

Zvláštnosti diagnostiky a terapie exokrinní pankreatické nedostatečnosti

P. Dítě¹, I. Novotný², P. Kocna³, M. Bojková⁴, T. Kupka⁴, H. Nechutová⁵, B. Kianička⁵

¹ Akademické centrum gastroenterologie a gastroonkologie OU Ostrava, vedoucí pracoviště prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

² Gastroenterologické oddělení Masarykova onkologického ústavu Brno, vedoucí pracoviště MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

³ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zíma, DrSc., MBA

⁴ Interní klinika Lékařské fakulty OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

⁵ Gastroenterologické oddělení II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Exokrinní pankreatická nedostatečnost se vyvíjí plynule, avšak iniciální snížení sekrece není prakticky diagnostikovatelné, pokročilejší stadia, většinou kopírující změny morfoloické, lze stanovit testy, posuzujícími exokrinní pankreatickou kapacitu. Při významné devastaci pankreatu a náhradě funkčního parenchymu vazivem je přítomna steatorea a tento nález odpovídá snížení exokrinní pankreatické sekrece pod 10 % fyziologické sekrece. Testy exokrinní pankreatické sekrece nejsou stále dostatečně citlivé pro diagnostiku časných stadií postižení pankreatu, a proto se k diagnostice nehodí, navíc nález snížené exokrinní sekrece nic neříká o etiologii onemocnění, např. zánět/nádor. Nej přesnějším testem je ekonomicky nákladný test se stimulací žlázy enterohormony, ale pro posuzování efektu terapie exokrinní nedostatečnosti jsou doporučovány testy dechové. Terapie exokrinní pankreatické nedostatečnosti spočívá v podávání léků s obsahem pankreatinu (amyláza, lipáza, peptidáza), a to nejen u osob se steatoreou anebo manifestní pankreatickou nedostatečností. Jako standard jsou doporučeny preparáty ve formě kapslí, které obsahují mikročástice 1,0–2,0 mm velké, s ochranným obalem proti inaktivaci v mikročasticích obsažených enzymů žaludeční kyselinou chlorovodíkovou. Lék má být podáván při každém jídle, tj. několikrát denně. Nejčastější chybou v léčbě pankreatickými enzymy je jejich poddávkování. Platí, že při trávící nedostatečnosti, při tzv. hlavních jídlech, má být podáno 40 000–50 000 j lipázy, při dopoledních anebo odpoledních svačinách 25 000 j lipázy. Nejlépe je podat lék během jídla. Nedostatečná léčba a dávkování je spojena s nedostatečným trávením a vstřebáváním řady látek a s obrazem pankreatické malabsorpce.

Klíčová slova: pankreatická sekrece – pankreatické enzymy – pankreatin – testy pankreatické sekrece

Specificities of the diagnostics and therapy of exocrine pancreatic insufficiency

Summary: Exocrine pancreatic insufficiency develops steadily; however, the initial reduction in secretion is practically not diagnosable. More advanced stages, which usually replicate morphological changes, can be determined with tests which assess the exocrine pancreatic capacity. Substantial damage of the pancreas and replacement of viable parenchyma with connective tissue is accompanied by the occurrence of steatorrhea. This corresponds to a reduction in exocrine pancreatic secretion below 10% of physiological secretion. Exocrine pancreatic secretion tests are still not sufficiently sensitive for diagnosing early stages of pancreas defects and thus are not suitable for diagnostics. Furthermore, detecting reduced exocrine secretion does not provide any information about the aetiology of the disease, e.g. inflammation/tumor. The most precise test is a costly examination, including a stimulation of the gland with enterohormones; however, breath tests are usually recommended for the assessment of exocrine insufficiency therapy. Exocrine pancreatic insufficiency therapy consists of administering drugs containing pancreatin (amylase, lipase, and peptidase) to patients diagnosed with steatorrhea, manifest pancreatic insufficiency. As standard, capsules containing microparticles of 1–2 mm are recommended. They have a protective coating that prevents inactivation in the microparticles of the contained enzymes by gastric hydrochloric acid. The drug should be administered during each meal, i.e. several times a day. The most common mistake during pancreatic enzyme therapy is underdosage. The following rule applies to patients with digestive insufficiency: 40,000–50,000 UNT of lipase are to be administered during “main meals” and 25,000 UNT of lipase during morning or afternoon snacks. The drug should be taken during the meal; insufficient treatment and dosage are associated with insufficient digestion and absorption of a number of substances and also with pancreatic malabsorption.

Key words: pancreatic secretion – pancreatic enzymes – pancreatin – pancreatic secretion tests

Úvod

Slinivka břišní patří mezi metabolicky nejvíce aktivní orgány. Denní sekrece pankreatické šťávy činí 1000–1500 ml, pankreatický sekret obsahuje 5–10 g/l proteinů. Zatímco buňky pankreatických vývodů jsou zdrojem sekrece bi-karbonátů a především karboanhyd-

rázy II. typu, pankreatické enzymy jsou produkovány buňkami acinárními. Pankreatické enzymy jsou secernovány v tzv. proaktivní formě, označené jako zymogeny, a teprve při vstupu do duodena jsou tyto proenzymy aktivovány.

Nejvýznamnějším v této aktivační kaskádě je nepochybně trypsinogen,

jehož přeměna na trypsin je spouštěcím mechanismem aktivace všech ostatních proenzymů [1].

Enzymem, který hraje zcela zásadní roli ve štěpení tuků, je lipáza. Rozlišovány jsou 3 typy lipázy, tzv. lingvální forma, forma žaludeční a forma pankreatická. Množství produkované lin-

gvální lipázy a především žaludeční lipázy tvoří 10–30 % celkové lipolytické aktivity [2]. Tato skutečnost vysvětluje, proč i u osob po pankreatektomii lze identifikovat tzv. reziduální absorpci tuků [3]. Zatímco úkolem lipázy je optimalizace trávení tuků, pankreatická amyláza se účastní štěpení škrobů. Ale ani zde nelze opomenout, že štěpení škrobů už začíná v dutině ústní, díky přítomnosti slinné formy amylázy. Ovšem stále platí, že nedostatečná sekrece amylázy obecně ve svých důsledcích vede pouze k lehké formě malabsorpce karbohydrátů. Podobně tomu je při nedostatečné sekreci a přítomnosti pankreatických proteáz a peptidáz v tenkém střevě.

Pankreatické enzymy, které byly vyloučeny do duodena, se odlišují významně rozdílnou stabilitou a tím i přítomností v různých částech tenkého střeva. Jejich intraluminální aktivita ve směru od duodena k ileu významně klesá díky proteolytické a především acidotické degradaci. Ze všech enzymů je stran aktivity nejvíce labilním, ale pro trávení zásadním enzymem pankreatická lipáza [4]. Aktivita lipázy progresivně klesá již v horních částech duodena, 74 % aktivity amylázy a 22 % aktivity trypsinu lze identifikovat v průběhu celého tranzitu tenkým střevem (pouze 1 % aktivity lipázy). Je tedy evidentní, že trávení a vstřebávání tuků probíhá mezi pylorem a ligamentum Treitz. Platí přitom, že přítomnost do 7,0 g tuků ve stolici je normálním (fyziologickým) nálezem [5–8].

Patofyziologické poznámky

Slinivka břišní je žlázou s velmi vysokou funkční rezervou. Proto až teprve 90% ztráta pankreatické funkční kapacity se projeví významnými klinickými projevy. Nedostatečná sekrece lipázy, amylázy a trypsinu je příčinou stavu označeného jako pankreatická malabsorpce [9,10]. Platí, že významný pokles pankreatické lipolytické aktivity nelze efektivně kompenzovat jinými fyziologickými mechanismy. Tento stav, kdy v distální části tenkého střeva do-

chází ke zvýšené přítomnosti tuků i ostatních nutrientů, je příčinou porušení střevní motility, kdy je zrychleno vyprazdňování žaludku a urychlen střevní tranzit-time. Tím se uzavírá bludný kruh, kdy je porušeno trávení a vstřebávání nedostatkem pankreatických enzymů v tenkém střevě, ale navíc se zkracuje i doba, po kterou by fyziologicky trávení a vstřebávání probíhalo [11]. Výsledkem je, jak již bylo řečeno, klinický obraz malabsorpce. Pankreatická lipáza je enzymem významně acido-dependentním. Pokročilá forma chronické pankreatitidy se vyznačuje významným snížením sekrece bikarbonátů do duodena. Tím v horní části duodena klesá intraluminální pH tak, že dochází k výrazné inaktivaci lipázy, vyloučené do duodena [6]. Navíc se pokles bikarbonátové sekrece do duodena projeví poklesem postprandiální duodenální solubilizace tuků, protože v horní části duodena, díky nízkému pH, dochází k precipitaci žlučových kyselin [13].

V etiologii exokrinní pankreatické nedostatečnosti je nejčastěji zastoupena chronická pankreatitida, včetně formy hereditární a neléčené formy autoimunitní, ale exokrinní nedostatečnosti jsou provázeny rozsáhlejší resekční výkony na pankreatu, včetně pankreatektomie, dále tento stav bývá diagnostikován u malignit pankreatu, které destruuji pankreatickou tkáň [14,15]. Postprandiální asynchronie mezi vstupem žaludečního chymu do duodena a současnou přítomností pankreatických enzymů v duodenu je jednou z dalších příčin, stejně jako resekční výkony na žaludku, syndrom krátkého střeva, Crohnova choroba nebo diabetes mellitus jsou někdy provázeny příznaky exokrinní pankreatické insuficience.

Klinická symptomatologie

Nedostatečná aktivita pankreatické lipázy se projevuje steatoreou, častá je nápadná flatulence, borborygmy nebo abdominální bolesti. Steatorea může být příčinou hubnutí. Přítomnost steatorey svědčí o snížení pan-

kreatické funkční kapacity na 10 % normy [12]. Maldigesce při chronické pankreatidě je spojena s nedostatečnými hladinami v tukách rozpustných vitaminů, snížením magnezemie, hladiny zinku, kalcia a kyseliny folové. Sami jsme prokázali významné snížení hladiny mědi a selenu, a to nejen u alkoholické formy chronické pankreatitidy [16]. U chronické pankreatitidy byly zjištěny nízké plazmatické hladiny řady protektivních antiaterogenních faktorů (Apo A-1 HDL, lipoprotein A), čímž lze vysvětlit opakovaně popsané změny cévní a změny kardiovaskulárního aparátu [17,18]. Častá je rovněž osteoporóza u osob s chronickou pankreatitidou [19,20].

Mezi vzácnější příčiny patří diabetes mellitus [21], stavy po náhradě kostní dřeně, traumatická poškození pankreatu a uváděna je snížená exokrinní funkce pankreatu u geriatrických pacientů [22].

Terapie

Obecně je v terapii exokrinní pankreatické nedostatečnosti třeba zajistit, aby nemocný plně abstinovat, v rámci pankreatické diety u osob se steatoreou dnes již není doporučována dieta s drastickým omezením tuků, ale zásadou je použití dostatečné dávky pankreatických enzymů ve formě kapslí. Zásadou je, aby **každý** pacient s exokrinní pankreatickou nedostatečností byl léčen substitucí s obsahem pankreatických enzymů, a to bez ohledu na stupeň steatorey a maldigesce [23–25]. Je třeba ovšem počítat s tím, že u části pacientů ani plná dávka pankreatické substituce neovlivní zcela přítomnost steatorey [26,27] a v takovém případě zastavení váhového poklesu, resp. zvýšení tělesné hmotnosti jsou dostatečným markerem efektivity podávané substituční léčby [28,29].

Pro léčbu preparáty s obsahem pankreatických enzymů platí následující zásady:

1. Podávat dostatečnou dávku především lipázy. Dnes je jednoznačně přijato schéma, že během hlavního

jídla podáváme 40 000 j lipázy, při dopolední a odpolední svačině 25 000 j. Optimální je podávat preparát s obsahem lipázy při **každém** jídle [30,31] (schéma 1).

2. Preparáty s obsahem lipázy je třeba podat během jídla anebo těsně po skončení jídla, nikoliv před jídlem. Smyslem je zajistit synchronizaci mezi vstupem žaludečního chymu do horních partií duodena a současným uvolněním enzymů z mikročastic obsažených v kapsli, požití během anebo těsně po jídle [32,33].
3. Kapsle má obsahovat pokud možno stejně velké partikule velikosti mezi 1,0–1,5 mm, jistě ne větší než 2,0 mm. Tak je zajištěna synchronizace mezi vstupem žaludečního chymu a mikročastic, uvolněnými z kapsle, do duodena současně [34–36]. I když ne všechny práce toto doporučení potvrzují, osobně se domníváme, že velikost části do 2,0 mm už vzhledem k fenoménu „žaludečního mlýnu“ má své opodstatnění.
4. Jednotlivé mikročastice s obsahem enzymů musejí být pH-senzitivní s ochranou proti vlivu žaludeční kyseliny chlorovodíkové. V žaludku kyselina chlorovodíková rozpustí obal kapsle s obsahem mikročastic, mikročastice se uvolní a při pH 5,0–6,0 v horní části duodena jsou z mikročastic liberalizovány jednotlivé pankreatické enzymy [37,38] (obr. 1). U osob s hyperaciditou je léčbu vhodné doplnit blokátory protonové pumpy [31,39].
5. V případě, že substituční léčba není dostatečně efektivní, lze postupovat podle schématu 2.

Možnosti laboratorní kontroly efektivity terapie s pankreatickou substitucí

Zlatým standardem funkční diagnostiky je přes nestandardnost jeho uspořádání stále uváděn sekretin-cholecystokininový (sekretin-CCK) test, jako referenční test je v zahraničí užíváno také kvantitativní stanovení tuků

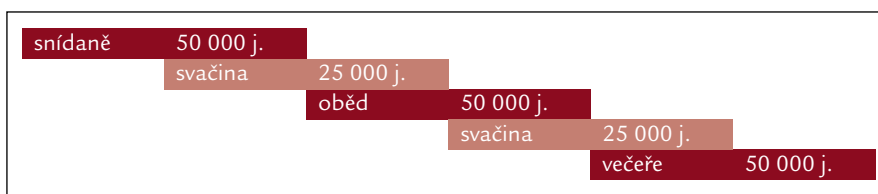
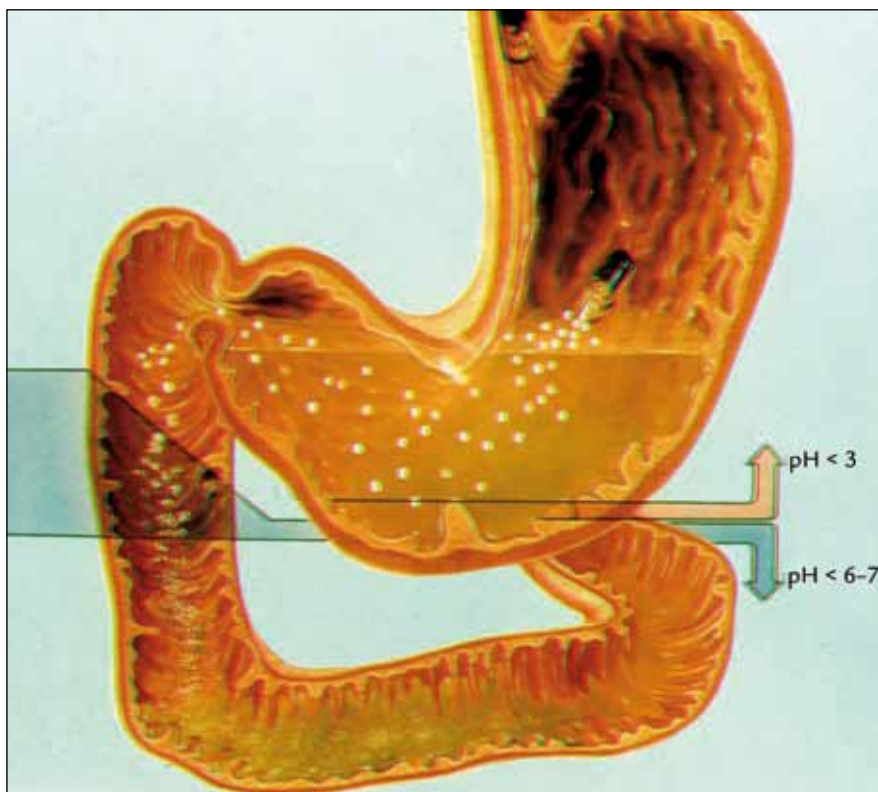


Schéma 1. Schéma optimálního podávání preparátu s obsahem lipázy.

v 72hodinovém sběru stolice [40]. Sekretin-CCK test poskytuje ze všech dostupných testů nej přesnější informace o sekrečních poměrech pankreatu, především jako jediný umožňuje hodnocení sekrece bikarbonátu, který je zcela zásadním faktorem pro aktivitu pankreatických enzymů. Normální hodnoty objemu sekrece stimulované sekretinem jsou 165–536 ml/hod, koncentrace HCO_3^- 9,8–39,7 mmol/hod.

Neinvazivní, nepřímé funkční testy – orální funkční testy – nevyžadují na rozdíl od sekretinového testu duodenální intubaci. Jejich podstatou je štěpení substrátu specifického pro některý z pankreatických enzymů, přičemž se odštěpený marker stanovuje v moči, séru nebo ve vydechovaném vzduchu. Součástí vyšetření je požití definovaného testačního pokrmu, který stimu-

luje pankreatickou a biliární sekreci, jde proto o stimulovaný – funkční test. V Evropě, nikoli však v našich zemích, jsou dosud dostupné testy s N-benzoyl-L-tyrosyl-paraaminobenzoovou kyselinou štěpenou chymotrypsinem, a stanovením kyseliny paraaminobenzoové v moči po 6 hod. Za hraniční hodnotu se považuje 30 % podaného substrátu. Je velkou zásluhou, že analogické vyšetření s N-acetyl-L-tyrosyl-paraaminobenzoovou kyselinou u nás průkopnický zavedla již v 80. letech minulého století skupina kolem prof. Friče. Další variantou je obdobný test využívající fluoresceindilaurát – pankreolaurylový test. Nepřímým funkčním testem exokrinního pankreatu je nyní, i v České republice dostupný, dechový test se stabilním izotopem uhlíku ^{13}C , kde substrátem je ^{13}C -MTG (mixed triglyceride).



Obr. 1. pH horní části zažívacího traktu (vysvětlení v textu).

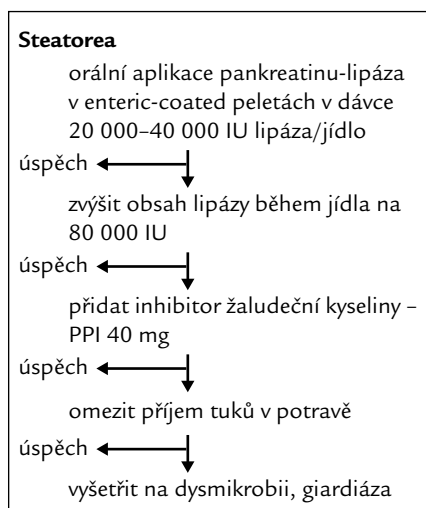


Schéma 2. Schéma terapie významné exokrinní nedostatečnosti pankreatu (potvrzena steatorea).

^{13}C -MTG-BT test provádíme po nepřímé stimulaci pankreatu testačním pokrmem, který byl navržen tak, aby vyhovoval širokému spektru nemocných s gastroenterologickou problematikou, případnou celiakií nebo nesnášenlivostí laktázy – křehký kuříčnický chléb – bezlepkový 100 g a rostlinný tuk Rama 20 g, do kterého je přidáno 250 mg značeného triglyceridu [41]. Principem dechového testu s ^{13}C -mixed triglyceridy je štěpení tohoto substrátu pankreatickou lipázou. ^{13}C -MTG substrát je triglycerid s ^{13}C -označeným octanoátem v poloze 2 a stearátem v poloze 1 a 3. Pankreatickou lipázou je triglycerid rozštěpen a ^{13}C -octanoát je dále oxidován v játrech (β -oxidace tuků) a ve vydechovaném vzduchu je množství $^{13}\text{CO}_2$ stanoveno analyzáto-rem dechových testů. Substrátem dechového testu pro hodnocení pankreatické funkce mohou být i další látky – např. triolein obohacený ^{13}C , označovaný jako hiolein, ^{13}C -cholesteryl oktanoát, existují substráty pro amylázu – škrob obohacený ^{13}C , nebo pro aktivitu trypsinu vaječný bílek značený ^{13}C [42–44]. Hodnocení dechových testů je založeno na měření změny poměru koncentrací ^{13}C - a ^{12}C -frakce oxidu uhlíčitého ve vydechovaném vzduchu v několika hodinových intervalech. Výsledek je

vyjádřen obdobně jako u jiných nepřímých testů – kvantitativním poměrem rozštěpeného a podaného substrátu, tzv. kumulativním výdejem, většinou za 6 hod. Dechové testy lze indikovat, podobně jako dříve používané orální testy, k optimalizaci substituční enzymatické terapie. Klinický význam má proto ^{13}C -MTG- test v diferenciální diagnostice malabsorpčního syndromu, jako funkční test exokrinní funkce pankreatu a pro dlouhodobé sledování nemocných s chronickou pankreatitidou. ^{13}C dechové testy s mixed triglyceridy (MTG) nebo hioleinem patří mezi nepřímé funkční testy exokrinní funkce pankreatu a lze je použít k monitorování úspěšnosti pankreatické substituční léčby.

Stanovení pankreatických enzymů ve vzorku stolice je nejjednodušším testem jak pro nemocného, tak pro laboratorní stanovení, a tyto testy patří proto k nejlevnějším, základním i screeningovým testům. Nejedná se o funkční diagnostiku, test nezahrnuje žádnou stimulaci pankreatu, není porovnávána bazální hodnota nalačno, a testy nelze použít samostatně pro monitorování substituční léčby. Dříve používaný chromogenní test stanovení chymotrypsinu ve stolici může být falešně pozitivní vlivem mikrobiální flóry tlustého střeva, falešná negativita může být způsobena intraluminální degradací molekuly chymotrypsinu. V posledních letech je proto doporučováno stanovení pankreatické elastázy metodou ELISA [45], založenou na imunochemické detekci pomocí monoklonální protilátky proti lidské pankreatické elastáze. Stanovení pankreatické elastázy-1 ve stolici (FELA) je neinvazivním, jednoduchým, robustním testem, který dobře koreluje s morfologickým, statickým stavem pankreatické tkáně (histomorfologická struktura).

Optimálním řešením pro možnost laboratorní kontroly efektivity terapie s pankreatickou substitucí je proto kombinace obou u nás dostupných

neinvazivních pankreatických funkčních testů – dechovým testem s ^{13}C -mixed triglyceridy (^{13}C -MTG) a stanovením pankreatické elastázy-1 ve stolici (FELA). Vlastní zkušenosti s použitím této kombinace testů jsme publikovali na 44. Meetingu European Pancreatic Club 2012 v Praze [46]. Laboratorně byla prokázána pankreatická exokrinní nedostatečnost ^{13}C -MTG dechovým testem s hodnotou cPDR pod 30 % pouze u 3/56 osob, hodnota FELA pod 200 $\mu\text{g/g}$ byla nalezena jen u 11 nemocných. Enzymatická substituční terapie proto pokračuje, na základě výsledků laboratorních testů, jen u 8/56, tj. 14,28 % nemocných.

Vedlejší a možné nežádoucí příznaky léčby

Vysoké dávky enzymů více než 100 000 j jednorázově mohou být provázeny pocitem na zvracení, bolestmi břicha, říháním, hypersenzitivitou. Tyto příznaky byly popsány především u dětí léčených vysokými dávkami pro diagnózu mukoviscidózy. Není jasný fenomén fibrotizující kolonopatie, zdá se, že se jedná o lokální efekt pryskyřice, která je obalem kapslí, a nikoliv o efekt vlastních enzymů [47].

Možnosti nových preparátů s obsahem lipázy

V současnosti jsou používány enzymy připravené z hovězího substrátu, a to v případech, že z jakéhokoli důvodu nelze použít standardní preparáty, připravené z vepřového substrátu. Obecně platí, že bovinní preparáty obsahují až o 75 % méně lipázové aktivity než standardní [48].

Nadějí se zdála být příprava bakteriální lipázy, která je pH stabilní. Nevýhodou je, že neexistují bakteriální amyláza a protézy [49,50].

Jestli v budoucnu uspěje tzv. znovuobnovení vlastní lidské lipázy metodami z oblasti bioinženýrských technologií, je stále velkou futurologií, ale in vitro takové studie probíhají. Na zavedení genové terapie v této indikaci však stále čekáme [51,52].

Závěr

Exokrinní pankreatická nedostatečnost je vždy závažným stavem, který je etiologicky spojen především s chronickou pankreatitidou, pankreatickým karcinomem, stavy po resekčních výkonech na pankreatu a u osob s mukoviscidózou. Ztráta přítomnosti pankreatických enzymů v duodenu vede k nedostatečné absorpci tuků, proteinů a karbohydrátů, které se projevují steatoreou, kreatoreou, břišním dyskomfortem, ztrátou tělesné hmotnosti a deficiencí řady pro organismus základních nutrientů. Suplementační terapie léky s obsahem pankreatických enzymů má být proto zahájena ihned po průkazu exokrinní pankreatické nedostatečnosti [30]. Řada studií prokázala, že dostatečná dávka a správně zvolená galenická forma použité pankreatické suplementace zásadně pozitivně ovlivní tzv. koeficient tukové absorpce (CFA), aniž by vždy vymizela steatorea [31].

Literatura

- Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54: (Suppl. 6): vi1-vi28.
- Moreau H, Saunier JF, Gargouri Y et al. Human gastric lipase: variations induced by gastrointestinal hormones and by pathology. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1044-1048.
- 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: 876-878.
- Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology* 1997; 112: 1624-1634.
- Lankisch PG, Lembke B, Wemken G et al. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion* 1986; 35: 175-181.
- Layer P, Peschel S, Schlesinger T et al. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol* 1990; 258: G196-G201.
- Layer P, Schlesinger T, Groger G et al. Modulation of human periodic interdigestive gastrointestinal motor and pancreatic function by the ileum. *Pancreas* 1993; 8: 426-432.
- Read NW, McFarlane A, Kinsman RI et al. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. *Gastroenterology* 1984; 86: 274-280.
- Layer P, Jansen JB, Cherian L et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion. Effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology* 1990; 98: 1311-1319.
- Layer P, Go VL, DiMaggio EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol* 1986; 251: G475-G480.
- Holtmann G, Kelly DG, Sternby B et al. Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am J Physiol* 1997; 273: G553-G558.
- Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1-17.
- Zentler-Munro PL, Fitzpatrick WJ, Batten JC et al. Effect of intrajejunal acidity on aqueous phase bile acid and lipid concentrations in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis. *Gut* 1984; 25: 500-507.
- Bruno MJ. Maldigestion and exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic resection for malignant disease: pathophysiology and treatment. *Pancreatol* 2001; 1: (Suppl. 1): 55-61.
- Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 127-134.
- Dítě P, Dastych M, Novotný I et al. Changes in serum levels of zinc, selenium, copper and magnesium in individuals with chronic alcoholic and chronic idiopathic pancreatitis. *Progress in Medicine* 2011; 26: 181-185.
- Montalto G, Soresi M, Carroccio A et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994; 9: 137-138.
- Gullo L, Tassoni U, Mazzone G et al. Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 759-761.
- Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 21-27.
- Dušířková H, Novotný I, Tomandl J et al. Chronická pankreatitida a skelet. *Vnitř Lék* 2010; 56: 656-662.
- Ewald N, Raspe A et al. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentration in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 2009; 14: 118-122.
- Gullo L, Simoni P. A study of pancreatic function among subjects over ninety years of age. *Pancreatol* 2009; 9: 240-244.
- Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy. *Int Pancreatol* 1989; 5: (Suppl.): 17-29.
- Mundlos S, Kuhnelt P, Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholestery octanoate breath test. *Gut* 1990; 31: 1324-1328.
- Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42: 92-96.
- Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M et al. 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; 15: 993-1000.
- Keller J, Layer P. Pancreatic enzyme supplementation therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 369-374.
- Delchier JC, Vidon N, Saint-Marc Girardin MF et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 365-378.
- Lohr MJ, Hummel FM, Pirlis KT et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 4: 1024-1031.
- Sikkens ECM, Cahen DL, Knipers EJ et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 337-347.
- Waljee AK, DiWagno MJ, Wu BU et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 235-246.
- Bruno MJ, Borm JJ, Hoek FJ et al. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 203-213.
- Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas* 2003; 26: 1-7.
- Dominguez-Munoz JE, Birkelbach U, Glasbrenner B et al. Effect of oral pancreatic enzyme administration on digestive function in healthy subjects: comparison between two enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 403-408.
- Halm U, Loser C, Lohr M et al. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 951-957.
- Meyer JH, Elashoff J. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 114-119.
- Ramo OJ, Puolakkainen PA, Seppala K et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 688-692.
- Stead RJ, Skypala I, Hodson ME et al. Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with standard enteric coated preparation. *Thorax* 1987; 42: 533-537.
- Regan PT, Malagelada JR, DiMaggio EP et al. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1977; 297: 854-858.
- Stevens T, Conwell DL, Whitcomb DC et al. Pancreatic exocrine function tests. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, March 2012.
- Kocna P. Dechové testy – moderní, neinvazivní diagnostika. *Interní medicína* 2006; 8: 336-341.
- Braden B. 13C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas* 2010; 39: 955-959.
- Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y et al. Usefulness of a 13C-labeled mixed triglyce-

ride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery* 2009; 145: 168–175.

44. Ishii Y, Kohno T, Ito A et al. Measurement of extra-pancreatic secretory function by ¹³C-diisotope breath test. *Transl Res* 2007; 149: 298–303.

45. Krechler T, Kocna P, Vaničková Z et al. Stanovení elastázy I ve stolici – využití v diagnostice chronické pankreatitidy. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 480–483.

46. Kocna P, Kohout P Clinical, therapeutic and economical benefit of exocrine pancreatic function tests. *Pancreatol* 2012; 25: (Suppl.): 44.

47. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis

and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 8: 85–86.

48. Raimondo M, DiMaggio EP. Lipolytic activity of bacterial lipase survives better than that of porcine lipase in human gastric and duodenal content. *Gastroenterology* 1994; 107: 231–235.

49. Suzuki A, Mizumoto A, Rerknimitr R et al. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 1999; 116: 431–437.

50. Suzuki A, Mizumoto A, Sarr MG et al. Bacterial lipase and high-fat diets in canine exocrine pancreatic insufficiency: a new therapy of steatorrhea? *Gastroenterology* 1997; 112: 2048–2055.

51. Kuhel DG, Zheng S, Tso P et al. Adenovirus-mediated human pancreatic lipase gene transfer to rat bile: gene therapy of fat malabsorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1031–G1036.

52. Maeda H, Danel C, Crystal RG. Adenovirus-mediated transfer of human lipase complementary DNA to the gallbladder. *Gastroenterology* 1994; 106: 1638–1644.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

www.lf.osu.cz

e-mail petr.dite@osu.cz

Doručeno do redakce: 19. 10. 2012

Přijato po recenzi: 29. 11. 2012

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvky:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Landor I, Vavřík P, Gallo J, Sosna A.

Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu.

Praha: Maxdorf 2012. Počet stran 397. ISBN 978-80-7345-254-4