



# STEATORRHOE IST HÄUFIG BEI PATIENTEN MIT TYP 1 ODER TYP 2 DIABETES MELLITUS BEI REDUZIERTEN ELASTASE 1 KONZENTRATIONEN IM STUHL

P.D. Hardt, A. Hauenschild, C. Jaeger, J. Teichmann, R.G. Bretzel, H.U. Klör

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Giessen



## Ziele

Pathologische Befunde der exokrinen Pankreasfunktion und Morphologie sind bei Patienten mit Diabetes mellitus wiederholt beschrieben worden [1-9]. Während sich bei Typ-1 Diabetes mellitus in nahezu allen Untersuchungen exokrine Insuffizienz in hoher Prävalenz fand, waren die Berichte bei Typ-2-Patienten widersprüchlich. Die Bestimmung der fäkalen Elastase-1-Konzentrationen (FEC), einem inzwischen gut etablierten indirekten Pankreasfunktionstest, ergab in jüngeren Studien pathologische Befunde (<100 µg/g) bei 26-30% der Typ 1 und 12-17% der Typ 2 Patienten [10-12]. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist aber umstritten, zumal die Patienten zwar häufig über gastrointestinale Beschwerden klagen, diese aber nicht unbedingt einer Pankreasinsuffizienz zugeordnet werden können. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir daher die Fettdigestion bei Diabetes-Patienten mit erniedrigten FEC. Der Koeffizient der Fettabsorption (CFA) wurde nach der Formel  $CFA\% = (Fettaufnahme - Fettausscheidung) / Fettaufnahme$  errechnet.

## Methodik

Eingeschlossen wurden Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus und FEC < 100 µg/g. Patienten mit malignen Erkrankungen, nach gastrointestinalen Operationen, mit Alkoholabusus oder entzündlichen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Die Patienten ernährten sich für 4 Tage nach einem fettstandardisierten Diätplan, Ernährungsprotokolle wurden geführt. Ein 72 Stunden Sammelstuhl wurde nach der Van de Kamer-Methode auf den Fettgehalt untersucht [13]. Anamnestische und klinische Daten wurden mit Standardprotokollen erhoben.

## Ergebnisse

101 Patienten (Alter 50,7 Jahre (25-74)), 28 Frauen und 73 Männer, 30 Typ 1 und 71 Typ 2 Diabetes mellitus, Diabetesdauer 10,1 Jahre (0-39) wurden ausgewertet. Patientencharakteristika und klinische Beschwerden sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Die mittlere Fettaufnahme betrug 118,87 g/Tag (Standardabweichung 26,8), das mittlere Stuhlgewicht betrug 185,7 g/Tag (STAW 100,1). Die mittlere Fettausscheidung betrug 9,19 g/Tag (Abbildung 1). Die CFA-Werte sind in Abbildung 2 dargestellt. Nur 41 Patienten (40,6%) zeigten eine normale Fettausscheidung < 7 g. 12 Patienten (11,9%) hatten eine Fettausscheidung > 15 g/Tag (Abbildung 3). Die Fettausscheidung korrelierte nicht mit Diabetes Typ, Diabetesdauer oder klinischen Befunden.

Tabelle 1: Patientencharakteristika (28w, 73m; 30 Patienten mit Typ 1 und 71 mit Typ 2 Diabetes mellitus)

	Mittelwert	SD*	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	50,77	9,26	25	74
BMI** (KG/m <sup>2</sup> )	28,86	3,6	20,9	36,86
FEC*** (µg/g)	56,03	27,06	5	100
Diabetesdauer (Jahre)	10,1	8,32	0	39

\*SD = Standardabweichung; \*\*BMI = Body Mass Index; \*\*\*FEC = fäkal Elastase 1 Konzentration

Tabelle 2: Klinische Befunde bei Patienten mit Diabetes mellitus und fäkalen Elastase 1 Konzentrationen < 100 µg/g

	1	2	3	4
Stuhlfrequenz/Tag	76,9 %	20,2 %	1,9 %	1 %
Stuhlkonsistenz	64,4 %	8,7 %	26,9 %	
Abdominalschmerz**	87,5 %	10,6 %	1,9 %	
Meteorismus***	42,3 %	39,4 %	16,4 %	1,9 %

\*1 = geformt/normal; 2 = hart; 3 = weich \*\*1 = kein; 2 = mild; 3 = moderat \*\*\*1 = kein; 2 = mild; 3 = moderat; 4 = schwer

Abbildung 1: Fäkal Fettausscheidung bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus und fäkalen Elastase 1 Konzentrationen < 100 µg/g

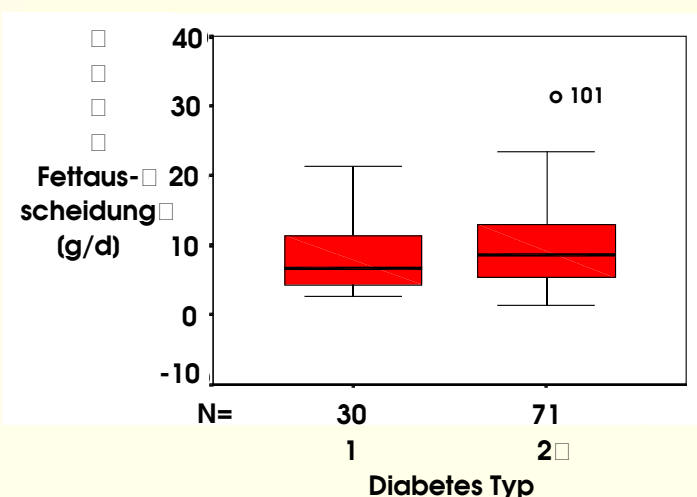


Abbildung 2: Fäkal Fettausscheidung und Koeffizient der Fettabsorption bei Patienten mit Diabetes mellitus und fäkalen Elastase 1 Konzentrationen < 100 µg/g

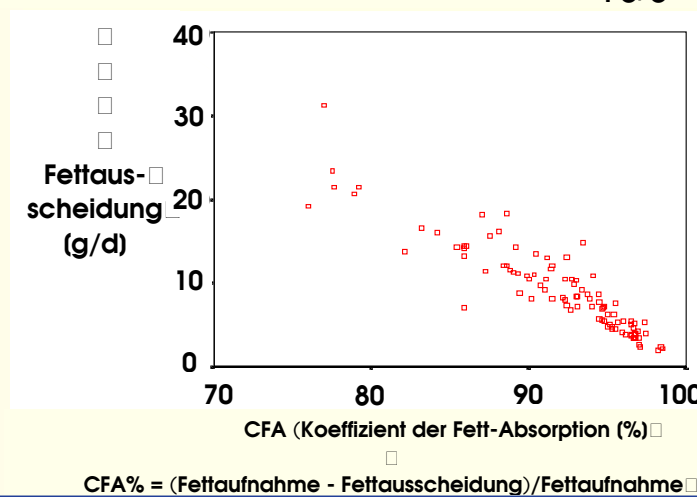
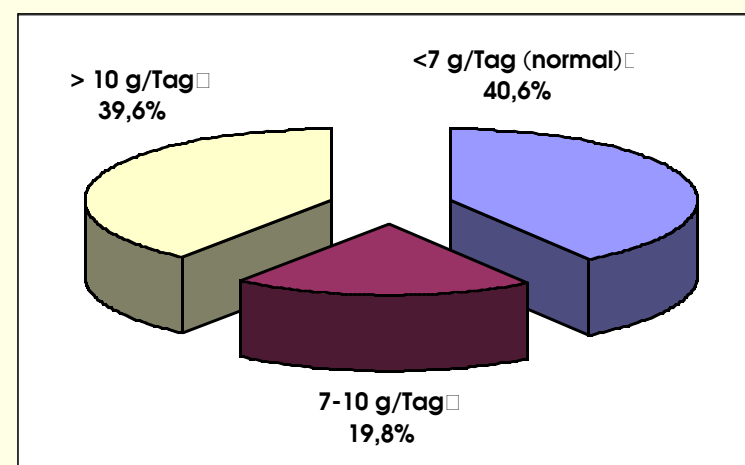


Abbildung 3: Prozentualer Anteil pathologischer Befunde der Fettdigestion bei 101 Patienten mit Diabetes mellitus und Elastase 1 Konzentrationen < 100 µg/g



## Schlussfolgerungen

Eine Reduktion der FEC < 100 µg/g, welche bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig gefunden wird, zeigt in hohem Prozentsatz eine Fettmaldigestion an. Dies ist ein wichtiger klinischer Befund, insbesondere, da eine pankreatische Steatorrhoe

erst bei einem exokrinen Funktionsausfall von > 90% auftritt [14]. Dieser Befund ist zum einen von Interesse für die Therapie der untersuchten Patienten: Eine Enzymsubstitution hat bei exokrin insuffizienten Diabetes-Patienten offenbar einen Einfluß auf den Glucosestoffwechsel [15-17]. Weiterhin bestehen Hinweise auf erniedrigte Vitamin-D-Spiegel bei reduzierten Elastase 1 Werten und somit eine Verbindung zu Knochenstoffwechselstörungen [18-19]. Die Ergebnisse der Studie erscheinen zum anderen hinsichtlich pathophysiologischer Konzepte des Diabetes mellitus interessant. Die häufige Koinkidenz von exokriner Pankreaserkrankung und Diabetes mellitus könnte durch einen gemeinsamen Pathomechanismus bedingt sein (z.B. Immunprozeß [20-22]) oder durch eine hohe Prävalenz pankreatogenen Diabetes (Typ-3c) erklärt werden [1, 23, 24].

## Literatur

1. Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1963; 59: 812-821.
2. Vacca JB, Henke WJ, Knight WA. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1964; 61: 242-247.
3. Frier BM, Saunders JHB, Wormsley KG, Bouchier IAD. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 1976; 17: 685-691.
4. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Talaulicar M, Willms B, Creutzfeldt W. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 1982; 25:210-216.
5. Gilbeau J, Poncelet V, Libon E, Derue G, Heller FR. The density, contour and thickness of the pancreas in diabetics. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 527-531.
6. Lazarus SS, Volk BW. Pancreas in maturity-onset diabetes. *Arch Path (Chicago)* 1961; 71: 44-48.
7. Kobayashi T, Nakanishi K, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 24A.
8. Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, Okubo M, Sugimoto T, Murase T, et al. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 762-766
9. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatology* 2002, in Press.
10. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Oezcuernomez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, et al. Pancreatic exocrine function in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica* 2000; 37: 105-110.
11. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, et al. Low fecal elastase 1 concentrations in Type 2 diabetes. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1056-1061.
12. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase 1 in type 1 diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 823-830.
13. Van de Kamer JH, ten Bokkel H, Weijers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; 177: 347-355.
14. DiMaggio EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813-815.
15. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Kerner W, Scherbaum WA, Ditschuneit H: Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 28: 275-279, 1990
16. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M: The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 32: 319-323, 2001
17. Mohan V, Poongothai S, Pitchumoni CS: Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol* 24: 19-22, 1998
18. Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, Geldern P, Messina D, Russo A et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 867-871.
19. Teichmann J, Lange U, Hardt P, Schnell-Kretschmer H, Stracke H, Bretzel RG, et al. Decreased pancreatic elastase 1 content: an independent risk factor of the osteoporosis in elderly women. *Bone* 2001; 28 (suppl) S194.
20. Kobayashi T, Nakanishi K, Kajio H, Morinaga S, Sugimoto T, Murase T, et al. Pancreatic cyokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990, 33: 363-370.
21. Mally IM, Cirulli V, Hayek A, Otonkosky T. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. *Diabetologia* 1996; 39: 474-480.
22. Sanvito F, Nicols A, Herrera P-J, Huarte J, Wohlwend A, Vassali J-D, et al. TGF-β1 overexpression in the pancreas induces chronic pancreatitis and, together with TNF-α, triggers insulin-dependent diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1279-1286.
23. Aparisi QL, Sabater OL, Calvete CJ, Camps VB, Sastre BJ, Bautista RD, et al. Early carbohydrate metabolism dysfunction in chronic pancreatitis. Relation with the exocrine pancreatic function. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 561-566.
24. Larsen S. Diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993; 40: 153-162.