

Chronická pankreatitida a metabolické osteopatie

H. DUJSÍKOVÁ¹, P. DÍTĚ¹, J. TOMANDL², A. ŠEVČÍKOVÁ¹, M. MIŠEJKOVÁ¹,
M. PŘECECHTELLOVÁ¹

¹Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Biochemický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, Brno

SOUHRN

Dujsíková H., Dítě P., Tomandl J., Ševčíková A., Mišejková M., Přechtellová M.: **Chronická pankreatitida a metabolické osteopatie**
Chronická pankreatitida je zánětlivé onemocnění slinivky břišní, které se projevuje maldigescí a v pokročilém stádiu také malabsorp-
cí. Cílem našeho sledování bylo zjistit výskyt metabolických osteopatií (osteopenie, osteoporózy a osteomalacie) u pacientů s chronic-
kou pankreatitidou. Soubor tvořilo 73 pacientů (17 žen a 56 mužů) v různém stadiu chronické pankreatitidy. U všech pacientů byla
stanovena kalcémie, fosfatémie, hladina 25-OH vitamínu D, 1,25 (OH)₂ vitamínu D, alkalická fosfatáza a její kostní izoenzym. Kostní
denzita byla měřena v oblasti lumbální páteře a proximálního femuru. V případě denzitometricky zjištěného snížení kostní denzity
pod -1 SD jsme doplnily odběry k vyloučení jiné příčiny sekundární osteopatie a odpady Ca a P za 24 hod. do moči. Osteopatie byla
zjištěna u 39,7 % pacientů, z toho osteopenie u 65,5 %, osteoporóza u 13,8 % a osteomalacie u 20,7 %. Na výskytu relativně vysokého
procenta metabolických osteopatií u pacientů s chronickou pankreatitidou se pravděpodobně podílí, zejm. v pokročilých stádiích cho-
roby, malabsorpce s narušením enterohepatálního oběhu vitamínu D, u lehcích forem pankreatitidy se na rozvoji osteopatií může po-
dílet změna střevní flóry s poruchou adice vitamínu D na střevní mukózu.

Klíčová slova: chronická pankreatitida, vitamín D, osteoporóza, osteopenie, osteomalacie

SUMMARY

Dujsíková H., Dítě P., Tomandl J., Ševčíková A., Mišejková M., Přechtellová M.: **Chronic pancreatitis and metabolic osteopathies**
Chronic pancreatitis is an inflammatory disease manifested by maldigestion and in an advanced stage by malabsorption. The aim
of our research was monitoring the occurrence of metabolic osteopathies (osteopenia, osteoporosis and osteomalacia) in patients with
chronic pancreatitis. The group consisted of 73 patients (17 women and 56 men) in different stage of chronic pancreatitis. In all patients
were determined serum concentrations of Ca, P, 25-OH vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D, alkaline phosphatase and its bone isoen-
zym. Bone mineral density was measured by dual - energy X- ray absorptiometry (DXA) in lumbar spine (L1-L4) and in proximal
femur. In cases of low BMD below -1SD, further investigations, including urinary excretion of calcium and phosphate, were per-
formed in order to rule out another causes of secondary osteopathy. Osteopathy was found in 39.7 % of patients, in particular osteopenia
in 65.5 %, osteoporosis in 13.8 %, and osteomalacia in 20.7 %. The contributing factors to metabolic osteopathy in patients with chronic
pancreatitis seem to be malabsorption with impaired enterohepatic circulation of vitamin D, in cases of mild pancreatitis, changes
in intestinal flora and vitamin D malabsorption are likely candidates as well.

Keywords: chronic pancreatitis, vitamin D, osteoporosis, osteopeni, osteomalacia

Osteologický bulletin 2008;13(1):17-22

Adresa: MUDr. Hana Dujsíková, Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno,
e-mail: hdujsikova@seznam.cz

Došlo do redakce: 7. 1. 2008

Přijato k tisku: 18. 2. 2008

Úvod

Onemocnění trávicího traktu patří mezi nejčastější příči-
ny sekundární osteoporózy a osteomalacie [1]. Charakter
metabolického postižení závisí na druhu, trvání a závažno-
sti postižení gastrointestinálního traktu [2].

Trávicí trakt je hlavním místem resorpce kalcia a vitamí-
nu D. Onemocnění trávicího traktu, mezi které patří i chro-
nická pankreatitida jsou velmi častou příčinou výskytu kost-
ních metabolických osteopatií (osteopenie, osteoporózy
a osteomalacie).

Osteoporóza je progresivní systémové onemocnění skele-
tu charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami
mikroarchitektury kostní tkáně s následným zvýšením fra-

gility kostí a tendencí ke zlomeninám. Jde o stav skeletu,
kdy je kostní denzita pod -2,5 standardní odchylky ve srovná-
nání s mladými jedinci.

Osteopenie je stav skeletu, kdy se kostní denzita pohybu-
je v rozmezí -1,0 až -2,5 standardní odchylky ve srovnání
s mladými jedinci.

U osteomalacie dominuje defekt v mineralizaci kostní
matrix, což vede k hromadění špatně nebo málo mineralizo-
vaného osteoidu na povrchích jak kortikálních, tak trabekulárních
kostí.

Chronická pankreatitida (CHP) je zánětlivé onemocnění
slinivky břišní, při kterém dochází k postupné náhradě
funkčního pankreatického parenchymu vazivem, a tím ke

snížení sekrece pankreatických enzymů s projevy maldigestce a v pokročilých stádiích také malabsorpce.

Již v polovině 20. století vznikaly snahy o vytvoření klasifikace chronické pankreatitidy. Již v roce 1963 byla přijata Marseillská klasifikace rozdělující pankreatitidu na akutní a chronickou.

V průběhu následujících desetiletí docházelo s rozvojem poznání patofyziologie nemoci a zdokonalování zobrazovacích metod k úpravám této a posléze i následných klasifikací. Poslední klasifikace TIGAR-O z roku 2001 [3] rozděluje chronickou pankreatitidu dle etiologie na:

T – toxickou,
I – idiopatickou,
G – genetickou, neboli hereditární,
A – autoimunní,
R – recidivující,
O – obstrukční.

Přestože stále nejpočetnější skupinu chronické pankreatitidy (50–70 %) tvoří pacienti s abusem alkoholu, nezanedbatelné procento (10–30 %) zaujímá idiopatická forma chronické pankreatitidy [4].

Nejčastějším příznakem chronické pankreatitidy je až u 80 % pacientů bolest, která je vázána na příjem potravy. Je lokalizována ve středním epigastriu a kolem pupku, nežádá se propaguje do zad. Poměrně konstantním symptomem u pokročilé pankreatitidy je hubnutí.

Stolice bývá neformovaná, frekventní, objemná až kopiózní. Jen u asi 10 % pacientů probíhá onemocnění němě, nebo pod obrazem břišního dyskomfortu [5].

Zásadní význam v diagnostice onemocnění slinivky břišní má vyšetření sledující změny morfologie žlázy (endoskopická ultrasonografie – EUS, endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie – ERCP, výpočetní tomografie – CT, apod.) (viz obr. 1 a 2).

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, která jsme schopni léčit, ale nikoliv vyléčit. Přednostně užívaná konzervativní terapie apeluje na úpravu životosprávy. Doporučuje se zejm. absolutní alkoholová abstinence, omezení příjmu živočišných tuků, zákaz kouření. U všech pacientů s prokázanou CHP je indikována trvalá pankreatická substituce, nejlépe v podobě kapslí s enterosolventními mikropelletami v individuální dávce, nejčastěji 900 mg pankreatinu na den, rozděleně ve 3 denních dávkách s jídlem.

Endoskopická léčba je využívána zejm. u obstrukční alcké formy CHP, kdy protětím Vaterovy papily dochází k uvolnění odtoku pankreatického sekretu a tím snížení bolesti.

Při selhání konzervativní terapie nastupuje léčba chirurgická. Provádí se radikální výkony, které spočívají v uvolnění toku pankreatické šťávy do tenkého střeva (drenážní výkon) anebo v odstranění změněné části slinivky břišní (resekční výkon). Preferovány jsou výkonu zachovávající pylorus a duodenum.

Cílem našeho pozorování bylo zjistit výskyt metabolických osteopatií (osteopenie, osteoporózy a osteomalacie) u pacientů s chronickou pankreatitidou, jako jednoho z nejčastějších onemocnění trávicího traktu podléhajícího se na vzniku kostních změn [2].

Materiál a metody

Od poloviny roku 2006 jsme na našem pracovišti vyšetřili 73 pacientů (17 žen a 56 mužů) s chronickou pankreatitidou, jež byla diagnostikována endoskopickou ultrasonografií (EUS) a tíže CHP hodnocena dle EUS kritérií pro CHP, jež sčítají duktální a parenchymové změny žlázy a umožňují rozdělení pacientů do skupin s lehkou, střední a těžkou CHP.

Lehká forma chronické pankreatitidy byla diagnostiková-

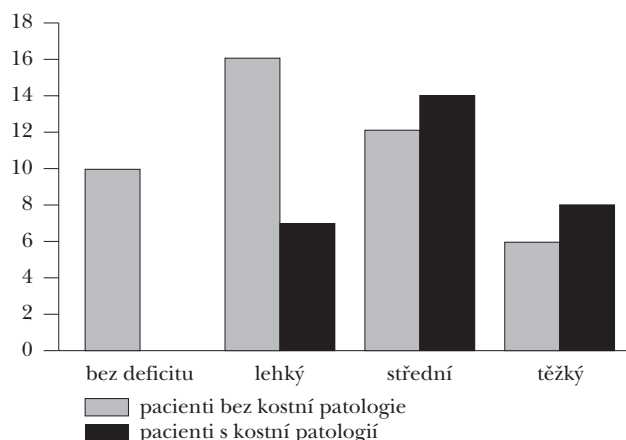
Obr. 1

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP): Obraz pokročilé chronické pankreatitidy se suprapapilární stenózou a prestenotickou dilatací pankreatického ductu na 5 mm. Patrný i dilatace bočních vývodů. (archív Hepatogastroenterologické kliniky)



Obr. 2

Endoskopická ultrasonografie (EUS): Obraz lehké, nepokročilé chronické pankreatitidy. Zvýrazněná (hyperechogenní) interlobulární septa, nerovná vnější kontura žlázy. (archív Hepatogastroenterologické kliniky)



na u 41 pacientů (56,2 %), střední u 12 pacientů (16,4 %) a těžká u 20 pacientů (27,4 %).

Abusus alkoholu byl anamnesticky zjištěn u 8 pacientů (11 %), u ostatních pacientů, tedy u 65 pacientů (89 %) byla vyloučena jiná etiologie CHP. Tuto skupinu lze tedy označit jako idiopatickou CHP.

U všech pacientů byla stanovena sérová koncentrace Ca, P, 25-OH vitamínu D, 1,25 (OH)₂ vitamínu D, alkalické fosfatázy (ALP) a kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (B-ALP), u pacientů s kostní demineralizací doplněny odpady Ca a P do moči za 24 hodin. Fyziologické hodnoty užívané v naší laboratoři jsou pro 25-OH vitamín D 50–300 nmol/l v letním období a 25–150 nmol/l pro zimní období, pro 1,25 (OH)₂ vitamín D 39–193 pmol/l. Vitamínu D byl hodnocen s ohledem na roční období. Za lehký deficit 25-OH vitamínu D byly považovány hodnoty 75–50 nmol/l, střední deficit 50–25 nmol/l a těžký pod 25 nmol/l. Fyziologické hodnoty sérového kalcia 2,15–2,55 mmol/l, sérového fosforu 0,87–1,45 mmol/l.

Všichni pacienti podstoupili densitometrické vyšetření na přístroji LUNAR Prodigy. Byl hodnocen počet směrodatných odchylek T-skóre v oblasti lumbální páteře L1–L4 a celkového proximálního femuru. Průměrný věk pacientů v době provedení densitometrie byl 46,61 ± 13,23 let.

Všichni pacienti užívali dlouhodobou pankreatickou substituci, dávky pankreatinu zohledňovaly subjektivní obtíže pacienta.

Z technických důvodů naší laboratoře nemohl být t. č. proveden test zevní sekretní funkce pankreatu stanovením elastázy I ve stolici.

Ve sledovaném souboru nebyli zařazeni pacienti s možnou postmenopauzální a senilní osteoporózou a také pacienti, jejichž další diagnóza byla spojena s dlouhodobým užíváním kortikosteroidů či jiným malabsorpčním syndromem, a mohla tak ovlivnit hodnoty kalciofosfátového metabolismu. Do sledování nebyly zařazeni pacienti s jinou možnou příčinou sekundární osteopatie (hepatopatie, nefropatie, malnutrice se snížením vazby vápníku i vitamínu D, Cushingův sy, hypertyreóza, hypogonadismus u mužů a mnohočetný myelom).

Výsledky

Kostní demineralizace byla zjištěna u 29 pacientů (39 % celého souboru), z toho osteopenie u 19 (26 % celého souboru; 65,5 % pacientů s osteopatiemi) (nejsou zde zahrnuti pacienti, kdy mohla být osteopenie skeletu projevem osteomalácie), osteoporóza u 4 (5,5 % celého souboru; 13,8 % pacientů s osteopatiemi) a osteomalácie u 6 (8,2 % celého souboru; 20,7 % pacientů s osteopatiemi) pacientů (viz graf 1). 1 pacient utrpěl osteoporotickou frakturu krčku levého femuru.

Skupinu bez kostní patologie tvořilo 27 pacientů (61,4 %) s lehkou CHP, 8 pacientů (18,1 %) se střední a 9 pacientů (20,5 %) s těžkou CHP. Mírnou hypokalcémií jsme detekovali u 1 pacienta (2,3 %), hyperkalcémií se nevyskytla. Hyperfosfatémií byla zjištěna u 2 pacientů (4,5), hypofosfatémií u 1 (2,3).

Deficit 25-OH vitamínu D byl zaznamenán u 34 pacientů (77,4 %), z toho lehký u 16 pacientů (47 %), střední u 12

(35 %) a těžký u 6 (18 %) pacientů (viz graf 2).

Hodnoty 1, 25 (OH)₂ vitamínu D, ALP i B-ALP byly u všech pacientů v mezích fyziologických.

Skupina se zjištěnou kostní patologií byla tvořena 14 pacienty (48 %) s lehkou, 4 (14 %) se střední a 11 (38 %) pacienty s těžkou CHP.

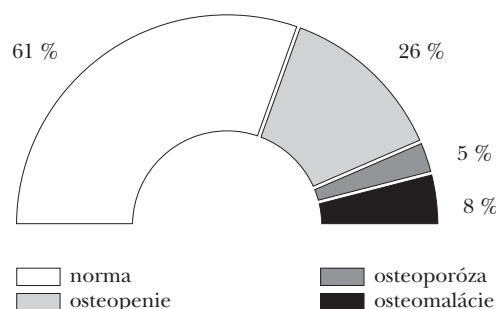
Mírná hypokalcémie byla zjištěna u 1 pacienta (3,7 %), mírná hyperkalcémie také u 1 pacienta (3,7 %). Mírnou hyperfosfatémií jsme detekovali u 2 pacientů (8 %) a hypofosfatémií se vyskytla u 1 pacienta (4 %). ALP i její kostní izoenzym byl u všech pacientů v normě.

Deficit 25-OH vitamínu D byl zaznamenán u všech pacientů, u 7 pacientů (24 %) lehký, u 14 (48 %) střední a u 8 (28 %) pacientů těžký (viz graf 2).

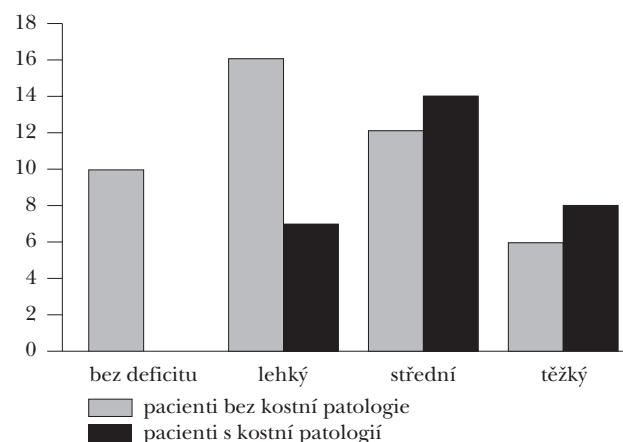
Hodnota 1, 25 (OH)₂ vitamínu D byla snížena u 1 pacienta (5,5 %) s přetrvávajícím abusem alkoholu. Hyperkalcémie s normokalcémií se vyskytla u 4 pacientů (19 %). Hypofosfatémie byla zjištěna u 1 pacienta (4,8 %), hyperfosfatémie u 2 pacientů (9,5 %).

Diagnózu osteomalácie lze připustit u 6 pacientů (20,7 %) z celkového souboru, přestože sérová koncentrace vápníku i fosforu byla u všech pacientů v normě, stejně jako kostní izoenzym ALP.

Graf. 1
Výskyt osteopatií u pacientů s chronickou pankreatitidou



Graf. 2
Deficit vitamínu D u pacientů s chronickou pankreatitidou



Diskuze

Zažívací trakt je hlavním místem vstřebávání živin, minerálních látek, stopových prvků a vitamínů, a není tedy velkým překvapením, že jeho poruchy jsou hlavní příčinou kostního onemocnění. Výskyt a typ metabolického kostního onemocnění závisí na závažnosti, trvání a typu malabsorpce. Zatímco zánětlivá onemocnění trávicího traktu, zejména Crohnova choroba jsou typicky spojena s poruchou metabolismu kostí [6], výskytem kostních změn u pacientů s chronickou pankreatitidou se doposud zabývalo jen velmi málo studií, přestože chronická pankreatitida patří mezi nejčastější onemocnění způsobující kostní změny [2].

Z metabolických osteopatií je nejčastěji s chronickou pankreatitidou v literatuře spojována osteomalacie. Při exokrinní insuficienci pankreatu dochází k malabsorpci, zejména triglyceridů s následnou steatoreou a tím k porušení enterohepatální cirkulace vitamínu D s rozvojem osteomalacie. Steatorea se však vyskytuje v pokročilém stádiu onemocnění, kdy deficit sekrece pankreatické lipázy dosáhne 90 % [7].

Více než polovina pacientů v našem souboru je sledována s lehkou formou chronické pankreatitidy, steatoreu jsme nepředpokládali a žádný pacient ji neudával. Přesto výskyt metabolických osteopatií (39 %) lze srovnat s výskytem osteopatií u pacientů s idiopatickými střevními mi záněty.

Výsledky našeho pozorování se poněkud liší od jiných studií [8,9] a to zejména v hodnotách $1,25(\text{OH})_2$ vitamínu D, které jsme kromě 1 pacienta nezaznamenali mimo fyziologické rozmezí. Tato diskrepance může být způsobena převahou idiopatické formy CHP (89 %) v našem souboru a tím jinými patofyziologickými mechanismy, jež se podílejí na vzniku osteopatií.

Resorpce vitamínu D ve střevě probíhá ve dvou fázích. První fáze je rychlá, dochází k adici vitamínu D na mukózu v proximální části tenkého střeva a pak následuje pomalý přenos do lymfatických cév [10]. Porucha vstřebávání vita-

mínu D a kalcia může být způsobena u idiopatických forem CHP změnou střevní flóry v důsledku bakteriálního rozkladu nenatrávených bílkovin a sacharidů s následným omezením adice vitamínu D na střevní mukózu [11]. Tuto variantu by však bylo potřeba ještě dále podrobněji zkoumat.

Závěr

Relativně vysoké procento (39 %) výskytu metabolických kostních osteopatií v našem souboru nás nutí k zamyšlení nad dispenzární péčí pacientů s chronickou pankreatitidou.

V pravidelném dispenzárním programu by tak kromě klinického, laboratorního a endosonografického vyšetření pacienta, mělo být pomýšleno na možnou kostní patologii.

V případech zjištění kostní patologie ji začít adekvátně léčit a zlepšit tak kvalitu života pacientů s chronickou pankreatitidou.

Literatura

1. Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia-New York, Lippencott-Raven Publisher, 1996:477.
2. Payer J, Killinger Z, Ďuriš I. Kostné zmeny pri gastrointestinálnych ochoreniach. Bratisl. lek. listy 1998;99:20–22.
3. Entemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120:682–707.
4. Ševčíková A, Dítě P, Novotný I, Valášková I, Gailiová R, Prečechtěllová M. Idiopatická chronická pankreatitida – výsledky prospektivní studie. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie 2006;60:119–122.
5. Manes G, Kahl S, Glasbrenner B, Malfertheiner P. Chronic pancreatitis: diagnosis and staging. Ann Ital Chir. 2000;71:145–146.
6. Palička V. Sekundární osteoporóza. Medicína po promoci 2006;7:20–25.
7. Dítě P. et al. Chronická pankreatitida. Praha, Galen 2002:135–137.
8. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone Mineral Metabolism, Bone Mineral Density and Body Composition in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic exocrine Insufficiency. International Journal of Pancreatology 2000;27: 21–26.
9. Payer J, Killinger Z, Aleryany S, Kratochvílová M, Ondrejka P. Nedostatek vitamínu D ako jedna z príčin kostných zmen pri chronickej pankreatitide. Vnitřní lékařství 1999;45:281–283.
10. Broulík P. Osteoporóza. Praha, Maxdorf 1999:112.
11. Kocián J. Resorpce vápníku u poruch zevní sekrece pankreatu. Československá gastroenterologie 1971;25:289–293.