

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und Mangel an fettlöslichen Vitaminen unter besonderer Berücksichtigung des Vitamin D

Silke Klapdor, Eva Richter und Rainer Klapdor

Einleitung

Die Bauchspeicheldrüse ist ein etwa 15 – 20 cm langes Organ, welches im oberen Bauchraum liegt und deren Ausführungsgang – meist zusammen mit dem Gallengang – in das Duodenum mündet. Die Bauchspeicheldrüse erfüllt zwei wichtige Aufgaben. Zum einen produziert sie ein Sekret, welches wichtige Verdauungsenzyme, wie die Lipasen, Proteasen und Amylasen, sowie Bikarbonat enthält (exokrine Funktion), zum anderen steuert sie die Blutzuckerregulation (endokrine Funktion) durch die Produktion der Hormone Insulin und Glukagon. Kommt es zu einer Störung der exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse, werden die Verdauungsenzyme vermindert oder gar nicht mehr produziert. Dieses führt vor allem zu einer eingeschränkten Verdauung der Nahrungsfette, während die Verdauung der Proteine und Kohlenhydrate durch Enzyme aus dem Magen und dem Mundspeichel weitgehend aufrechterhalten werden kann. Folge sind einerseits – je nach Schwere der Insuffizienz – starke Durchfälle, Blähungen, Bauchkrämpfe, Fettstühle und

eine Gewichtsabnahme, andererseits kann die eingeschränkte Fettverdauung auch zu einer mangelhaften Aufnahme der sogenannten fettlöslichen Vitamine A, D, E und K führen, deren Aufnahme an eine funktionierende Fettverdauung gekoppelt ist.

Zu den häufigsten Ursachen, die zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen, zählen das Pankreaskarzinom, Operationen an der Bauchspeicheldrüse und eine chronische Pankreatitis. Bei der chronischen Pankreatitis handelt es sich um eine chronische Entzündung und Schädigung der Bauchspeicheldrüse, die letztlich zu einer Zerstörung des Pankreasgewebes führt.

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz erfordert eine Behandlung mit sogenannten Enzymsubstitutionspräparaten. Diese Enzympräparate ersetzen die Verdauungsenzyme des Menschen und müssen zu jeder fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Die Dosierung richtet sich einerseits nach dem Fettgehalt der Mahlzeit, andererseits nach dem Beschwerdebild. Ziel der Substitution ist es, Verdauungsbeschwerden wie Durchfälle, Fettstühle und Blähungen einzustellen, einen weiteren Ge-

wichtsverlust zu verhindern bzw. eine Normalisierung des Körpergewichts zu erzielen und einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen vorzubeugen bzw. diesen zu behandeln.

Ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K kann zu verschiedenen Stoffwechselstörungen führen. Vitamin A umfasst alle Verbindungen, die die biologische Aktivität des Retinols besitzen. Etwa 50 Karotinoide besitzen Vitamin A-Aktivität. Diese werden auch als Provitamin A bezeichnet, und das quantitativ wichtigste ist das Beta-Carotin. Vitamin A und seine Stoffwechselprodukte erfüllen vielfältige Funktionen, sind unter anderem essenziell für den Sehvorgang, für die Reproduktion, für Immunfunktion und Zelldifferenzierung, Proliferation und Signaltransduktion. Besteht ein Mangel an Vitamin A, kann es zu Dunkeladaptionsstörungen bis hin zur Xerophthalmie und Erblindung kommen sowie zu einer Beeinträchtigung der Immunfunktion. Die Bestimmung des Vitamin A-Status kann zum einen über die Bestimmung der Retinol-Spiegel im Serum erfolgen. Dieser Wert ist allerdings nicht verlässlich, da der Vitamin A-Spiegel im Blut homöostatisch reguliert wird. Ein sinnvollerer Parameter ist das Retinol bindende Protein (RBP) im Serum oder ein „relative-dose-response-Test“.

Zum Vitamin D zählen verschiedene Verbindungen mit Steroidstruktur. Vitamin D kann durch die Einwirkung von Sonnenlicht in der Haut synthetisiert werden, wodurch es eigentlich zu den Hormonen zu rechnen ist. Zu den wichtigsten Vitamin D-Verbindungen gehören das Cholecalciferol und das

Ergocalciferol sowie deren biologisch aktive Metabolite 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Calcidiol) und 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol). Eine große Rolle spielt Vitamin D in der Steuerung der Kalzium- und Phosphat-Homöostase. Es hat damit einen großen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Besteht ein Vitamin D-Mangel, kommt es zu einer verminderten Resorption von Kalzium und Phosphat aus Darm und Niere und somit zu einem Abfall der Kalzium- und Phosphatspiegel, es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von Kalzium aus den Knochen, die Knochenmineralisation ist gestört und letztlich entsteht Osteoporose. In den vergangenen Jahren wird auch eine immunmodulierende Funktion des Vitamin D sowie eine Beeinflussung verschiedener Tumorarten diskutiert. Der Vitamin D-Status erfolgt über die Bestimmung des primär zirkulierenden 25-Hydroxy-Cholecalciferols im Serum.

Zum Vitamin E zählen alle Tocopherole, Tocotrienole und deren Derivate, die qualitativ die gleiche biologische Aktivität besitzen wie RRR-alpha-Tocopherol. Die Hauptfunktion von Vitamin E ist der Schutz von Membranlipiden vor oxidativer Schädigung. Neben den antioxidativen Eigenschaften ist Vitamin E auch an der Regulation verschiedener Enzyme beteiligt. Durch einen Vitamin E-Mangel kommt es zu einer erhöhten Lipidperoxidation, weiterhin kann es zu neurologischen Erscheinungen wie Neuropathien kommen. Die Bestimmung des Vitamin E-Status erfolgt über die Bestimmung der Vitamin E-Serumspiegel.

Ausgelöst durch bereits publizierte Pilotuntersuchungen [1] an Patienten unter intramuskulärer Therapie mit konventionellen ADEK-Präparaten, bei denen die Standarddosierung von 10.000 IE Vitamin D alle 14 Tage bzw. 4 Wochen die 25(OH)D-Serumspiegel nicht in den Normalbereich anheben konnte, untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit, ob es heute nicht doch möglich ist, einen Vitamin D-Mangel bei Patienten mit Pankreaserkrankungen mit einer oralen Supplementation zu behandeln, unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer Ernährungsberatung und der Pankreasenzymsubstitution.

Methodik

Bei insgesamt 244 Patienten (127 weiblich, 117 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren wurden die 25(OH)D-Spiegel im Serum bestimmt (Ausgangswert). 132 von diesen 244 Patienten litten an einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (EP-Gruppe) (102 Patienten hatten ein Pankreaskarzinom, 30 Patienten eine chronische Pankreatitis). Alle Patienten mit Bauchspeicheldrüsenerkrankung waren exkretorisch insuffizient und nahmen Pankreasenzympräparate ein. Als Kontrollgruppe (KO-Gruppe) dienten 112 dieser 244 Patienten ohne eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Insgesamt wurden bisher 91 Patienten (62 Patienten mit Pankreaserkrankung, 29 Patienten aus der Kontrollgruppe) mit erniedrigten 25(OH)D-Serumspiegeln (< 30 ng/ml) mit einem oralen Vitamin D-Präparat behandelt. Die Gabe dieser Präparate fand unter re-

gelmäßiger Kontrolle der 25(OH)D-Serumspiegel statt, die Dosis wurde individuell auf die Patienten abgestimmt und betrug von 1.000 IE pro Tag bis zu 20.000 IE pro Woche, 20.000 IE alle 2 – 3 Tage und zeitweise bis zu 20.000 IE pro Tag, einzunehmen während einer Mahlzeit. Zusätzlich wurden die Patienten ausführlich bezüglich einer ausreichenden Pankreasenzym-Dosierung und einer gesunden Ernährung durch eine(n) Ernährungsberater(in) beraten. Ergänzend wurde bisher bei 120 Patienten (81 Patienten der EP-Gruppe, 30 Patienten der KO-Gruppe) zusätzlich das Vitamin A, bei 74 Patienten (62 aus EP-Gruppe, 12 aus KO-Gruppe) das RBP, bei 102 Patienten (72 EP-Gruppe, 30 KO-Gruppe) das Vitamin E und bei 164 Patienten (107 EP-Gruppe, 57 KO-Gruppe) das Beta-Carotin im Serum bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt wurden 244 Patienten (132 aus der EP-Gruppe, 112 aus der KO-Gruppe) in die Analyse einbezogen. Die Ausgangswerte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bei 91% der Patienten mit Pankreaserkrankungen bestätigte sich ein 25(OH)D-Serumspiegel < 30 ng/ml. Der Median lag bei 13,2 ng/ml. Bei 76% lagen die Serumspiegel des Vitamin D unter 20 ng/ml und bei 32% bzw. 10% unter 10 ng/ml bzw. 4 ng/ml.

Bei allen Patienten mit Pankreaserkrankung, bei denen eine orale Vitamin D-Supplementation begonnen wurde, gelang es, die 25(OH)D-Serumspiegel in den Normalbereich anzuheben, teilweise unter individueller, an den

Tab. 1. Ausgangswerte des Vitaminstatus als Median und Mittelwert für die Patienten mit Bauchspeicheldrüsenerkrankung und die Kontrollgruppe.

	Gruppe	25(OH) D	Vitamin A	RBP	Vitamin E	β- Carotin
Normbereich		30 – 60 ng/ml	0,2 – 1,2 mg/l	3 – 6 mg/l	5 – 18 mg/l	250 – 685 u/l
Median	EP	13,2	0,4	3,3	11,1	130,9
	KO	14,7	0,6	4,2	13,2	288,1
Mittelwert	EP	14,7	0,5	4,5	11,7	250,6
	KO	17,4	0,6	4,6	13,8	439,5

Serumkontrollen ausgerichteter Dosisanpassung. Entsprechend stieg der Median des 25(OH)D-Serumspiegels von ursprünglich 13,2 ng/ml auf 41,15 ng/ml an, auch längerfristig über Sommer- und Winterphasen hinaus. Dies gelang sowohl bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, mit Pankreaskopfresektion, nach Resektion bzw. totaler Duodenopankreatektomie, als auch unter Chemotherapie fortgeschrittener Pankreaskarzinome. Eine erfolgreiche orale Vitamin D-Substitutionstherapie bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz ist in Abbildung 1 für Patienten mit Pankreaskarzinom (a, b, c) und für einen Patienten mit chronischer Pankreatitis (d) dargestellt.

Überraschenderweise zeigten unsere Kontrollen, also die Patienten ohne nachgewiesene Pankreaserkrankung, ein ähnliches Bild. Der 25(OH)D-Spiegel war bei 87% unter 30 ng/ml, bei 68% der Patienten unter 20 ng/ml, bei 29% unter 10 ng/ml und bei 4% der Patienten unter 4 ng/ml. Diese Werte lagen nur tendenziell niedriger als bei den Patienten mit Erkrankungen des Pankreas. Der Median lag mit 14,7 ng/ml nur tendenziell höher. Entsprechend zeigen die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Hintzpetter und Mitarbeitern (2008) [2], dass etwa 57% der Männer

und 58% der Frauen in Deutschland 25(OH)D-Serumspiegel unter 20 ng/ml aufweisen. Auch bei unserer Kontrollgruppe war es möglich, durch entsprechende orale Gabe die Vitamin D-Spiegel in den Normalbereich anzuheben.

Möglicherweise haben wir damit heute, wo die Mehrzahl der Pankreaspatienten bereits mit Enzympräparaten – wenn auch nicht immer optimal – behandelt wird, beim Pankreaspatienten eine dem Patienten ohne Pankreaserkrankung vergleichbare Situation: Für niedrige 25(OH)D-Serumspiegel sind zumindest auch eine verminderte Zufuhr an Vitamin D und/oder eine verminderte Sonnenexposition verantwortlich.

Bezüglich der Serumspiegel für die Vitamine A und E (Mediane siehe auch Tab. 1) fanden sich ebenfalls vergleichbare Werte für Patienten mit Pankreaserkrankung und Patienten ohne Pankreaserkrankung. Bei allen Kontrollpatienten lagen die Blutwerte für das Vitamin A und Vitamin E im Normbereich, bei den Patienten mit Bauchspeicheldrüsenerkrankung wies nur ein Patient einen Vitamin A-Serumspiegel unter 0,2 mg/l auf (1%), nur 2 Patienten (3%) hatten Vitamin E-Serumspiegel im Mangelbereich. Für

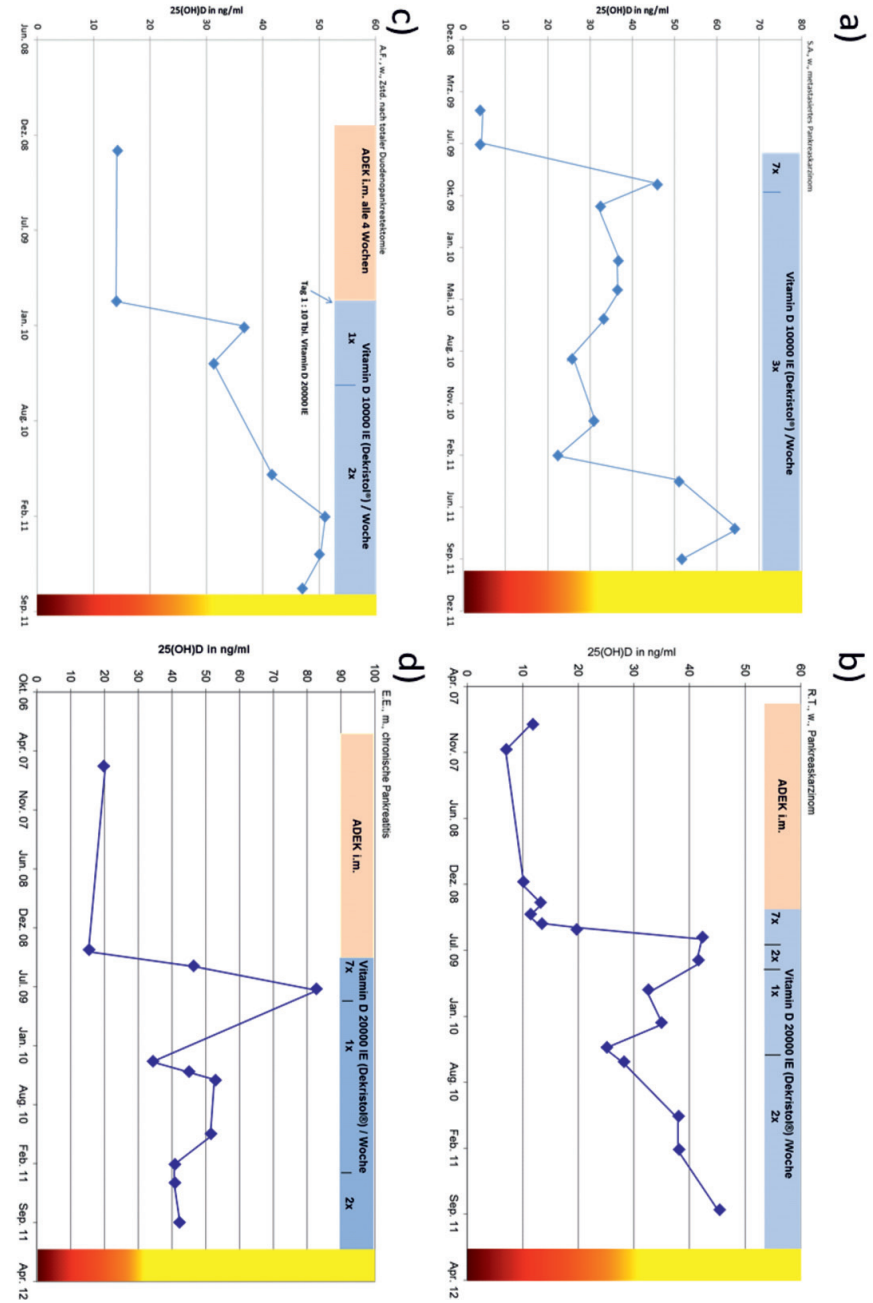


Abb. 1. Erfolgreiche orale Vitamin D-Substitutionstherapie bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz: a, b, c: Patienten mit Pankreaskarzinom; d: Patient mit chronischer Pankreatitis.

das RBP und das Beta-Carotin zeigten sich im Vergleich dagegen niedrigere Medianwerte für die Patienten mit einer Pankreaserkrankung. Bei allen Kontrollpatienten lagen die Blutwerte für das RBP im Normalbereich, das Beta-Carotin war bei 19% der Patienten (Vitamin D bei 83%) erniedrigt. Bei den Patienten mit Pankreaserkrankung zeigten dagegen 20 Patienten (15%) einen RBP-Serumspiegel unter 3 mg/l, das Beta-Carotin war bei 77 Patienten (58%) aus der EP-Gruppe erniedrigt.

mit der Nahrung und/oder einer nicht ausreichenden Sonnenexposition. Wie in unserer Arbeit gezeigt, kann der 25(OH)D-Spiegel bei Patienten mit Pankreaserkrankung durch individuelle Dosierung bei nahezu allen Patienten in den Normbereich angehoben werden, insbesondere wenn zusätzlich die heutigen Möglichkeiten der Ernährungsberatung und der Pankreasenzymsubstitution zur Behandlung der exkretorischen Pankreasinsuffizienz beachtet werden. Die Frage, worauf die gegenüber dem Kontrollkollektiv auffällig häufig niedrigen Werte für Beta-Carotin und RBP zurückzuführen sind bzw. wie sie am besten zu behandeln sind, wird zurzeit von uns untersucht.

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu neueren Übersichten [3] konnten wir bei Patienten mit Pankreaserkrankungen zeigen, dass der 25(OH)D-Serumspiegel bei der Mehrzahl (91%) der Patienten mit Erkrankungen des Pankreas < 30 ng/ml erniedrigt ist, bzw. < 20 ng/ml bei 76% der Patienten. Der Vergleich mit unseren Patienten ohne Pankreaserkrankung spricht dafür, dass die Ursache nicht nur in einer eventuell mangelnden Digestion der Nahrung zu suchen ist, sondern wie auch bei den erniedrigten Werten der Kontrollgruppe in einer zu niedrigen Vitamin D-Zufuhr

Literatur

- [1] *Klapdor S, Denecke A, Klapdor R.* Untersuchungen zur adäquaten oralen Substitutionstherapie eines Vitamin-D-Mangels bei Patienten mit Pankreaserkrankung. *Proc Germ Nutr Soc.* 2011; 15: 99.
- [2] *Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C.* Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62: 1079-1089.
- [3] *Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg M.* Der pankreasoperierte Patient. *Dtsch Arzteblatt (Sonderdruck).* 2009; 48: 789-794.