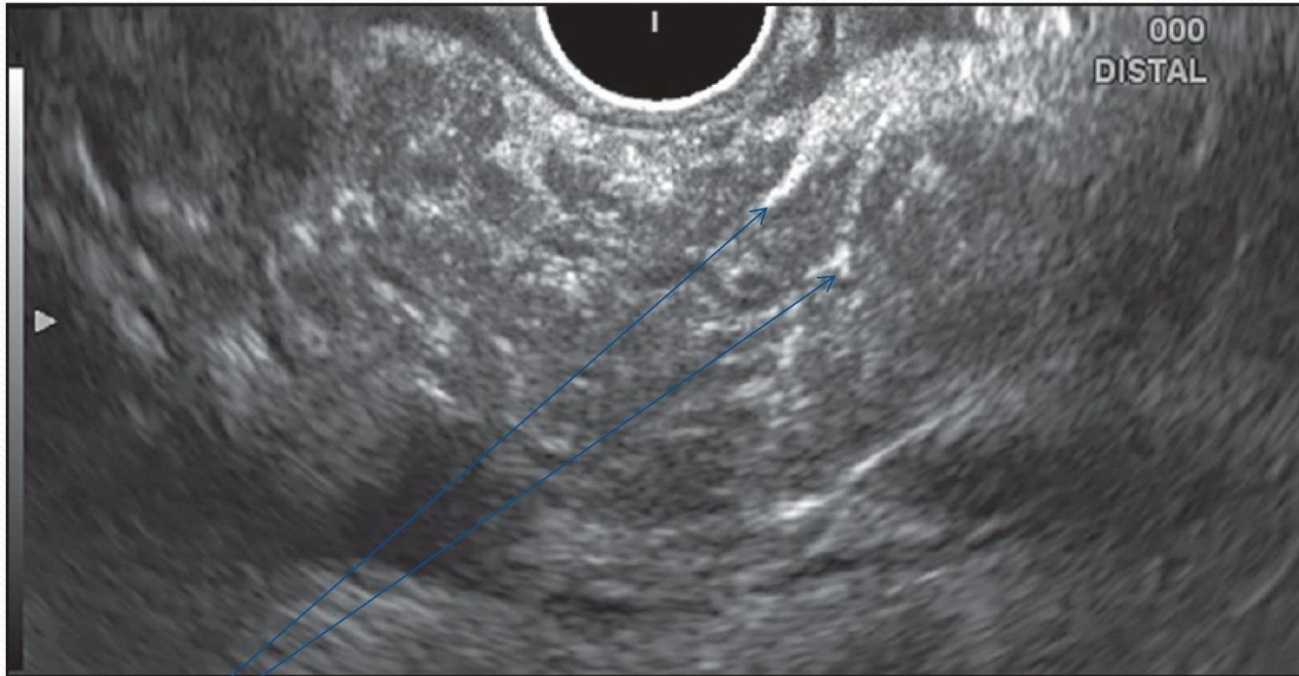
Włóknienie trzustki

Naciek tłuszczowy i zmniejszenie ilości komórek pęcherzykowych w obrazie histologicznym

Brak zmian morfologicznych przewodu Wirsunga

1. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU. Determinations of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res.* 2009;(14):118–122.
2. Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, i in. Complications Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(8):1047–1054.
3. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, i in. Diabetes Mellitus is Associated with an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions from a Review of Literature. *Pancreas.* 2016;45(8):1104–1110.
4. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(3):306–315.
5. Bilgin M, Balci NC, Momtahan AJ, Bilgin Y, Klör HU, Rau WS. MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: Compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(2):165–170.
6. Alexandre-Heymann L, Lemoine AY, Nakib S, Kapel N, Ledoux S, Larger E. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure. *Acta Diabetol.* 2019;56(6):651–658.

Pankreatopatia cukrzycowa - obraz EUS

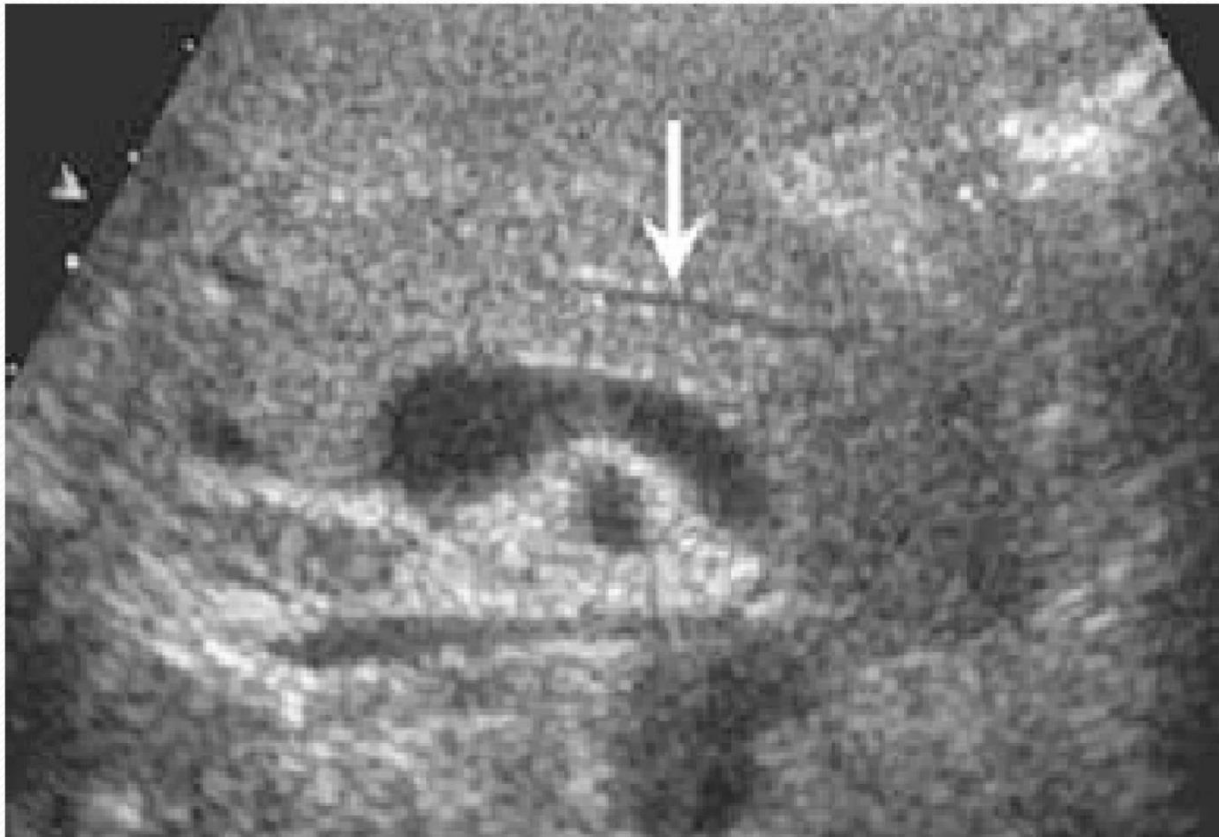


Zwłóknienia w trzustce

Brak zwapnień!

Pankreatopatia cukrzycowa - obraz EUS

Prawidłowy przewód Wirsunga



Pankreatopatia cukrzycowa

- Obraz kliniczny i towarzyszące zmiany morfologiczne trzustki w PEI u pacjentów z cukrzycą nie odpowiadają objawową typowemu przewlekłemu zapaleniu trzustki ¹
- stopień utraty funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w cukrzycy jest umiarkowany i subkliniczny, otrzymał nową nazwę - cukrzycowej pankreatopatii egzokrynnej (lub zewnątrzwydzielnicza pankreatopatia cukrzycowa) ang. diabetic exocrine pancreatopathy²

1. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, i in. Diabetes Mellitus is Associated with an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions from a Review of Literature. *Pancreas*. 2016;45(8):1104–1110.

2. Lindkvist B, Nilsson C, Kvarnström M, Oscarsson J. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized crossover study. *Pancreatology*. 2018;18(5):550–558.

Etiologia cukrzycowej pankreatopatii egzokrynnej

- jest powiązana z gospodarką hormonalną: insuliny i glukagonu.
- Czynnikiem warunkującym zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycowej pankreatopatii egzokrynnej jest długofalowy niewyrównany poziom glikemii w cukrzycy typu 2.
- W badaniach wykazano, że pacjenci ze słabą kontrolą glikemii ($\text{HbA1c} \geq 7\%$) mieli większe ryzyko wystąpienia niższego stężenia elastazy-1 w kale, który świadczy o zaburzeniu funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki.

1. Philippe M-F, Benabadi S, Barbot-Trystram L, i in. Pancreatic Volume and Endocrine and Exocrine Functions in Patients With Diabetes. *Pancreas*. 2011;40(3):359–363.

2. Rathmann W, Haastert B, Icks A, i in. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(10):1056–1061.

3. Williams JA, Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes*. 1985;34(10):980–986.

**Czy najczęstsze objawy brzuszne
w przebiegu cukrzycy mogą być
związane z pankreatopatią
cukrzycową?**



Objawy brzuszne u pacjentów z cukrzycą

- 75% pacjentów leczonych w poradni cukrzycowej zgłasza znaczące objawy ze strony przewodu pokarmowego
- Objawy utrudniają funkcjonowanie, wpływają negatywnie na zdrowie i jakość życia
- Upośledzenie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki (ang. PEI – pancreatic exocrine insufficiency) może występować u znacznej ilości pacjentów z cukrzycą.
- Wielu pacjentów z PEI nie jest diagnozowanych i leczonych, ponieważ niektóre objawy- bóle brzucha, utrata masy ciała, nudności oraz biegunka, przypisuje się innym chorobom – IBS, chorobie wrzodowej lub wspólnie kategoryzuje jako neuropatia cukrzycowa.

Pacjent z cukrzycą

Dzień dobry Panie
Doktorze, boli mnie
brzuch....

Mam
biegunkę...

Mam
odbijanie i
gazy...

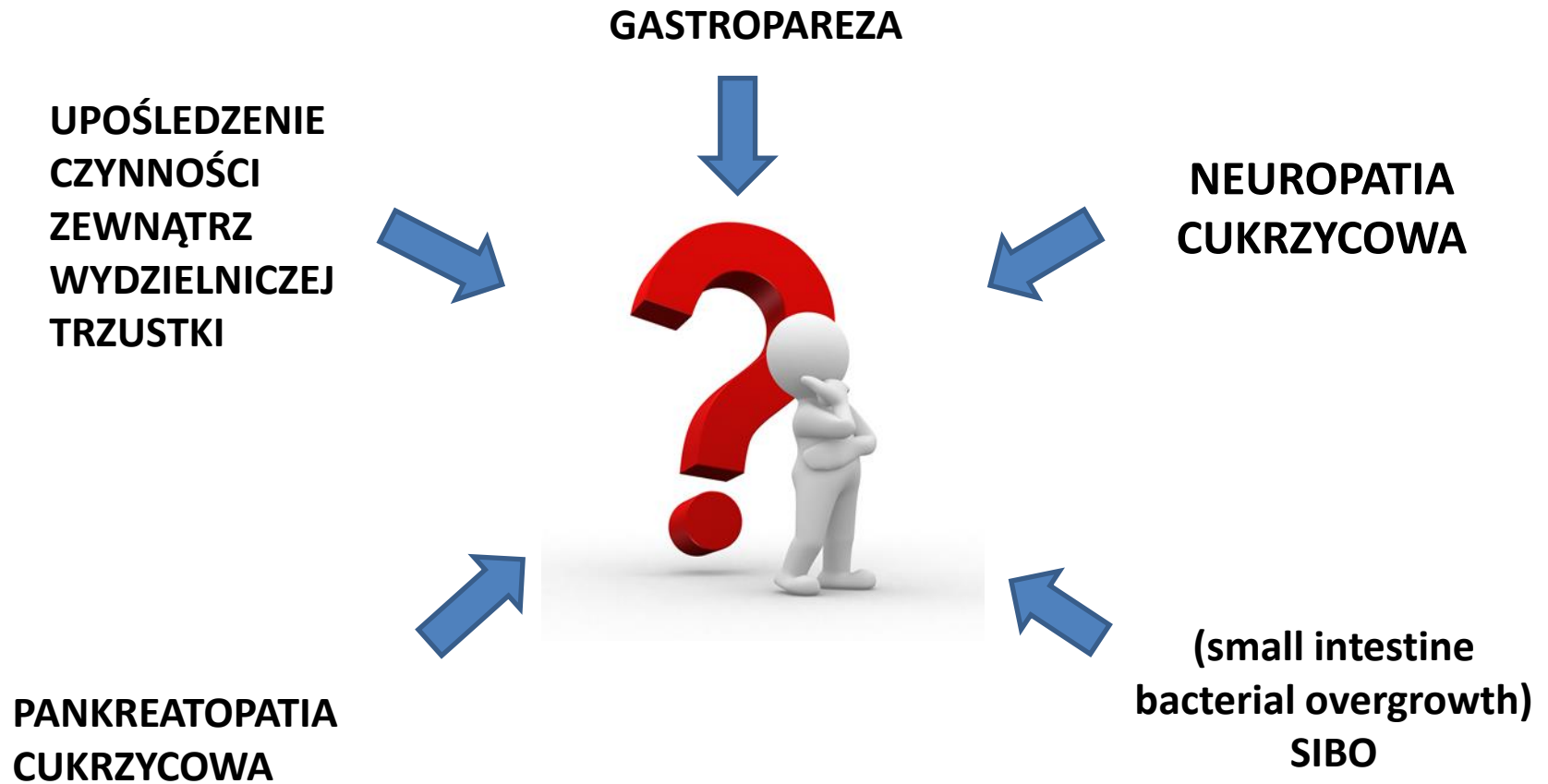
Mam
wzdęcia...

Mam uczucie
pełności po
posiłkach...

Mam nudności
i wymioty...



Przyczyny bólu brzucha u pacjentów z cukrzycą



Pankreatopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą – badanie Polskie



CSK MSWiA



Badanie populacji Polski

- Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy, bez randomizacji
- Podczas pierwszej wizyty uczestnik został poproszony o wypełnienie ankiety, która obejmowała dane demograficzne, podstawowe informacje dotyczące cukrzycy oraz występowania objawów brzusznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy zgodnie z Kryteriami Rzymskimi III
- U pacjentów włączonych do badania wykonano:
 - **oznaczenie stężenia HbA1c**
 - **oznaczenie poziomu elastazy-1 w kale**
 - **Wykonano wodorowy test oddechowy**

P

KRYTERIA WYŁĄCZENIA:

- Rozpoznane PZT
- Przebyte OZT
- Przebyte operacje trzustki
- Nadużywanie alkoholu
- Nikotynizm

- Oznaczenie stężenia HbA1c
- Oznaczenie poziomu elastazy-1 w kale
- Oznaczenie stężenia lipazy
- Wykonano wodorowy test oddechowy

badania)

55 pacjentów

(grupa z objawami
brzusznymi)

30 pacjentów

(grupa bez objawów
brzusznym)

Charakterystyka grupy badanej

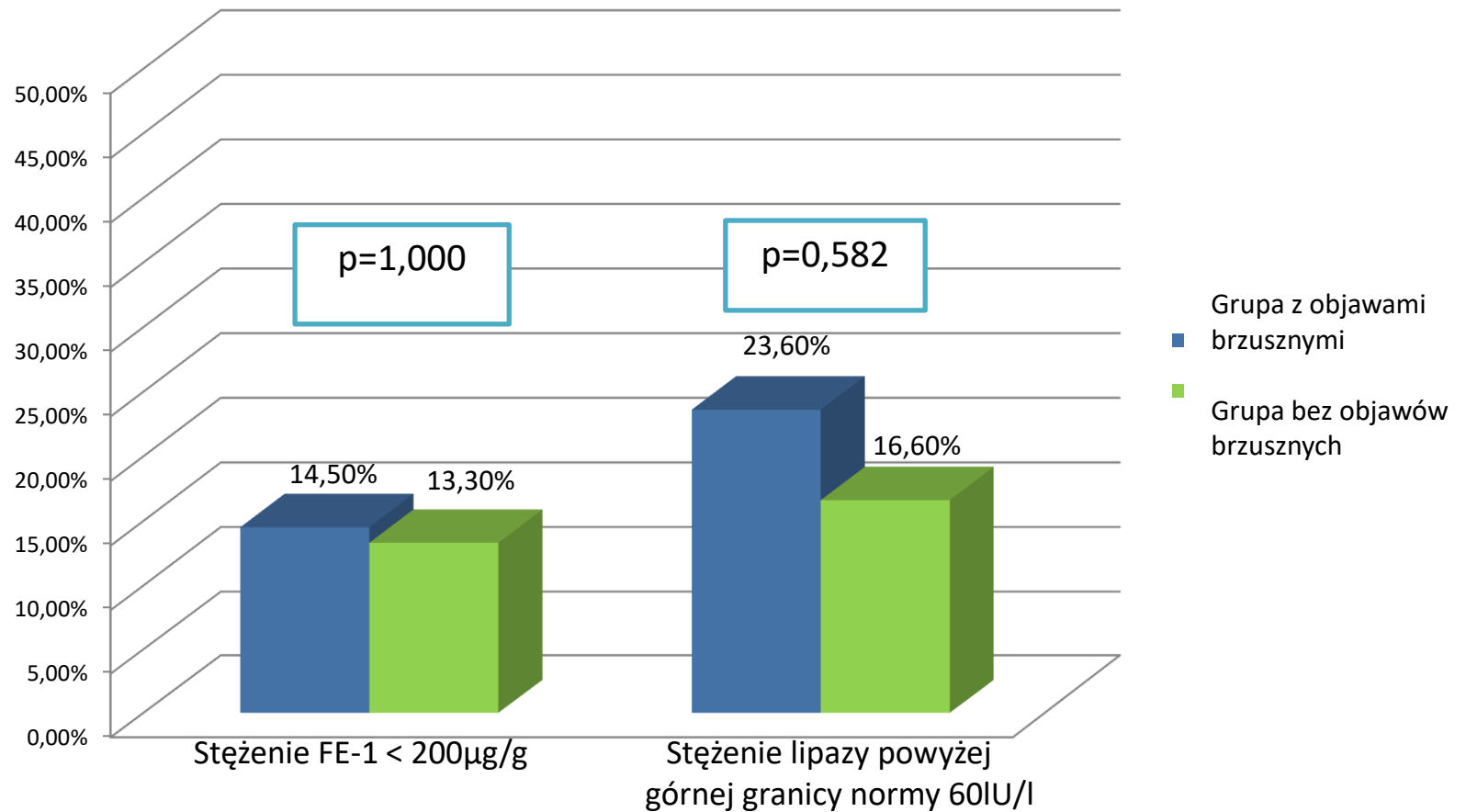
Wszyscy pacjenci n=196	
Wiek- mediana [IQR]	65 [58 ; 71.75]
Płeć-mężczyźni/kobiety	95 / 101 (48.5% / 51.5%)
Cukrzyca- typ I / typ II	22 / 174 (11.2% / 88.8%)
Czas trwania cukrzycy- mediana [IQR]	9 [3 ; 16]

Objawy brzuszne w grupie badanej

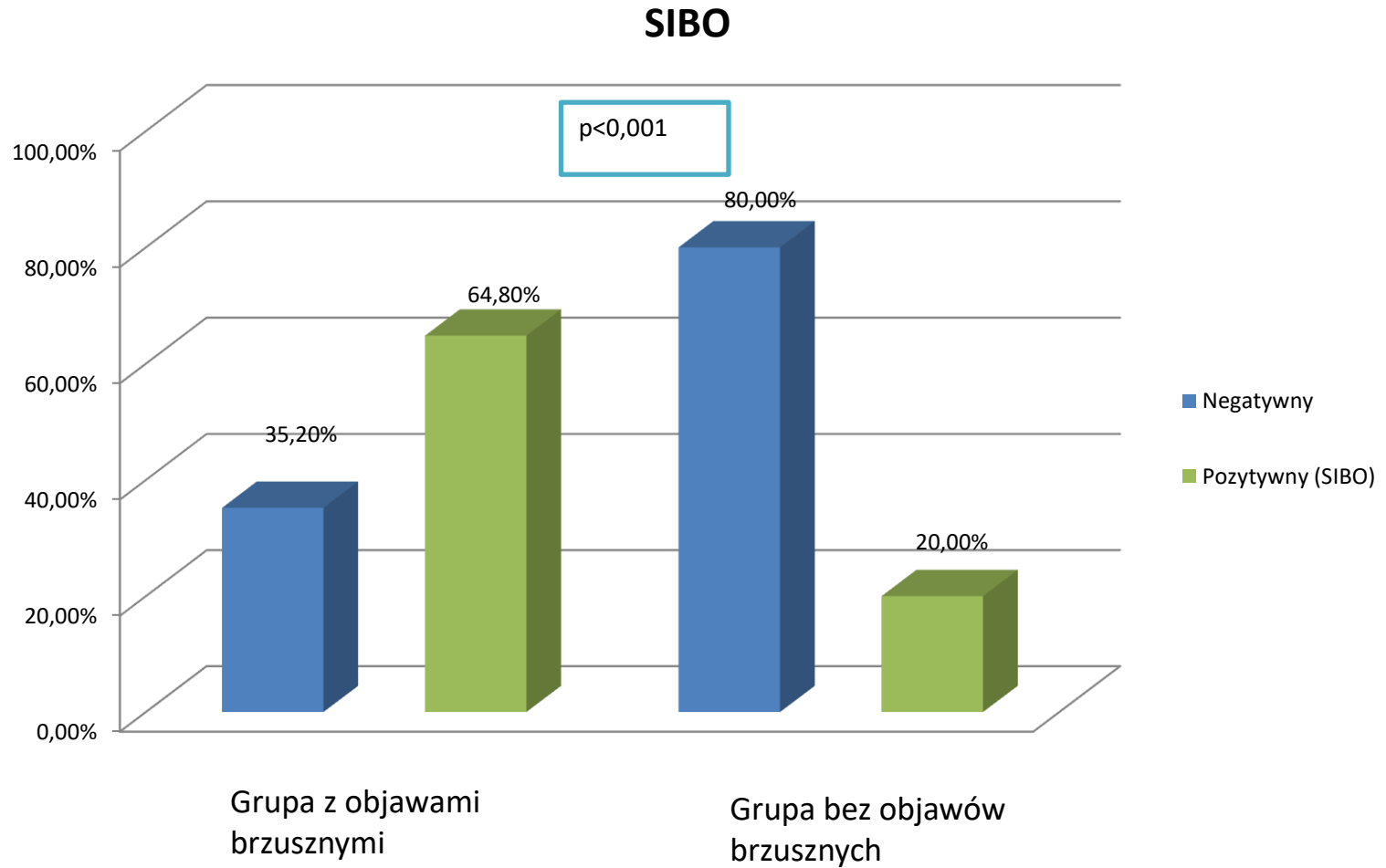
Wśród 196 pacjentów, 50% potwierdziło występowanie objawów brzusznych zdefiniowanych w kryteriach włączenia

Pacjenci n=196	n (%)
Ból brzucha	43 (21,9%)
Biegunka	35 (17,9%)
Wzdęcia	54 (27,6%)
Nudności i wymioty	5 (2,6%)
Odbijanie i gazy	58 (29,6%)
Poposiłkowe uczucie pełności	41 (20,9%)

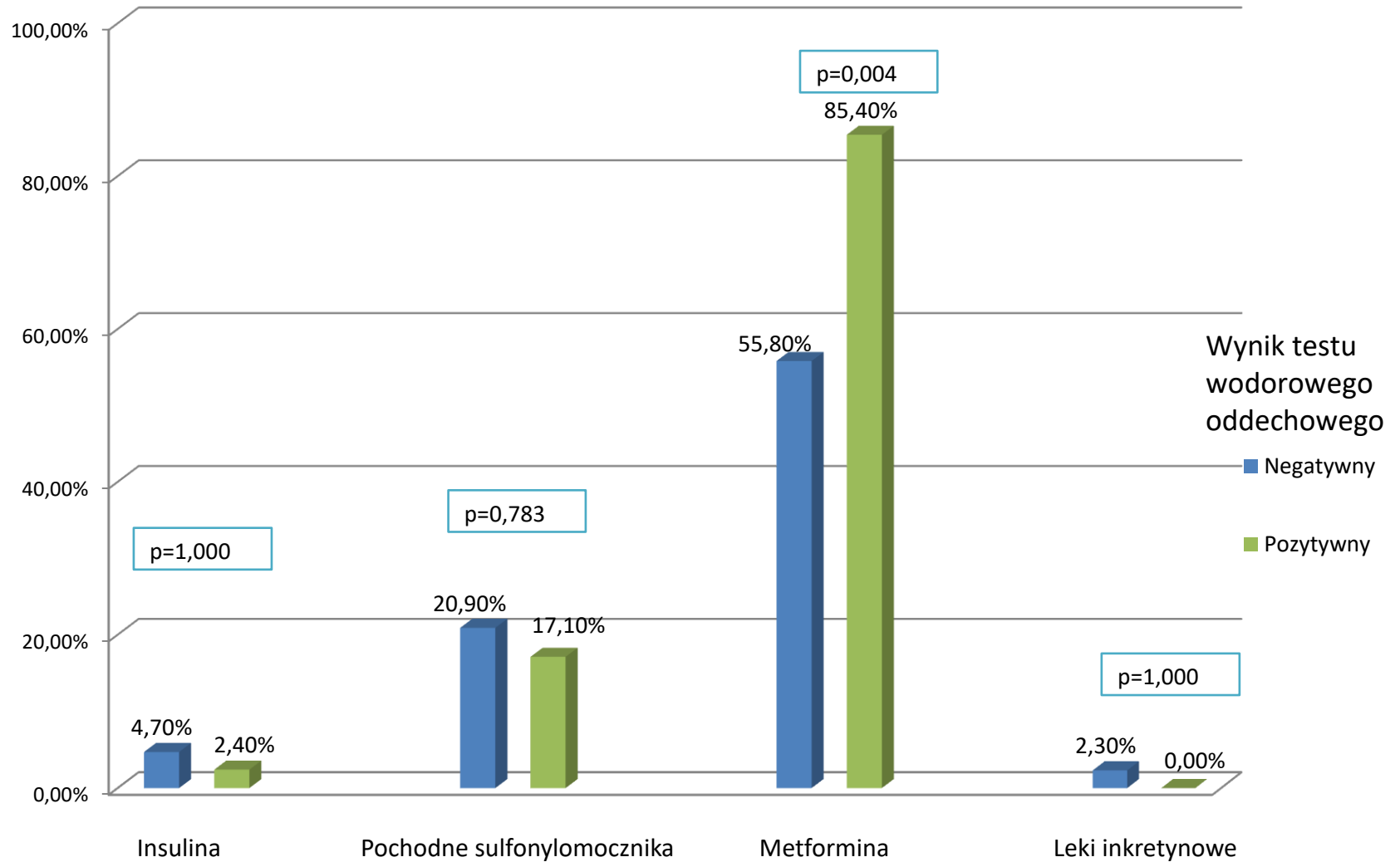
Stężenie FE-1 oraz lipazy



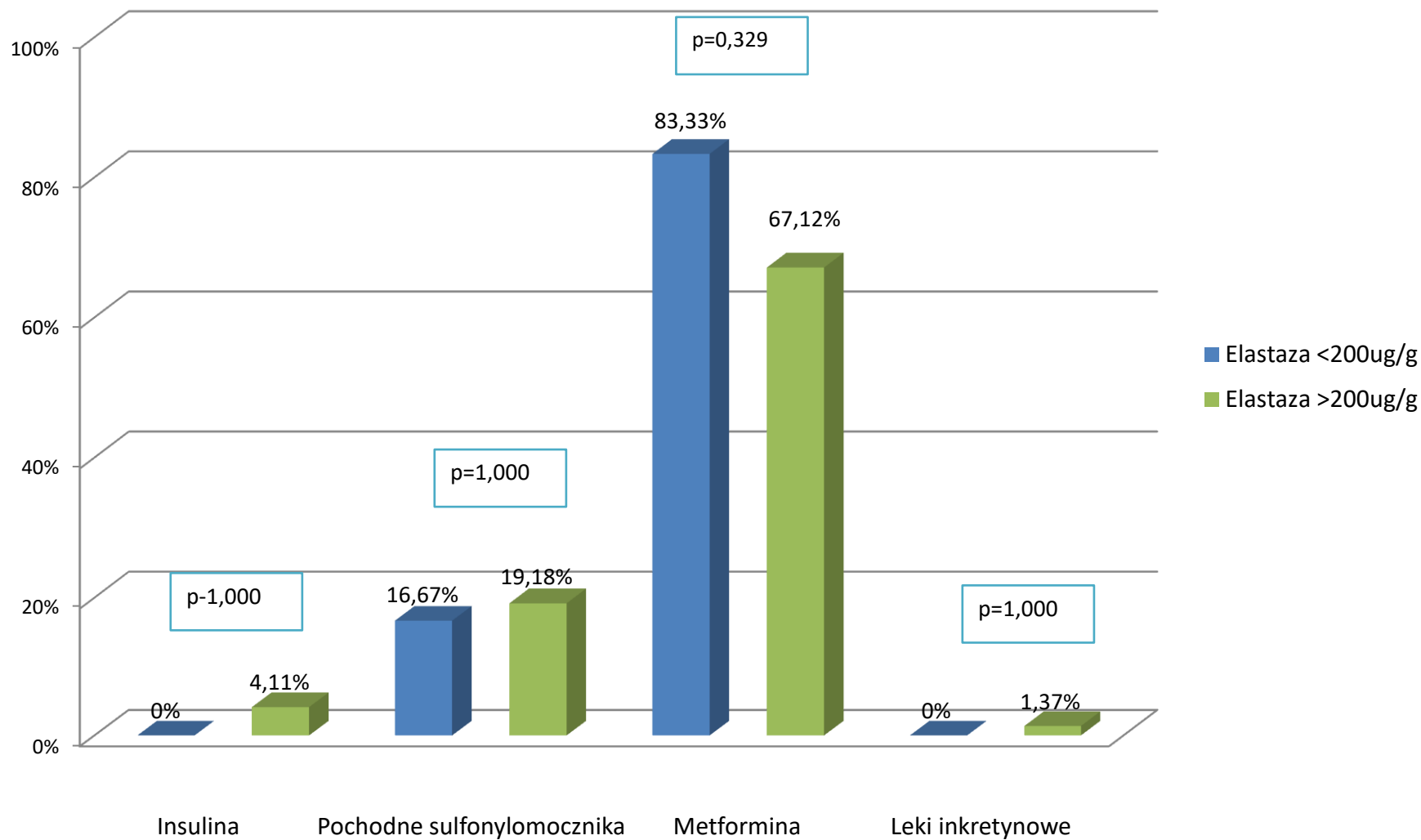
SIBO



Leki przeciwcukrzycowe ver. SIBO



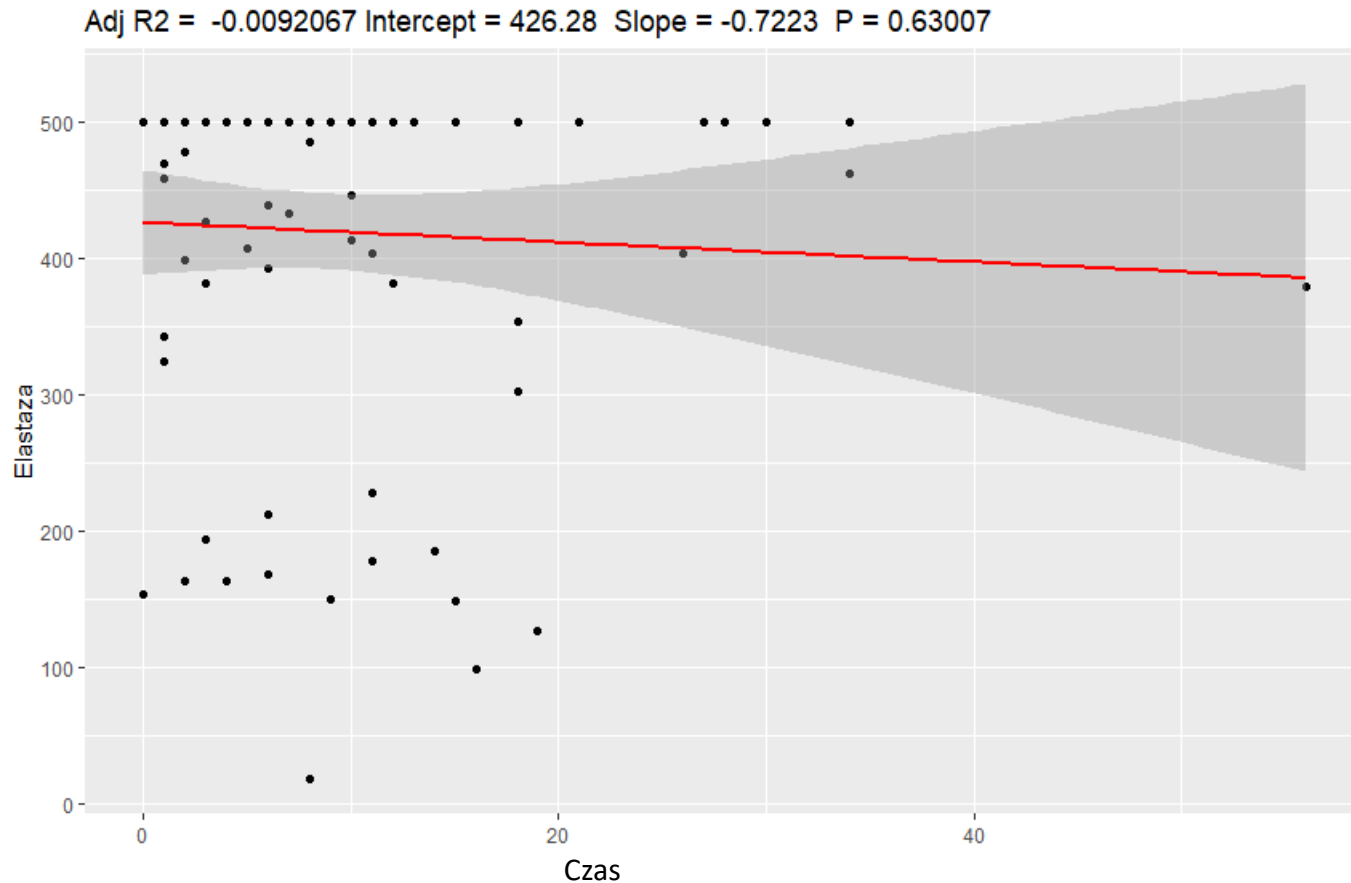
Leki przeciwcukrzycowe ver. Elastaza



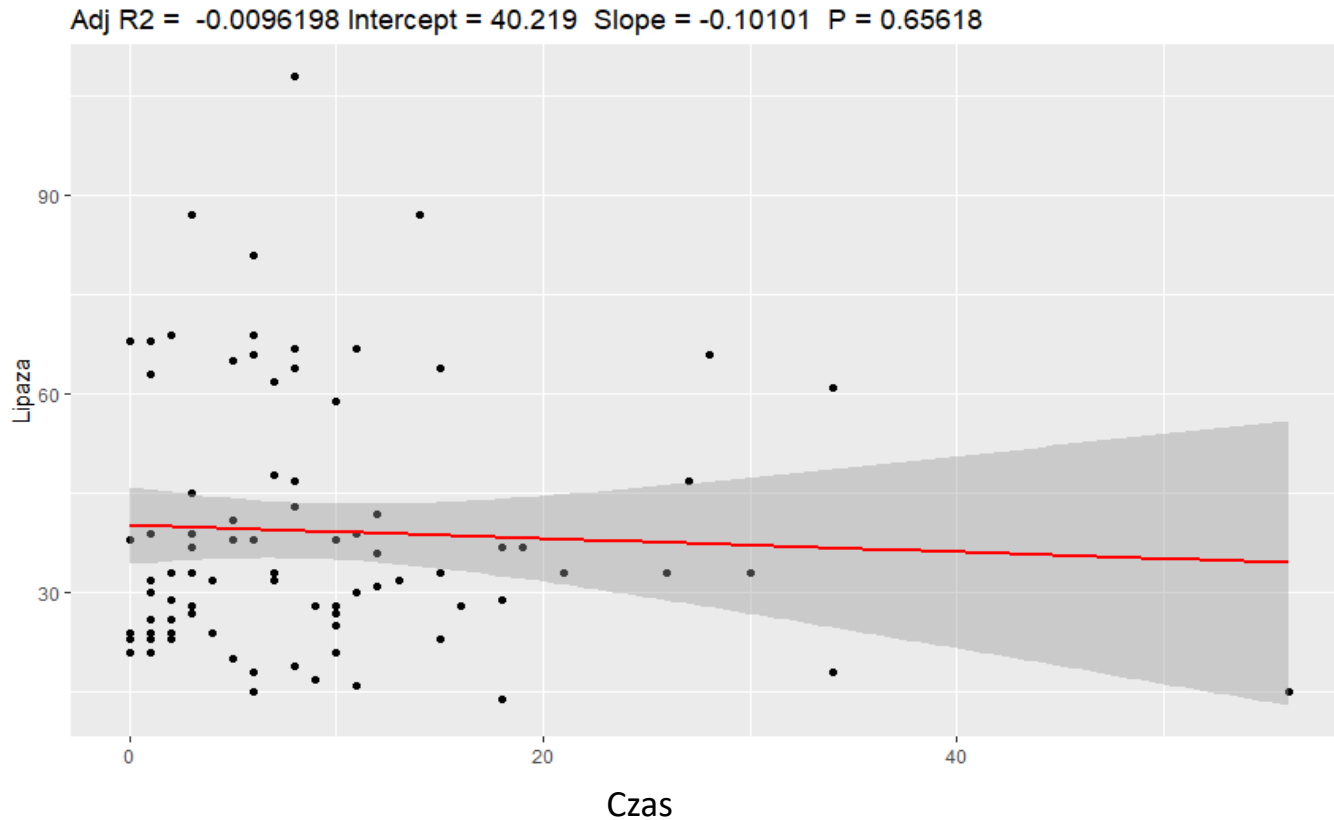
Wyływ wyrównania cukrzycy

Parametr	Zakres wartości	Mediana hemoglobiny glikowanej HbA1c	Istotność statystyczna p	Metoda statystyczna
Stężenie elastazy [μg/g]	< 200	6,40 [6,38, 6,75]	0,762	Test Kruskalla-Wallisa
	≥ 200	6,50 [6,00, 7,20]		
Stężenie lipazy [IU/l]	≤ 60	6,50 [5,95, 7,30]	0,410	
	> 60	6,35 [6,03, 6,80]		
BMI	≤ 25	6,40 [5,70, 7,00]	0,361	
	> 25	6,50 [6,07, 7,12]		
Wodorowy test oddechowy	negatywny	7,00 [6,20, 7,40]	0,004	
	pozytywny (SIBO)	6,30 [5,90, 6,50]		

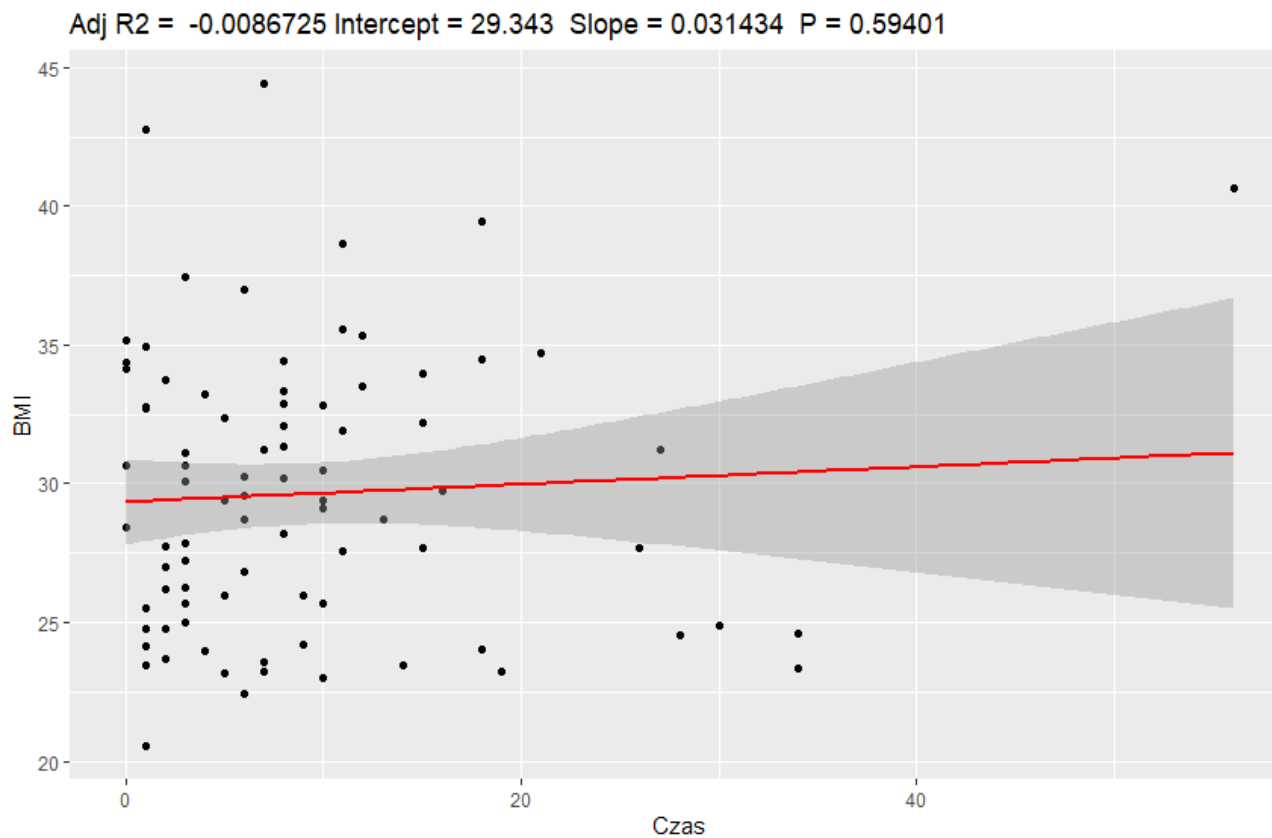
Model liniowy – zależność stężenia FE-1 od czasu trwania cukrzycy



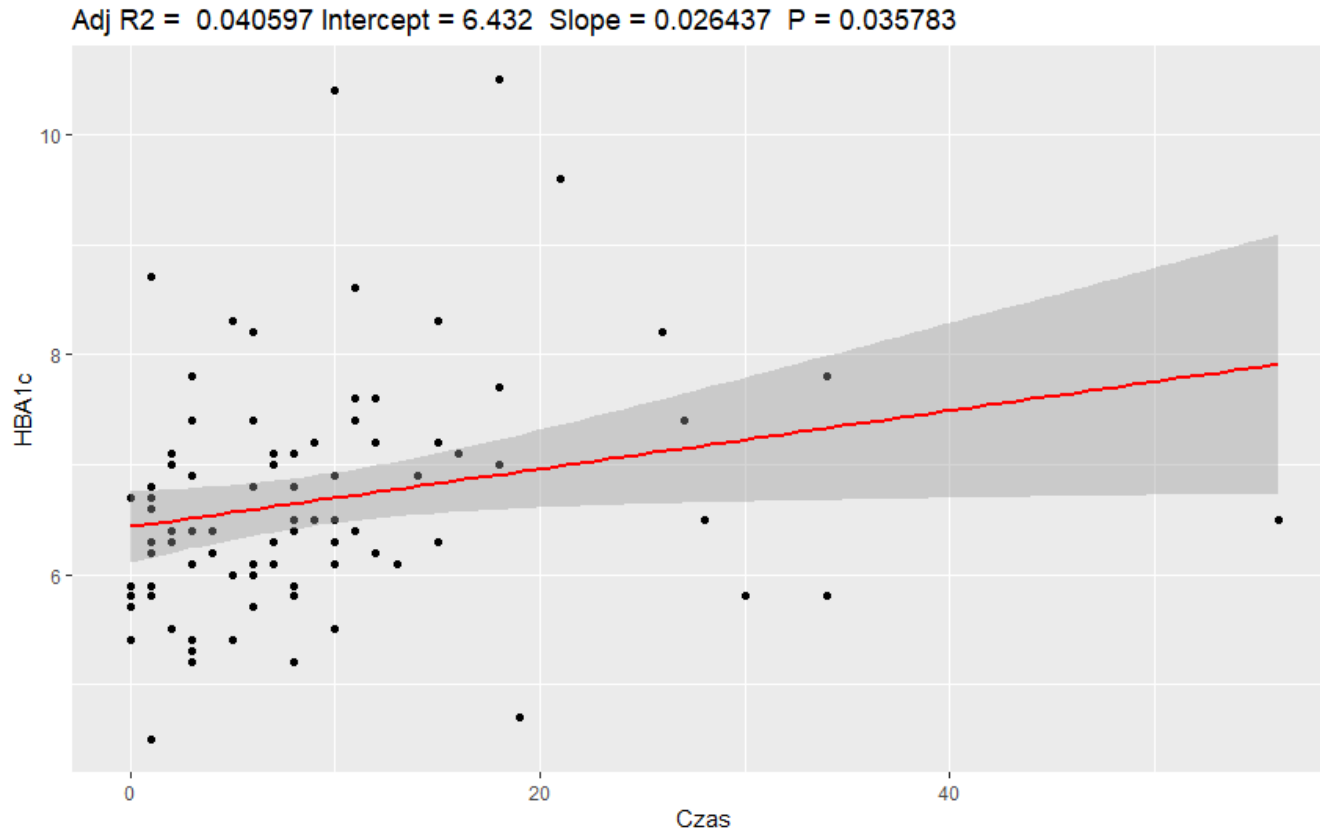
Model liniowy – zależność aktywności lipazy od czasu trwania cukrzycy




Model liniowy – zależność stężenia BMI od czasu trwania cukrzycy



Model liniowy – zależność stężenia HbA1c od czasu trwania cukrzycy



Wnioski z badania



Zmiany stężenia lipazy i FE-1 u pacjentów z cukrzycą nie są związane z występowaniem objawów brzusznych, co potencjalnie sugeruje, że objawy brzuszne nie są związane z występowaniem egzokrynnej pankreatopatii cukrzycowej.

Objawy brzuszne u pacjentów z cukrzycą częściej są związane z SIBO.

SIBO występuje istotnie częściej u pacjentów leczonych metforminą

Nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem trwania cukrzycy a stężeniem FE-1, lipazy i BMI. Czas trwania cukrzycy jest związany z wartością HbA1c.

Co dalej? Enzymatyczna terapia substytucyjna

- Brak dedykowanych tylko cukrzycowej pankreatopatii cukrzycowej zaleceń dotyczących dawek suplementacyjnych enzymów trzustkowych
- Należy stosować preparaty enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych zawierających wrażliwe na pH otoczenia minimikrosfery i mikropeletki o dużym stężeniu lipazy [1].
- Początkową dawkę powinno się dostosować do stopnia niewydolności zewnątrzwydzielniczej i tolerancji suplementowanych enzymów trzustkowych.
- Jednak biorąc pod uwagę wszystkie okoliczności, zalecana dawka do głównych posiłków powinna wynosić **30 000–40 000 jednostek lipazy na posiłek**. Do przekąsek rekomendowana jest połowa dawki [1].

Co dalej? Diagnostyka i leczenie SIBO

DIAGNOSTYKA

- Wodorowy test oddechowy z laktulozą lub z glukozą - **Złoty Standard Diagnostyczny**

LECZENIE

- Jednorazowo - **RYFAKSYMINA- α** 3 x 400mg/dobę (1200mg) przez 14 dni
- Cyklicznie - **RYFAKSYMINA- α** 3 x 400mg/dobę (1200mg) przez 7 dni co 4 tygodnie, przez 6 – 12 miesięcy.
- Terapia skojarzona
 - RYFAKSYMINA- α + NEOMYCYNA
 - RYFAKSYMINA- α + METRONIDAZOL

Podsumowanie

- Egzokrylna pankreatopatia cukrzycowa najczęściej przebiega bezobjawowo-nie obserwuje się typowych dla niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki w PZT objawów.
- Egzokrylna pankreatopatia cukrzycowa nie wykazuje progresji morfologicznej, nigdy nie występują zwapnienia jak w przebiegu PZT
- U pacjentów z cukrzycą z towarzyszącymi objawami brzuszными należy wykluczyć SIBO.



**Take
home message*

