

HRVATSKE SMJERNICE
ZA LIJEČENJE EGZOKRINE PANKREASNE INSUFICIJENCIJE*

CROATIAN GUIDELINES
FOR THE MANAGEMENT OF PANCREATIC EXOCRINE INSUFFICIENCY*

NADAN RUSTEMOVIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER,
RAJKO OSTOJIĆ, SILVIJA ČUKOVIĆ ČAVKA, SANDRA MILIĆ, BRANIMIR ANIĆ,
NEVEN LJUBIČIĆ, JASNA MESARIĆ, DAVOR ŠTIMAC**

Deskriptori: Egzokrina insuficijencija pankreasa – etiologija, komplikacije, liječenje; Lipaza – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Nadomjestna enzimska terapija; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Egzokrina pankreasna insuficijencija posljedica je brojnih bolesti gušterače (poput kroničnog pankreatitisa ili cistične fibroze) te ekstrapankreasnih bolesti poput celijakije i upalnih bolesti crijeva, ali nastaje i zbog promjena anatomskih odnosa nakon resekcija pankreasa i kirurških zahvata na crijevima i želucu. Prepoznavanje i adekvatno liječenje ovoga poremećaja bitno utječe na smanjenje najčešćih simptoma, poboljšanje nutritivnog statusa i posljedično smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Osnovna klinička posljedica egzokrine pankreasne insuficijencije (EPI) jesu maldigestija i malapsorpcija, u prvom redu masti i vitamina topljivih u mastima, što često rezultira steatorejom. Egzokrina funkcija gušterače određuje se mjerenjem razina fekalne elastaze 1. Nadomjesna terapija enzimima gušterače okosnica je terapije EPI. Primjena enzima u obliku obloženih minimikrosfera omogućuje otpornost u kiselome mediju i osigurava prijelaz enzima iz želuca istodobno s hranom. U odraslih osoba preporučena doza pankreasnih enzima ovisi o težini pankreatične insuficijencije te o veličini obroka i udjelu masti, a kreće se od 25.000 do 80.000 Ph. Eur. j. lipaze po obroku. Uz glavne obroke preporučuje se od 25.000 do 80.000 Ph. Eur. j., a uz međuobroke 10.000 do 40.000 Ph. Eur. j. lipaze. Nadomjesnu enzimsku terapiju potrebno je uzimati uz obrok kako bi se osiguralo adekvatno miješanje enzima s himusom. U bolesnika koji ne reagiraju adekvatno na terapiju mogu se primijeniti znatno više doze enzima, a pritom se preporučuje pokušaj terapije inhibitorima protonске pumpe. Bolesnici s EPI trebaju konzumirati manje, ali češće obroke uz potpunu apstinenciju od unosa alkohola. Ograničenje unosa masti ne preporučuje se.

Descriptors: Exocrine pancreatic insufficiency – etiology, complications, therapy; Lipase – therapeutic use, administration and dosage; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Pancreatic exocrine insufficiency is a major consequence of pancreatic diseases (e. g. chronic pancreatitis and cystic fibrosis), extrapancreatic diseases like celiac disease and Crohn's disease, and gastrointestinal and pancreatic surgical resections. Recognition of this entity is highly relevant to avoid malnutrition-related morbidity and mortality. The main clinical consequence of PEI is fat maldigestion and malabsorption, resulting in steatorrhea. Pancreatic exocrine function should be assessed by measuring levels of faecal elastase-1. Pancreatic enzyme replacement therapy is the mainstay of treatment for PEI. Administration of enzymes in form of enteric-coated minimicrospheres avoids acid-mediated lipase inactivation and ensures gastric emptying of enzymes in parallel with nutrients. In adults, the initial recommended dose of pancreatic enzymes is 25.000 units of lipase per meal, titrating up to a maximum of 80000 units of lipase per meal. Large meals require 25.000 – 80.000 units of lipase per meal while snacks require 10.000 – 40.000 units of lipase per meal. Oral pancreatic enzymes should be taken with meals to ensure adequate mixing with the chyme. Adjunct therapy with acid-suppressing agents may be useful in patients who continue to experience symptoms of PEI despite high-dose enzyme therapy. Patients with PEI should be encouraged to consume small, frequent meals and to abstain from alcohol. Dietary fat restriction is not recommended for patients with PEI.

Liječ Vjesn 2012;134:141–147

Gušterača ima središnju ulogu u probavi jer izlučuje više vrsta probavnih enzima u gastrointestinalni sustav. Oslobođanje enzima pankreasa usklađeno je međugrom neural-

nih i hormonskih čimbenika koji se javljaju kao odgovor na ulazak hrane u gastrointestinalni sustav. Neravnoteža ovih zbivanja često vodi prema nastanku nutritivnih poremećaja

* Smjernice Hrvatskoga društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora / Guidelines of Croatian Society of Clinical Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society for Quality Improvement in Health Care, Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology, Croatian Society of Rheumatology, Croatian Medical Association

** Hrvatsko gastroenterološko društvo (prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; dr. sc. Silviya Čuković Čavka, dr. med.; prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Ljubi-

čić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. biotech.), Hrvatsko društvo za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite HLZ-a (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; doc. dr. sc. Jasna Mesarić, dr. med.), Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Krznarić, Klinička jedinica za kliničku prehranu i Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr
Primljeno 5. travnja 2012., prihvaćeno 10. travnja 2012.

i pothranjenosti te pojavnosti simptoma vezanih uz maldigestiju i malapsorpciju nutrijenata.¹

Ulogu gušterače u procesu probave i apsorpcije hrane obilježava dostatna sekrecija egzokrinih enzima, u prvom redu lipaze, amilaze, tripsina i kimotripsina te natrijeva hidrogenkarbonata. Sekrecijom inzulina i glukagona definirana je endokrina funkcija gušterače te uloga u metabolizmu makronutrijenata.

Broj odraslih bolesnika koji pokazuju znakove zatajivanja pankreasne funkcije raste posljednjih godina u razvijenim zemljama svijeta. Vodeći su uzroci porast incidencije kroničnog pankreatitisa kao posljedica prekomjernog konzumiranja alkohola te produljenje životnog vijeka bolesnika s cističnom fibrozom.²

U ovim smjernicama posebnu pozornost posvećujemo relativnoj i apsolutnoj insuficijenciji egzokrine funkcije gušterače te bolestima i stanjima, koja dovode do njezina nastanka kao i načinu liječenja.

Gušterača ima važne funkcionalne pričuve, a klinički znakovi nedostatne sekrecije probavnih enzima javljaju se tek kada je smanjenje sekrecije enzima, u prvom redu pankreasne lipaze, veće od 90%, što je posljedica znatnog oštećenja ili gubitka žljezdanog parenhima. Budući da je glavni stimulus za sekreciju pankreasnih enzima hrana, osobito mast u duodenumu, moguće smanjenje sekrecije može biti posljedica i asinkronije nakon obroka. U fiziološkim situacijama sekrecija egzokrinih enzima svoj vrhunac doseže unutar prvog sata nakon obroka, a nešto niže razine oslobađaju se u idućih nekoliko sati.

Nerijetko insuficijencija egzokrine funkcije gušterače nastaje zbog opstrukcije na razini Vaterove papile, zajedničkog voda ili pankreasnog kanala.

Relativnom insuficijencijom nazivamo stanja u kojima je fiziološka razina sekrecije enzima barem u početnim fazama očuvana, ali zbog različitih funkcionalnih ili kliničkih stanja nedovoljna kao u slučajevima hipersekrecije želučane kiseline u Zollinger-Ellisonovu sindromu ili u stanjima nakon gastrektomije.³

Apsolutna egzokrina insuficijencija jest stanje količinski nedostatne sinteze ili sekrecije enzima kao posljedice smanjenja parenhima gušterače, što dovodi do poremećaja probave te razvoja kliničkih simptoma. Klasični su primjeri ovog stanja cistična fibroza i kronični alkoholni pankreatitis.

U kliničkoj slici egzokrine insuficijencije gušterače vodeći je problem malapsorpcija masti te posljedica steatorreja. Uz to nerijetko se javljaju bol u trbuhu, meteorizam i flatulencija te značajan gubitak tjelesne mase.^{3,4}

U dijagnostici egzokrine insuficijencije gušterače doskora je određivanje količine masti u uzorku trodnevne stolice bilo »zlatni standard« koji nije nailazio na suradljivost ni bolesnika ni odjelnog i laboratorijskog osoblja.⁵

Od indirektnih testova danas važnu ulogu ima određivanje fekalne elastaze 1 koja se nametnula kao standard u kliničkom radu.

Razina fekalne elastaze niža od 200 mcg/g u stolici govori u prilog umjerenj pankreasnoj insuficijenciji, a niža od 100 mcg/g u prilog teškoj egzokrinom insuficijenciji gušterače.⁶

Ove smjernice nastale su suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave različitim aspektima skrbi o bolesnicima s egzokrinom pankreasnom insuficijencijom. Pri razvoju smjernica, konzultirani su znanstveni i stručni izvori, poglavito iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library.

Ciljevi rada

Egzokrina pankreasna insuficijencija posljedica je brojnih bolesti pankreasa, a često se javlja i zbog kirurških zahvata u gastrointestinalnom sustavu te kod više ekstra-pankreasnih bolesti koje navodimo u ovim smjernicama. U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice za liječenje egzokrine insuficijencije gušterače. Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti za definiranje smjernica za liječenje bolesnika s egzokrinom insuficijencijom gušterače u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga gastroenterološkog društva), organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu predstavljamo.

Smjernice su izrađene s ciljem da upozore na specifičnosti terapije i nutritivne potpore različitih bolesti koje se manifestiraju egzokrinom insuficijencijom gušterače.

Radna verzija smjernica predstavljena je 15. 11. 2011. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom siječnja i veljače 2012., uz prihvaćanje primjedaba članova radne skupine koje su pristigle e-poštom.

Način rada

Tijekom 2011. godine u organizaciji Hrvatskoga društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora održano je nekoliko stručnih sastanaka na kojima se raspravljalo o problemu liječenja egzokrine pankreasne insuficijencije. U završnoj otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 15. 11. 2011. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskoga društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za kvalitetu medicinske skrbi Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga gastroenterološkog društva, kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, KBC-a Sestre milosrdnice i Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije u bolesnika u Republici Hrvatskoj.

Tijekom siječnja i veljače 2012. godine, nakon što je izrađena radna verzija teksta, još smo jedanput stupili u vezu sa svim članovima tima glede možebitnih nadopuna, a primjedbe dostavljene e-poštom uvrštene su u konačni tekst.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije⁷ te Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti,⁸ kao i Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio).^{9,10}

Najčešći klinički entiteti kod kojih se pojavljuje egzokrina insuficijencija gušterače

Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) nasljeđuje se autosomno recesivno, pojavnost je u bijeloj rasi 1:2500 novorođenih, a u podlozi je poremećaj u sintezi glikoproteina koji regulira membranske protoke vode i elektrolita, osobito klorida.

Klinički je CF karakterizirana u prvom redu respiratornim komplikacijama u progresivan nastanak bronhiektazija, narušenom funkcijom probavnog sustava uz znatno oštećenje parenhima gušterače te nastankom teške pothranjenosti uz deficit makronutrijenata, u prvom redu masti i proteina te vitamina topljivih u mastima.¹¹ Životni vijek bolesnika znatno je skraćen, no zahvaljujući naprecima u ranoj detekciji i u terapiji, sve veći broj bolesnika ulazi u odraslu dob s očekivanim trajanjem života do 40 godina.

Egzokrina insuficijencija gušterače te narušeni nutritivni status nastupaju u djetinjstvu u gotovo 85% bolesnika i veliki su izazov u liječenju ove skupine bolesnika.¹² Nakupljanje viskozog, viskoproteinskog sadržaja u lumenu kanalića gušterače na svim razinama dovodi do opstrukcije, a potom i razaranja acinusnih stanica uz fibrozu te nastanak egzokrine insuficijencije. U kliničkoj slici dominiraju obilne, masne stolice izrazito neugodna mirisa. Malapsorpcijski sindrom nastupa kada se sekrecija enzima spušta ispod 1–2% normalnih vrijednosti.¹³

Kronični pankreatitis

Jedan on najčešćih uzroka nastanka egzokrine insuficijencije gušterače je kronični pankreatitis. Karakteriziran je progresivnim i ireverzibilnim oštećenjem endokrine i egzokrine funkcije gušterače.¹ Etiologija bolesti je različita, no u 60–70% slučajeva uzrok bolesti je alkohol, a u tih bolesnika egzokrina insuficijencija nastaje 5–6 godina nakon pojave bolesti.^{1,14} Dominantan simptom kod bolesnika s kroničnim pankreatitisom je bol koju često nije moguće kontrolirati bez opioidnih analgetika ili neurolize celijačnih ganglija. Kronični pankreatitis može dovesti do stenozne ne samo pankreasnih vodova već i bilijarnih putova, pa i stenozne lumena dvanaesnika.

Steatoreja kao klasični znak bolesti javlja se relativno kasno u kliničkom tijeku te je znakove egzokrine insuficijencije potrebno prepoznavati ranije kako bi se prevenirao nastanak teške pothranjenosti. Uz steatoreju često su prisutni meteorizam, abdominalna nelagoda i znatan gubitak tjelesne težine.⁵

Akutni pankreatitis

Akutna upala gušterače čest je entitet, etiološki najčešće povezan s abuzusom alkohola ili kolelitijazom, a spektar manifestacija kreće se od blagog do vrlo teškog oblika. U brojnim slučajevima akutnog pankreatitisa prati se privremena i značajna egzokrina insuficijencija koja može trajati više mjeseci pa i godina, a uočena je u gotovo polovine bolesnika s akutnim pankreatitisom.¹⁵

Težina egzokrine insuficijencije korelira s opsegom nekroze tijekom akutne manifestacije bolesti. U radu Bozhurta i suradnika analizirana su 53 bolesnika nakon teškoga nekrotizirajućeg pankreatitisa. Četiri tjedna nakon pankreatitisa 74% ispitanika imalo je blagu do umjereno tešku egzokrinu insuficijenciju gušterače, dok je 26% bolesnika pokazivalo težak poremećaj funkcije. Čak 80–85% bolesnika pokazivalo je znakove pankreasne insuficijencije i 18 mjeseci nakon inicijalnog događaja.⁴

Ne iznenađuje što su veća frekvencija i težina egzokrine insuficijencije češće u alkoholnom pankreatitisu nego u onom bilijarne etiologije, s obzirom na to da bolesnici s akutnim pankreatitisom alkoholne etiologije najčešće već pri pojavi akutne atake bolesti imaju prisutne kronične promjene tkiva gušterače u smislu latentne egzokrine insuficijencije.¹⁶

Pankreatektomija

Pankreatektomija je terapijska opcija kod benignih i malignih bolesti gušterače. Različiti tipovi resekcija gušterače uzrokuju različitu razinu egzokrine insuficijencije. U svih bolesnika s resekcijom gušterače potrebno je potvrditi egzokrinu insuficijenciju te diferencirati takve bolesnike budući da dugotrajno uzimanje oralnih pankreasnih enzima može značajno poboljšati kvalitetu života.^{17,18}

Neresektabilni karcinom gušterače

U 90% bolesnika s karcinomom gušterače postoji gubitak težine u vrijeme dijagnosticiranja bolesti.¹⁹ U prvom redu radi se o složenome mehanizmu tumorske kaheksije koja je posljedica međuigre tumora i imunskog sustava domaćina. Gubitak težine dijelom je uzrokovan maldigestijom i malapsorpcijom, a može biti i rezultat neprimjerenog izlučivanja enzima.^{20,21}

Gastrektomija

Gastrektomija je indicirana u liječenju karcinoma, katkad kod krvarećih ulkusa, polipa te perforacija. U većine bolesnika u kojih je učinjena parcijalna ili totalna gastrektomija razvija se sekundarna egzokrina insuficijencija.^{1,22} U visokom postotku prisutna je i steatoreja. Studije konzistentno potvrđuju znatno sniženje sekrecije bikarbonata i lipaze iako mehanizmi nisu potpuno objašnjeni. Jedan od mogućih razloga jest poremećena anatomija nakon kirurškog zahvata što dovodi do nesinkroniziranog izlučivanja žuči i pankreasnog sekreta, neadekvatnog miješanja hrane i pankreasnog soka te kratkog kontakta hrane i probavnih enzima. Smanjeno lučenje gastrina i povišena razina kolekistokinina dodatni su mehanizmi koji utječu na razvoj egzokrine pankreasne insuficijencije.¹

Kirurški zahvati na crijevima

Kirurgija tankog crijeva zadnjih godina doživljava pravu ekspanziju. Egzokrina insuficijencija gušterače može nastati nakon resekcija pojedinih segmenata tankog crijeva zbog različitih kliničkih stanja kao što su Crohnova bolest, tumori, ulceracije, gangrena, opstrukcija ili trauma. Budući da se u podlozi radi o vrlo složenim kompenzacijskim homeostatskim mehanizmima s ciljem očuvanja preostale apsorpcijske funkcije tankog crijeva, u situacijama kada prijete nastanak zatajenja crijevne funkcije nerijetko dolazi i do hipertrofije gušterače i očuvanja volumena sekrecije egzokrinih enzima.⁴ Hipersekrecija gastrina koja se javlja nakon resekcija većih segmenata tankog crijeva pokazuje trofičko djelovanje na parenhim gušterače, uz znatan porast ukupne DNK, što upućuje na staničnu hiperplaziju. Hipergastrinemija, bilijarna i pankreasna sekrecija imaju važnu ulogu u ranom adaptacijskom periodu preostalih segmenata crijeva. Ipak, izgleda da funkcionalna aktivnost gušteračnih enzima pokazuje nešto niže razine negoli što je očekivano te stoga nije naodmet napomenuti da u ovim situacijama možemo očekivati i znakove egzokrine insuficijencije kao što su bol, proljev, steatoreja, mučnina, malapsorpcija i gubitak tjelesne težine.¹

Upalne bolesti crijeva (UBC)

Egzokrina pankreasna insuficijencija može biti ekstraintestinalna manifestacija upalne bolesti crijeva. Rezultati studija koje se bave ovim problemom variraju ovisno o načinu selekcije bolesnika i o dijagnostičkim testovima koji se rabe.²³ Određivanje humane fekalne elastaze 1 (FE-1) u sto-

lici neinvazivan je test u dijagnostici pankreasne insuficijencije kojemu je evidentirana osjetljivost između 54 do 95% i specifičnost od oko 80%.²⁴ Pregledom literature nalazi se da u testu fekalne elastaze 1 kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva čak 11,8 do 18% bolesnika ima niske vrijednosti FE-1, što može upućivati na egzokrinu insuficijenciju gušterače.^{25,26} EPI u bolesnika s upalnim bolestima crijeva klinički je karakterizirana najčešće benignim tijekom i reverzibilnošću. S druge strane treba imati na umu da su učestale stolice, vezane za stupanj upalne aktivnosti bolesti, kod određenog broja bolesnika odgovorne za lažno pozitivni nalaz testa FE-1.

Celijakija

Podaci iz novijih studija iz temelja su promijenili znanje o celijakiji, osobito u odraslih bolesnika.²⁷ Pankreasna egzokrina insuficijencija čest je nalaz kod bolesnika s neliječenom celijakijom.^{28,29} Procjenjuje se da se kod 40% ovih bolesnika registrira neki oblik EPI.²⁹ Određeni broj bolesnika unatoč striktnoj bezglutenskoj dijeti zadržava neke od simptoma osnovne bolesti, najčešće proljev. Tada treba misliti na EPI koja se uspješno može korigirati supstitucijskom terapijom pankreasnim enzimima kako bi se bolesnicima poboljšala kvaliteta života.^{30,31} Pankreasna egzokrina insuficijencija u celijakičara najčešće je reverzibilna te nestaje nakon oporavka atrofije crijevnih resica bezglutenskom dijetom.³²

Diabetes mellitus

Egzokrini i endokrini dijelovi gušterače povezani su anatomski i fiziološki te patološki proces jedne funkcionalne cjeline može utjecati na drugu i obrnuto. Često je egzokrina PI udružena s dijabetesom, s prevalencijom od oko 42%³³ bilo da se radi o tipu 1 ovisnom o inzulinu (45–55%) ili tipu 2 dijabetesa neovisnom o inzulinu (30–35%).

Objašnjenja se temelje na nekoliko hipoteza: nedostatku inzulina kao trofičkog faktora za stanice egzokrinog pankreasa, promjenama u sekreciji i djelovanju drugih hormona endokrinog pankreasa, autoimunom odgovoru na zajedničke egzokrine i endokrine antigene, a u posljednje se vrijeme spekulira da su morfološke i funkcionalne promjene posljedica dijabetičke neuropatije.³⁴ Dobro je znano da dijabetes može biti posljedica preegzistentne bolesti egzokrinog pankreasa, kao što je kronični pankreatitis. Incidencija dijabetesa uzrokovana bolešću egzokrinog pankreasa čini se podcijenjenom, jer ona čini više od 8% generalne dijabetičke populacije. Upravo ta klinička opservacija postojanja udružene egzokrine i endokrine insuficijencije gušterače dovela je do reklasifikacijskih studija i etabliranja entiteta koji se katkad naziva diabetes mellitus tipa 3.³³

Supstitucijska terapija pankreatičnim enzimima kod ovih pacijenata ovisi o kliničkoj slici, poglavito steatoreji, dok je za potvrdu kliničke koristi potrebno više konfirmacijskih studija.

Reumatske bolesti

Zahvaćanje egzokrinog dijela gušterače moguće je u upalnim reumatskim bolestima. U bolesnika s kliničkim znakovima egzokrine pankreasne insuficijencije nejasna uzroka treba pomisliti na sustavne autoimunosne bolesti kao moguću uzrok (odrediti ANF). Blagi serozni pankreatitis viđa se u sklopu SLE-a (izravno zbog bolesti, rjeđe iatrogeno). Zahvaćanje pankreasa češće se spominje u sklopu zahvaćanja drugih egzokrinih žlijezda u Sjögrenovoj bolesti (autoimunosna egzokrinopatija, skr. SSjō).³⁵ Često je preklapanje SSjō i primarne bilijarne ciroze,³⁶ a opisana je skupina pre-

klapajućih autoimunskih poremećaja povezanih s povišenom razinom IgG4 (SSjō, primarna bilijarna ciroza, autoimunosni pankreatitis, retroperitonealna fibroza).³⁷ U literaturi se opisuje veća učestalost celijakije u bolesnika sa SSjō u odnosu prema općoj populaciji.³⁸ Iako je porast serumskih amilaza u bolesnika sa SSjō relativno čest, strukturne lezije vidljive na CT-u bitno su rjeđe. Nakon postavljanja dijagnoze osnovne bolesti dijagnostika i obrada egzokrine pankreasne insuficijencije u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima provode se jednako kao u ostalim bolestima.

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC)

Ovaj učestali sindrom karakteriziran je bolima u trbuhu, nadimanjem i poremećajima u ritmu pražnjenja, odnosno stolica. Moguće je da pridružena EPI može pogoršavati simptome SIC kod pacijenata s predominantnim proljevima, gdje supstitucijska terapija može reducirati proljeve i ublažiti abdominalne boli.³⁹

Virus humane imunodeficijencije (HIV)

Malapsorpcija masti čest je problem u pacijenata s HIV-infekcijom. Procjenjuje se da je steatoreja posljedica egzokrine PI u oko 30% pacijenata.⁴⁰ Supstitucijska terapija pankreasnim enzimima može reducirati gubitak masti.

Shwachman-Diamondov sindrom

Shwachman-Diamondov sindrom rijedak je autosomno recesivni poremećaj koji je karakteriziran hipoplazijom gušterače uz egzokrinu insuficijenciju, neutropeniju, trombocitopeniju ili anemiju i promjene skeleta koje dovode do niskog rasta.

Steatoreja je vodeći simptom. S vremenom dolazi do oporavka apsorpcije, ali ne i do oporavka sekrecije gušteračnih enzima.⁴¹

Liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije nadomjesnom terapijom enzimima pankreasa

Pankreasni enzimi već se više od stotinu godina uspješno rabe u liječenju maldigestije hranjivih tvari uzrokovane zatajenjem egzokrine funkcije gušterače.

Cilj liječenja egzokrinog zatajivanja pankreasa osigurati optimalne količine pankreasnih enzima koji će se ravnomjerno i izdašno pomiješati s hranom u želucu te istodobno s himusom ući u duodenum.⁴² S hranom se u želucu mogu optimalno pomiješati te bez teškoća proći kroz pilorički kanal jedino čestice enzima pankreasa promjera od 0,7 do 1,6 mm koje nazivamo minimikrosferama. Enzime minimikrosfera štiti od inaktivacije kiselim želučanim sadržajem acidorezistentna ovojnica. Tako se osigurava aktivacija enzima gušterače u pravo vrijeme i na pravome mjestu – u duodenumu.⁴³

Nakon oralne primjene kapsule se brzo otapaju u želucu i oslobađaju stotine minimikrosfera. To je princip višejediničnih doza koji osigurava dobro miješanje minimikrosfera s himusom, istodoban prolaz s himusom kroz pilorički kanal i optimalnu raspodjelu enzima u himusu. Kada minimikrosfere stignu do tankog crijeva, njihova se ovojnica vrlo brzo otapa (pri pH \geq 5,5) oslobađajući enzime s lipolitičkom, amilolitičkom i proteolitičkom aktivnošću, kako bi osigurali probavu masti, škroba i bjelančevina. Produkti enzimske razgradnje zatim se apsorbiraju, odmah ili nakon daljnje hidrolize intestinalnim enzimima.^{44–47}

Rezultati kliničkih ispitivanja i praktična iskustva temelj su današnjih preporuka koje upućuju na primjenu 25.000–

80.000 Ph. Eur. j. lipaze kao standardne terapijske doze potrebne za probavu glavnih dnevnih obroka. Za manje obroke i međuobroke preporučuje se doza od 10.000 do 40.000 Ph. Eur. j. lipaze. Iako vrijede ove opće smjernice, dozu treba prilagoditi svakom bolesniku u skladu s težinom osnovne bolesti, stupnjem maldigestije i sadržajem masti u obroku.¹

U slučaju neuspjeha inicijalne nadomjesne terapije enzimima gušterače valja razmotriti potencijalne uzroke neuspjeha. Najčešći je uzrok neuspjeha terapije subdoziranje enzimima gušterače. Stoga je logičan prvi potez povišenje doze, uz motrenje resorpcije masti i kliničkog odgovora, do maksimalnih 10.000 Ph. Eur. j. lipaze po kilogramu tjelesne mase na dan, što je doza koju možemo primijeniti kod najtežih oblika insuficijencije primjerice u djece s cističnom fibrozom. Uz to može biti potrebna i inhibicija gastrične sekrecije uz pomoć inhibitora protonске pumpe.^{1,4}

Tablica 1. Standardna terapija pankreasnim enzimima kod egzokrine pankreasne insuficijencije

Table 1. Standard therapy with pancreatic enzymes in pancreatic exocrine insufficiency

Obrok/Meal	Pankreasni enzimi/Pancreatic enzymes (Eur. j.)
Zajuttrak/Lunch	10.000–40.000
Doručak/Breakfast	25.000–80.000
Ručak/Dinner	25.000–80.000
Užina/Snack	10.000–40.000
Večera/Supper	25.000–80.000

Tablica 2. Pripravci dostupni u Republici Hrvatskoj za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije⁴⁸

Table 2. Preparation available in the Republic of Croatia for treatment of pancreatic exocrine insufficiency⁴⁸

Naziv/Name Proizvođač/ Manufacturer	Sastav/Ingredients	Oblik/Form
KREON® 10.000 Abbott Laboratories	lipaza, amilaza, proteaza lipase, amylase, protease	20 ili/or 100 kapsula/ capsules (10.000+8.000 + 600 Ph. Eur. j.)
KREON® 25.000 Abbott Laboratories	lipaza, amilaza, proteaza lipase, amylase, protease	100 kapsula/capsules (25.000 + 18.000 + 1.000 Ph. Eur. j.)
KREON® 40.000 Abbott Laboratories	lipaza, amilaza, proteaza lipase, amylase, protease	50 ili/or 100 kapsula/ capsules (25.000 + 40.000 + 1.600 Ph. Eur. j.)

Nutritivna potpora kod egzokrine pankreasne insuficijencije

Svaki poremećaj egzokrine funkcije gušterače zahtijeva posebnu pozornost s obzirom na nutritivne aspekte terapije.

Opći principi dijetoterapije egzokrine insuficijencije gušterače

Procjena nutritivnog statusa

Svakom bolesniku s dijagnosticiranom egzokrinom insuficijencijom gušterače potrebno je procijeniti nutritivni status nekom od validiranih metoda, kao što je Nutrition Risk Screening 2002 (NRS2002).⁴⁹ U proces procjene nutritivnog rizika i propisivanja nutritivne njege preporučljivo je uključiti klinički tim za nutritivnu terapiju.

Gubitak tjelesne mase u odraslih osoba ili nedovoljan prirast tjelesne mase u djece učestale su manifestacije koje prate EPI, zbog razvoja malapsorpcije masti i izbjegavanja hrane zbog bojazni od abdominalne boli.¹ Moguća je pojava malapsorpcije vitamina topljivih u mastima (A, D, E i K), iako je klinička manifestacija simptoma deficita rijetka. Također, zabilježen je i nedostatak vitamina B12. Ujedno valja imati na umu da je osteopenija prepoznata komplikacija kroničnog pankreatitisa. Kod oboljelih alkoholičara postoji poseban rizik od nedostatka tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2) i piridoksina (vitamina B6). Ako razine vitamina u serumu upućuju na deficit, valja primijeniti nadomjesne vitaminske pripravke.

Ritam obroka i specifične nutritivne intervencije

Prihvatljivije je unos hrane tijekom dana raspodijeliti na šest ili više manjih obroka negoli na tri veća obroka. Obilniji obroci često nisu privlačni pacijentima sa simptomatskim EPI te se manji obroci najčešće bolje podnose. Smatra se da je smjesa himusa i enzima gušterače učinkovitija kada se konzumiraju manji obroci. Takav način prehrane može povećati sadržaj energije, proteina i mikronutrijenata u prehrani i stoga olakšati prirast tjelesne mase te dovesti do poboljšanja nutritivnog statusa.¹

Preporučuje se adekvatan unos energije od 30 do 35 kcal/kg, a dijeta treba biti bogata ugljikohidratima i proteinima. Uobičajene preporuke podrazumijevaju unos proteina od 1,0 do 1,5 g/kg tjelesne mase na dan, a masti osiguravaju <30 do 40% ukupnih dnevnih kalorija. Osnovni je cilj nutritivne terapije osigurati adekvatan rast u djece i prevenirati gubitak tjelesne mase u odraslih.

Budući da alkohol inhibira izlučivanje lipaze te stoga pridonosi malapsorpciji masti, apstinencija od alkohola ključna je kod svakog poremećaja egzokrine funkcije gušterače. S vremenom, konzumacija alkohola može uzrokovati još jače i brže propadanje funkcije gušterače.¹

Nekoć se unos masti prehranom kod pacijenata s EPI ograničavao kako bi se izbjegla njihova malapsorpcija i smanjila pojava steatoreje. Međutim prehrana s niskim unosom masti ima i nisku energetska vrijednost, a smanjen je i unos vitamina topljivih u mastima, koji se ionako nedovoljno apsorbiraju u osoba s EPI. Suvremeni pristup dijetoterapiji EPI ne zahtijeva ograničenje unosa masti. Urvnotežena prehrana u kombinaciji s adekvatnom nadomjesnom terapijom enzimima gušterače uspješno se provodi u većine oboljelih.¹ U pacijenata u kojih je restrikcija masti ipak potrebna stupanj ograničenja unosa masti ovisi o težini malapsorpcije masti. Općenito, obično se podnosi prosječni unos od manje od 40 do 60 g na dan.¹⁴

Trigliceridi srednje dugog lanca (MCT) apsorbiraju se izravno u portalnu cirkulaciju i pritom nije potrebna pankreasna lipaza. MCT se kao dodatak prehrani može rabiti kao nadopuna unosu masti i kalorija u pacijenata s teškom malapsorpcijom, iako upotrebu katkad ograničava njihov teško prihvatljiv okus. U pacijenata čiji simptomi opstaju unatoč nadomjesnoj enzimskoj terapiji ili vrlo teško dobivaju na tjelesnoj masi indiciran je ipak i dodatak MCT-a prehrani. Pritom valja imati na umu da su MCT-ulja osjetljivija na toplinu i stoga se ne mogu rabiti za prženje i pečenje. Najbolje ih je dodavati enteralnim pripravcima ili već pripremljenoj hrani.^{1,14}

Najvažniji principi nutritivne terapije kroničnog pankreatitisa jesu smanjenje steatoreje i adekvatan unos energije. Više od 80% pacijenata moguće je adekvatno liječiti normalnom prehranom i potporom enzimima gušterače. U 10–15%

svih bolesnika indicirani su enteralni pripravci primjenjivi oralnim putem kao dodatak prehrani. Hranjenje putem sonde indicirano je u približno 5% pacijenata s kroničnim pankreatitisom.

Uobičajena prehrana dovoljna je u većini slučajeva, no, ako je kalorijski unos nizak, mogu se davati oralni nutritivni suplementi (ONS) s cjelovitim proteinima te enzimi gušterače. Ako se oni dobro ne podnose, valja pokušati s ONS na temelju peptida koji su vjerojatno učinkovitiji od intaktnih proteina.⁵⁰

Primjena potpune parenteralne prehrane u bolesnika s EPI indicirana je rijetko, a tada se uglavnom radi o opstruktivnim smetnjama pasaži himusa te u onih s kompleksnom fistulirajućom bolešću.⁵¹

Usklađivanje obroka s terapijom probavnim enzimima

Vrijeme uzimanja terapije enzimima može utjecati na učinkovitost primijenjenih enzima gušterače. Ako se enzimi uzmu prije obroka, teorijski, mogu napustiti želudac prije nego što to učini obrok i u tom se slučaju samo dio obroka može adekvatno probaviti. Ako se enzimi uzmu nakon obroka, dio obroka može napustiti želudac prije enzima i ponovno probava ostaje nepotpuna. Najbolji je pristup uzeti enzime s obrokom ili tijekom njega, odnosno preporučuje se uzeti pola ili trećinu ukupne doze na početku obroka, a ostatak tijekom obroka.⁴

Zaključci

- Egzokrina pankreasna insuficijencija javlja se kao posljedica više kliničkih entiteta, poglavito bolesti gušterače, ali i brojnih drugih bolesti i kirurških zahvata u probavnom sustavu.
- Mjerenje fekalne elastaze 1 temelj je dijagnostike egzokrine funkcije gušterače. Razina fekalne elastaze niža od 200 mcg/g u stolici govori u prilog umjerenj pankreasnoj insuficijenciji, a niža od 100 mcg/g u prilog teškoj egzokrinnoj insuficijenciji gušterače.
- Cilj je liječenja egzokrinog zatajivanja pankreasa osigurati unos optimalnih količina pankreasnih enzima koji će se ravnomjerno i izdašno pomiješati s hranom u želucu te istodobno s himusom ući u duodenum.
- Okosnica terapije egzokrine pankreasne insuficijencije jest supstitucija enzima pankreasa. Uz glavne obroke valja primijeniti dozu od 25.000 do 80.000 Ph. Eur. j., dok se uz međuobroke preporučuje davanje 10.000–40.000 Ph. Eur. j.
- Vrijeme uzimanja terapije enzimima može utjecati na učinkovitost primijenjenih enzima gušterače te je najbolji pristup uzeti enzime s obrokom ili tijekom njega, a ne prije ili nakon obroka. Točnije, preporučuje se uzeti pola ili trećinu ukupne doze na početku obroka, a ostatak tijekom obroka.
- Uravnotežena prehrana u kombinaciji s adekvatnom nadomjesnom terapijom enzimima gušterače uspješno se provodi u većine oboljelih. Osnovni je cilj nutritivne terapije osigurati adekvatan rast u djece i prevenirati gubitak tjelesne mase u odraslih.
- Preporučuje se adekvatan unos energije od 30 do 35 kcal/kg, a dijeta treba biti bogata ugljikohidratima i proteinima.
- Suvremeni pristup dijetoterapiji EPI ne zahtijeva ograničenje unosa masti prehranom. Uobičajene preporuke podrazumijevaju unos proteina od 1,0 do 1,5 g/kg tjelesne mase na dan, a masti osiguravaju <30 do 40% ukupnih dnevnih kalorija.
- Uobičajena prehrana dovoljna je u većine bolesnika, no, ako je kalorijski unos nizak, mogu se dodati oralni nutritivni suplementi s cjelovitim proteinima te enzimi gušterače. Kod intraktabilnog oblika EPI primjenjuju se srednjolančani trigliceridi putem komercijalnih enteralnih pripravaka u svrhu povišenja energetskog unosa.
- Primjena potpune parenteralne prehrane u bolesnika s EPI indicirana je rijetko, a tada se uglavnom radi o opstruktivnim smetnjama pasaži himusa te u onih s kompleksnom fistulirajućom bolešću.

LITERATURA

- Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH; Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Austral* 2010;193(8):461–46.
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(1):45–63.
- Dominguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(2):12–6.
- Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis* 2010;28(2):339–43.
- Frulloni L, Falconi M, Gabrielli A i sur. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010;425:S381–S406.
- Turner RC, McDermott R. Using faecal elastase-1 to screen for chronic pancreatitis in patients admitted with acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2006;8(3):223–6.
- Krznaric Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i meggestrol-acetata u sindromu tumorske kateksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381–6.
- Krznaric Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur. (2010) Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u liječenju Crohnove bolesti. *Liječ Vjesn* 132(1–2),1–7.
- Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi. *Liječ Vjesn* 2011;133:231–40.
- Krznaric Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – dio II (klinička prehrana). *Liječ Vjesn* 2011;133:299–307.
- Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(1):35–49.
- Baker SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:1079–84.
- Cystic Fibrosis Australia*. <http://www.cysticfibrosis.org.au/aboutcf> (accessed Feb 2012).
- Bormann PC i sur. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 2010;100:845–60.
- Anderson E, Anderson R. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1035–9.
- Migliori M, Pezelli R. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28:359–63.
- Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:947–55.
- Czako L, Takacs T, Hegyi P i sur. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:597–603.
- Neoptolemus JP, Ghaneh P, Andren-Sandberg A i sur. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 1999;25:171–80.
- Bachmann J, Ketterer K, Marsch C i sur. Pancreatic cancer-related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer* 2009;9:255.
- Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP i sur. Placebo control trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patient with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42:92–6.
- Friess H, Böhm J, Müller MW i sur. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:341–7.
- Heikius B, Niemela S, Lehtola J, Karttunen T, Lahde S. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:517–32.
- Loser C, Mollgraad A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580–6.

25. *Rustemović N, Grubelić Ravić K, Čuković-Čavka S i sur.* Pancreatic insufficiency in inflammatory bowel disease. Assessment by fecal elastase-1. *J Crohn Col* 2009;3(1):S43.
26. *Maconi G, Dominici R, Molteni M i sur.* Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by Fecal Elastase-1. *Dig Dis Sci* 2008;53:262–70.
27. *Green PH, Cellier C.* Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731–43.
28. *Evans KE, Leeds JS, Morley S, Sanders DS.* Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig Dis Sci* 2010;55(10):2999–3004.
29. *Carroccio A, Iacono G, Montalto G i sur.* Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. *Dig Dis Sci* 1995;40(12):2555–60.
30. *Leeds JS, Hooper AD, Hurlstone DP i sur.* Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(3):265–71.
31. *Dominguez-Munoz JE.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7(6):401–3.
32. *Carroccio A, Iacono G, Montalto G i sur.* Exocrine pancreatic function in children with celiac disease before and after gluten free diet. *Gut* 1991;32:796–9.
33. *Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU i sur.* Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabet Care* 2008;31 (Suppl. 2):S165–9.
34. *Hardt PD, Ewald N.* Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes. *Exp Diabet Res* 2011;2011:1–7.
35. *Ostuni PA, Gazzeto G, Chiecio-Bianchi F i sur.* Pancreatic exocrine involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:47–51.
36. *Nishimori I, Morita M, Kino J i sur.* Pancreatic involvement in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Pancreatol* 1995;17:47–54.
37. *Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K.* The birthday of a new syndrome: IgG4-related disease constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;9:591–4.
38. *Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szaka S, Zeher M.* Coeliac disease in Sjögren's syndrome – a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278–82.
39. *Leeds JS, Hooper AD, Sidhu R i sur.* Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(5):433–8.
40. *Carroccio A, Guarino A, Zuin G i sur.* Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(10):1619–25.
41. *Burroughs L, Woolfrey A, Shimamura A.* Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2): 233–48.
42. *Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ.* Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(3):337–47.
43. *Dominguez-Munoz JE.* Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci* 2011;56(1):1–5.
44. *Layer P, Ohe M, Groeger G, Dicke D, Goebell H.* Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1992;7:45.
45. *Keller J, Runzi M, Goebell H, Layer P.* Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 1997;272:G632–G637.
46. *Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H.* Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol* 1990;258:G196–G201.
47. *Layer P, von Der O, Holst JJ i sur.* Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterol* 1997;112: 1624–34.
48. *HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode.* <http://www.almp.hr/> (pristupljeno: veljača 2012).
49. *Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z.* Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22(3):321–36.
50. *Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006;25:275–28.
51. *Gianotti L, Meier R, Lobo DN i sur.* A ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2009;28:428–35.



Vijesti News

UDK 61(061.231)=862=20 CODEN LIVJA5 ISSN 0024-3477



LIJEČNIČKI VJESNIK
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

ČITAJTE NAS NA WEB STRANICAMA:
<http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr>