

Positionspapier

Exokrine Pankreasinsuffizienz und Diabetes mellitus

Raimund Weitgasser^{1,2}, Heidemarie Abrahamian³, Martin Clodi⁴, Werner Fortunat⁵, Heinz Hammer^{6,7}

¹ Abteilung für Innere Medizin, Diakonissen-Krankenhaus Salzburg

² Univ.-Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg

³ Internistisches Zentrum, Otto-Wagner-Spital, SMZ Baumgartner Höhe der Stadt Wien

⁴ Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

⁵ Medizinische Abteilung, Landeskrankenhaus Wolfsberg

⁶ Klinische Abteilung für Gastroenterologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

⁷ Privatklinik Kastanienhof, Graz

Die Bedeutung der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) bei Patienten mit Diabetes bedarf einer Einschätzung, welche das aktuelle Positionspapier darzulegen versucht.

Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes

Als Goldstandard zur Diagnose der EPI gelten direkte (Enzym-)Messungen, die eine endoskopische Untersuchung mit Aspiration von Duodenalsekret nach intravenöser Verabreichung von Sekretin und Cholezystokinin notwendig machen¹. Mit dieser invasiven Methode konnte bei bis zu 43 % der Patienten mit Diabetes eine EPI nachgewiesen werden. Neuere Studien verwenden indirekte Tests zur Diagnostik, insbesondere die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl. Damit wurden vergleichbare EPI-Prävalenzen zwischen 26 % und 57 % bei Patienten mit Typ-1-Diabetes beschrieben²⁻⁶. Eine schwere EPI, definiert als Elastase-1-Konzentration im Stuhl < 100 µg/g wurde dabei bei 25 % der Patienten festgestellt. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes gibt es Daten, die für ca. jeden dritten Patienten eine EPI beschreiben, wobei mehr als die Hälfte der Patienten – insgesamt rund 15 % – eine schwere EPI aufweisen^{4,6-9}.

Eine große Klassifikationsstudie mit 1.922 Diabetes-Patienten prüfte anhand der verfügbaren Befunde und Daten die bisherige Diabetes-Klassifikation¹⁰. Die Klassifizierung des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen: Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, andere spezifische Diabetestypen mit unterschiedlicher Pathogenese und Gestationsdiabetes. Unter den anderen spezifische Diabetestypen wird auch der pankreoprive Diabetes mellitus gereiht. In der Studie zeigte sich, dass mindestens 8 % der zuvor als Typ 1 oder 2 klassifizierten Patienten der Gruppe 3 („andere spezifische Diabetes-Typen“) zuzuordnen waren¹¹. Ältere Publikationen sprechen von einer deutlich niedrigeren

Prävalenz von nur 0,5–1,15 % pankreopriv bedingter Diabetesfälle^{12,13}.

Pathophysiologie der Doppelerkrankung des Pankreas

Bei exokriner Pankreasinsuffizienz kommt es über unterschiedliche Mechanismen häufig auch zu einer Schädigung des endokrinen Pankreas und umgekehrt bei endokriner Pankreasinsuffizienz häufig auch zu einer Schädigung des exokrinen Anteiles. Ätiopathogenetisch ist der gemeinsame Ursprung von exokrinen und endokrinen pankreatischen Vorläuferzellen ein wesentlicher Aspekt. Weiters kommt es im Rahmen einer Entzündung des Pankreas zu einer Störung der Betazellregeneration mit folgender Reduktion der Betazellmasse¹⁴⁻¹⁶.

Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Wegweisend ist hierzu die Anamnese. Typisch für eine EPI sind Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Blähungen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Übelkeit und Erbrechen¹⁷. Patienten mit einer Steatorrhoe, welche sich allerdings erst bei einer Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion um 60–90 % entwickelt, sind gefährdet für eine Mangelernährung¹⁷. Dabei besteht eine eindeutige Korrelation zwischen niedrigen Stuhl-Elastasewerten, erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und einer Osteoporose^{18,19}.

Bei entsprechender Symptomatik folgt zur weiteren Diagnostik ein Funktionstest. Die Bestimmung der Elastase-1-Konzentration im Stuhl mittels Immunassay gilt als Standardtest, welcher mit direkten Tests und den mittels ERCP erhobenen Befunden korreliert²⁰⁻²². Bei der Elastase-1 handelt es sich um eine Endoprotease des pankreatischen Verdauungsenzymsekrets, welches während der Darmpassage

| Differenzialdiagnose | Diagnostische Optionen |
|--|---|
| Reizdarmsyndrom | Anamnese (Rom-Kriterien), Koloskopie |
| Funktionelle Dyspepsie | Manometrie, Sonographie, Endoskopie, Rom-Kriterien |
| Gastroösophagegaler Reflux | Gastroskopie, probatorische Therapie |
| Gastrointestinale Karzinome <ul style="list-style-type: none"> • Kolorektal • Magen • Gallenwege • Pankreas • Leber | Gastroskopie Koloskopie (Kontrastmittel-)Sonographie MRT, CT Endosonographie |
| Zöliakie | Transglutaminase-IGA-Antikörper, endomysiale Antikörper, IgA quantitativ |
| Gallenweg/-stein-Erkrankungen | Oberbauch-Sonographie, Endosonographie, MRCP, ERCP, antimitochondriale Antikörper |
| Entzündliche Darmerkrankungen | Ösophagogastroduodenoskopie, Koloskopie, Dünndarm-MR |
| Bakterielle Dünndarmfehlbesiedelung | Glukose-Wasserstoff-Atemtests, Stuhlkultur, Dünndarm-MR |
| Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) | Oberbauch-Sonographie, Labor |
| Autonome Neuropathie des Magen-Darm-Trakts | Magenentleerungsszintigraphie, Ausschluss/Nachweis von Neuropathie-Symptomen an anderen Organen |
| Nebenwirkungen der Diabetestherapie, z.B. Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga | Anamnese |

Tab.: Differenzialdiagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz

nicht gespalten wird und sich daher in ca. 5-facher Konzentration im Stuhl angereichert detektieren lässt²³. Bei EPI sinkt die Stuhlkonzentration der Elastase-1 und eignet sich damit als Marker der exokrinen Pankreasfunktion. Die Sensitivität des Tests liegt bei ungefähr 65 % für den Nachweis einer leichten und bis zu 100 % für den Nachweis einer schweren EPI, die Spezifität beträgt über 90 %^{22,24}.

EPI-Screening bei Diabetespatienten

Bei der relativ hohen Prävalenz der EPI erscheint ein Screening bei Diabetespatienten mit gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhoe, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Blähungen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, Übelkeit und Erbrechen) sinnvoll²⁵⁻³⁰.

Differenzialdiagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen ergeben sich aus der genannten Symptomatik der EPI¹⁷. Bei Diabetespatienten ist zusätzlich an eine autonome Neuropathie des Magen-Darm-Traktes sowie an gastrointestinale Nebeneffekte oraler Antidiabetika

(Metformin, Acarbose, Inkretinanaloga) zu denken. Auch Zuckeraustauschstoffe wie die häufig verwendete Fruktose oder Sorbit können bei Unverträglichkeit vergleichbare Symptome hervorrufen. Die Diagnose einer Gastroparese kann mit einer Magenszintigraphie erfolgen, ein Laborscreening, die sonographische und endoskopische Abklärung sowie der Wasserstoff-Atemtest zum Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedelung im Dünndarm ergänzen die differenzialdiagnostischen Maßnahmen³¹. Zusätzlich ist der Ausschluss eines Pankreaskarzinoms wichtig, welches bei Diabetes im Vergleich zur nichtdiabetischen Bevölkerung häufiger auftritt. Weitere Differenzialdiagnosen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst^{32,33}.

Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Die Therapie der EPI besteht in einer ausreichenden Substitution von Pankreasenzymen. Bei schwerer Pankreasinsuffizienz sind pro Gramm Fett 2.000–4.000 Einheiten Lipase nötig. Die Dosisfindung richtet sich nach den klinischen Beschwerden des Patienten mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit. Eine Ernährungsberatung zum möglichst guten Einschätzen der Fettmenge in der Nahrung und zur Vorbeugung von Mangelzuständen sollte zusätzlich erfolgen.

Die Evidenz für die Behandlung der Malabsorption durch Pankreasenzymsekretion ist sehr gut^{17,30, 34-39}.

Ob durch eine Pankreasenzymsubstitution und die damit möglicherweise verbesserte und besser abschätzbare Nährstoffresorption auch die Diabeteseinstellung verbessert wird, ist unklar – diesbezüglich fehlen randomisierte, kontrollierte, prospektive Studien.

Zusammenfassung

- Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Diabetespatienten ist häufig; auf Basis der fäkalen Elastase-1 erhobene Studiendaten legen Prävalenzen von etwa 50 % (Typ-1-Diabetes) respektive 33 % (Typ-2-Diabetes) nahe.
- Nicht alle Patienten weisen die klassische Symptomatik mit Durchfällen, Steatorrhoe und Gewichtsabnahme auf.
- Die invasive Diagnostik ist der Goldstandard (für Studien); unter den indirekten Tests weist die Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl die höchste Sensitivität und Spezifität auf.
- Die Testung auf fäkale Elastase-1 sollte zumindest bei allen symptomatischen Patienten durchgeführt werden.
- Differentialdiagnostisch sind unter anderem Erkrankungen wie Zöliakie (betrifft ca. 3–5 % aller Patienten mit Typ-1-Diabetes) und autonome Neuropathien des Magen-Darm-Traktes, aber auch Diabetes-unabhängige Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom und gastrointestinale Karzinome zu berücksichtigen.
- Symptomatische Patienten mit einer fäkalen Elastase-1 < 100 µg/g sollten mit Pankreasenzymen in ausreichender Dosierung adäquat therapiert werden.
- Die Therapie verbessert die Symptomatik signifikant, die Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen wird normalisiert, das Osteoporoserisiko positiv beeinflusst; eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage lässt sich hingegen nicht in allen Studien dokumentieren.
- Ein pankreopriver, auch als Typ 3c bezeichneter Diabetes muss nicht zwangsläufig mit Insulin behandelt werden, auch eine Behandlung mit oralen Diabetespräparaten ist – zumindest initial – oft möglich.

1 Lankisch PG, Schmidt I, Pankreasfunktionstests: Ist der Beste gerade gut genug? *Dtsch Arztebl* 96:344-346, 1999

2 Hardt PD, Kloer HU, Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. In: Johnson CD, Imrie CW (eds.): *Pancreatic disease. Towards the year 2000*. Springer-Verlag, Heidelberg 1998; pp 235–241

3 Icks A et al., Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 39:823-830, 2001

4 Hardt PD et al., Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatol* 2:30-33, 2002

5 Lankisch PG et al., Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 25:211-216, 1982

6 Hardt PD et al., High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 48:1688-1692, 2003

7 Rathmann W et al., Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 36:1056-1061, 2001

8 Yilmaztepe A et al., Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Gastroenterol* 16:75-80, 2005

9 Bretzke G, [Diabetes mellitus and exocrine pancreas function]. *Z Gesamte Inn Med* 39:388-390, 1984

10 Ewald N et al., Diabetes mellitus Typ 3c. Ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild? Erste Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 1922 Patienten. *Diabetologie* 1:S14741, 2006 (41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2006, Poster 399)

11 Hardt PD et al., Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 31(Suppl 2):S165-S169, 2008

12 Alberti K, Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: Tien-go A et al. (eds.), *Diabetes secondary to pancreatopathy*. International Congress Series 762. Amsterdam: Excerpta Medica 169-177, 1988

13 Günther O, Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Akademie-Verlag, Berlin, 1961

14 Apte M et al., The Fibrosis of Chronic Pancreatitis : New Insights into the Role of Pancreatic Stellate Cells. *Antioxid Redox Signal* 15:2711-22, 2011

15 Wu D et al., Endocrine Pancreatic Function Changes After Acute Pancreatitis. *Pancreas* 40:1006-1011, 2011

16 Hayden MR et al., Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. *J Cardiometa Syndr* 3:234-243, 2008

17 Layer P et al., Optimales Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 6:28-33, 2008

18 Moran CE et al., Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 92:867-871, 1997

19 Teichmann J et al., Decreased pancreatic elastase 1 content: An independent risk factor of the osteoporosis in elderly women. *Bone* 28(Suppl):S194, 2001

20 Hardt PD et al., Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 25:e6-9, 2002

21 Loser C et al., 13C-starch breath test--comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. *Z Gastroenterol* 35:187-194, 1997

22 Loser C et al., Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 39:580-586, 1996

23 Kaufmann C, Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 3c im diabetologischen Krankengut. Inauguraldissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, 2008

24 Stein J et al., Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 42:222-226, 1996

25 Hardt PD et al., High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol* 3:395-402, 2003

26 Nunes AC et al., Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 98:2672-2675, 2003

27 Cavalot F et al., Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 29:719-721, 2006

28 Mancilla AC et al., [Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase]. *Rev Med Chil* 134:407-414, 2006

29 Ewald N et al., Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 14:118-122, 2009

30 Ebert R, Creutzfeldt W, Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia* 19:198-204, 1980

31 Haslbeck M et al., Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinie DDG, Aktualisierung 05/2004

32 Layer P et al., Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology* 112:1624-1634, 1997

33 Keller J et al., Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 272:G632-G637, 1997

34 Leeds JS et al., The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:405-415, 2011

35 Dominguez-Muñoz 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* 56:1-5, 2011

36 Gubergrits N et al., A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 33:1152-1161, 2011

37 Dominguez-Muñoz JE, Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:541-546, 2011

38 Toouli J et al., Australasian Pancreatic Club. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 193:461-467, 2010

39 Sikkens EC et al., Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24:337-347, 2010