

Adaptační změny po střevní resekci

Jarmila Křížová, Pavel Trachta, Eva Kotrlíková

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Po resekci střeva dochází v zažívacím traktu k řadě změn, jejichž cílem je zvýšit absorpci živin, vody a minerálů ze zbývajících střeva. Tyto změny probíhají řadu měsíců po operačním zákroku, týkají se struktury střevní sliznice, peristaltické aktivity tenkého střeva a funkce jednotlivých enterocytů. Zásadní význam má zachování ilea, které má vyšší schopnost adaptace než jejunum a zpomaluje činnost proximálních oddílů zažívacího traktu. Je identifikována řada faktorů, které ovlivňují střevní adaptaci. Do tohoto procesu jsou zapojeny hormony, růstové faktory, regulační peptidy, složité nitrobuněčné signální kaskády, cytokiny a tkáňové faktory. Za nejdůležitější je považován GLP2 (glukagonu podobný peptid 2), který má pozitivní trofický vliv na střevní sliznici. Adaptaci střeva podporuje časná enterální výživa po resekčním výkonu. Do praxe se zavádí rekombinantní analog GLP2 teduglutid, který snižuje urychlenou evakuaci žaludku a žaludeční hypersekreci, zvyšuje střevní perfuzi a podporuje a urychluje proces střevní adaptace. Jeho podávání urychluje možnost ukončení od parenterální výživy u pacientů se syndromem krátkého střeva.

Klíčová slova: enterální výživa – enterocyty – GLP2 – střevní adaptace – střevní resekce

Intestinal adaptation following gut resection

Summary

Gut resection is followed by wide changes in the gastrointestinal tract. The goal is to increase nutrient, water and mineral absorption in the remnant intestine. These changes are going on for several months. They affect gut mucosa structure, intestine peristaltic activity and enterocytes function. The crucial role is ileum preserving. Ileum has higher adaptation ability comparing to jejunum and inhibits peristaltic function of proximal parts of GIT. A lot of factors involved in intestinal adaptation were identified, hormones, growth factors, regulating peptides, intracellular signaling cascades, cytokines and tissue factors. The most important seems to be GLP2 (glucagon like peptide 2) which has positive trophic influence on gut mucosa. Early enteral nutrition after gut resection enhances its adaptation. Recombinant analogue GLP2 teduglutide was introduced to be used in the short bowel syndrome treatment. It inhibits stomach evacuation and hypersecretion, increases intestine perfusion and enhances intestinal adaptation. Its long-term application accelerates the parenteral nutrition weaning.

Key words: enteral nutrition – enterocytes – GLP2 – gut resection – intestinal adaptation

Úvod

Střevní adaptace je kompenzační proces, který nastává po resekci střeva. Probíhá na řadě úrovní činnosti střeva a v několika fázích. Jeho cílem je zvýšit absorpční schopnost střeva [1]. Adaptační procesy jsou popsány na základě experimentálních prací, u lidí je výzkum limitován nedostupností biotických vzorků střeva po resekčních výkonech. Z vývoje klinického obrazu, který probíhá ve 3 fázích, je nicméně jasné, že adaptace na ztrátu větší části střeva probíhá i u lidí [2].

Fáze střevní adaptace

Střevní aktivita se po resekci střeva mění, adaptace probíhá v několika fázích. Jednotlivé fáze střevní adaptace ovlivňují klinický obraz a terapeutický přístup k pacientovi.

V první fázi, která trvá zpravidla 1 měsíc, dochází k rozvoji **hypersekrečních průjmů**. Pacient je ohrožen extrémními ztrátami tekutin a minerálů zažívacím traktem, které mohou dosahovat několika litrů za den. V této situaci je nutná vydatná parenterální substituce tekutin a minerálů a plná parenterální výživa. Nezbytná je intenzivní monitorace vnitřního prostředí a stavu hydratace, pacient by měl být hospitalizován na metabolické jednotce intenzivní péče.

Druhá fáze – období regenerace trvá zpravidla 4–8 měsíců. Dochází při ní k hypertrofii zbývajících střevní sliznice. Pozitivní stimulační vliv má zahájení enterálního příjmu, pokud dochází ke zlepšení absorpční funkce střeva, může být pomalu snižován podíl parenterální výživy, nemocní ale většinou potřebují doplňkovou pa-

reenterální hydrataci a korekci minerálového hospodářství. V této fázi mohou být nemocní dimitováni do domácí péče, samozřejmostí je ale frekventní ambulantní sledování klinického stavu a vnitřního prostředí těchto pacientů na pracovištích s potřebnou erudicí.

Třetí fáze – období adaptace nastává v řádu měsíců až let od operace. V mnoha případech pak bývá možné parenterální výživu ukončit a podávat jen enterální výživu [3].

Adaptaci střeva lze objektivně kvantifikovat, a to měřením citrulinu v krvi. Jedná se o aminokyselinu, která se nevyskytuje v parenterální ani enterální výživě. Vylučným původem citrulinu jsou enterocyty, které ho syntetizují z argininu. Vstřebává se pouze zažívacím traktem a je jen minimálně metabolizován játry, není zabudováván do bílkovin. Sérová koncentrace citrulinu tedy koreluje s objemem sliznice tenkého střeva. Citrulinemie $< 20 \mu\text{mol/l}$ je zpravidla negativním prognostickým faktorem střevní adaptace [4].

Adaptační změny

Strukturální změny probíhají ve všech vrstvách střevní stěny. Dochází k proliferaci buněk, zvětšování klků a prohlubování krypt, narůstá tak objem střevní sliznice a absorpční plocha tenkého střeva. Popisována je také dilatace zbývajícího střeva [5]. Adaptační změny jsou více vyjádřeny u rozsáhlejších resekcí střeva. Ileum má vyšší adaptační schopnost než jejunum. Klky v ileu jsou fyziologicky nižší, a tak vzniká větší prostor pro hyperplazii sliznice. Navíc je ileum vystaveno trávenině značně odlišného složení a konzistence než za fyziologických podmínek, dostává tak významnější stimuly než jejunum.

V experimentálních pracích jsou změny v aktivitě kmenových buněk střevní sliznice popisovány velmi časně (2–3 dny) po střevní resekci. Jejich aktivita přetrvává 5–7 dní a normalizuje se 6 týdnů po operaci [5]. Spolu s nárůstem populace kmenových buněk expandují i pohárkové buňky v klcích a Panethovy buňky v kryptách. Tento proces je pozorovatelný již 12 hod po střevní resekci a přetrvává 28 dní. K nárůstu počtu vlastních enterocytů dochází později, až 36 hod po operačním zákroku, ale nikoliv k procentuálnímu zvýšení počtu těchto buněk [6]. Nejasný význam má změna apoptotické aktivity. Po resekčních výkonech je současně s nárůstem počtu buněk popisována i zvýšená apoptóza ve střevní sliznici [7]. Pokusy o experimentální inhibici apoptózy vedly i k pozastavení nárůstu klků a hloubky krypt.

Existují údaje z experimentálních prací, že jsou morfolické změny, jako je hloubka krypt a výška klků, pouze přechodné. Maxima dosahují po 6 týdnech, normalizují se po 14–16 týdnech [5]. Tato dočasnost změn byla popsána i u prasečích modelů, u lidí studie nejsou k dispozici.

Hlavní změny **rychlosti peristaltiky** probíhají v jejunu, dochází k prodloužení střevního tranzitu. Peristaltika není plně efektivní, trávenina je tak udržována delší dobu v kontaktu se vstřebávací plochou. Problémem tohoto adaptačního mechanismu může být delší stagnace tráveniny a následné bakteriální přerůstání. Ke zpomalení mo-

tility proximálních úseků zažívacího traktu má zásadní význam zachování distálního ilea, ze kterého vycházejí humorální stimuly inhibující peristaltickou činnost jejunu [8].

Funkční změny po střevní resekci jsou popsány pouze na základě experimentálních prací a nejsou zcela jasné. Dochází k postupnému zlepšování absorpce živin, vody a minerálů, a to nejen díky narůstajícímu objemu slizniční masy, ale i na úrovni jednotlivých enterocytů. Jsou popsány zvýšené exprese a aktivity membránových přenašečů, např. Na/H exchanger NHE2 a 3, α -glukosidázy, glukózového transportéru SGLT1 a dalších [9,10]. Není zatím přesně známo, co tyto střevní funkční postresekční změny indukuje [11].

Mechanismy ovlivňující střevní adaptaci

Studiu procesů zodpovědných za střevní adaptaci bylo věnováno množství publikací. Nicméně přesný mechanismus zodpovědný za střevní adaptaci není úplně vysvětlen. Do tohoto procesu jsou jistě zapojeny hormony, lokální regulační peptidy, růstové faktory, složité nitrobuňkové signalizační kaskády, cytokiny a tkáňové faktory [11,12].

Klinicky jasný pozitivní vliv podporující adaptaci střeva má enterální výživa. Naopak plná parenterální výživa spolu s vyloučením enterálního příjmu vede ke střevní atrofii a narušení integrity střeva, proces střevní adaptace je zpomalen až pozastaven [2]. Podáváním enterální výživy jsou stimulovány lokální faktory zlepšující trofiku střeva. Nutrienty působí přímo prostřednictvím gastrointestinálních hormonů, pozitivní roli zřejmě hraje i opakovaná produkce trávicích šťáv. Jejich funkce je zatím nejasná, pravděpodobně proces adaptace stimulují. Důležitým trofickým stimulantem ve výživě je rozpustná vláknina, která je fermentována střevními bakteriemi na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou významným zdrojem energie pro kolonocyty, ale mají i pozitivní vliv na růst a regeneraci sliznice střeva [13].

Trofický efekt na enterocyty má dále gastrin, ale jen na nejproximálnější úseky tenkého střeva. Jeho hladiny signifikantně stoupají po střevní resekci [14]. Příčinou je pravděpodobně snížení hladin GIP (gastrointestinálního inhibičního polypeptidu) a VIP (vazoaktivního intestinálního peptidu), které jsou secernovány tenkým střevem. Efekt gastrinu je zřejmě velmi slabý. Hypergastrinemie představuje riziko peptického vředu, snižuje pH v duodenu, a tím inaktivuje řadu pankreatických enzymů.

Dalšími hormony spojovanými s procesem střevní adaptace je enteroglukagon produkovaný v ileu a caecum ascendens. Syntéza mRNA prekurzorů tohoto peptidu markantně stoupá po střevní resekci [15]. Podobně bylo prokázáno, že významný stimulační efekt na proliferaci buněk střevní sliznice má epidermální růstový faktor (EGF). Jeho receptory byly identifikovány v celém tenkém střevě [16]. Význam těchto látek stále není zcela jasný.

GLP2 (glukagon-like peptid 2) je zřejmě nejvýznamnější trofický faktor pro střevní epitelie. Je secernován

endokrinními L buňkami v ileu a tlustém střevě. Receptory pro GLP2 jsou v endokrinních buňkách GIT, byly prokázány i v nervových zakončeních v gastrointestinálním traktu. Předpokládá se, že právě prostřednictvím nervového systému GLP2 ovlivňuje proliferaci buněk sliznice [17]. Střevní nervový systém hraje roli v řízení proliferace buněk krypt, má zřejmě inhibiční vliv. Denervované střevo má zvýšenou adaptační odpověď na resekci [18]. V experimentech jejuno-ileální resekce vede ke zvýšení sekrece GLP2, kterému je úměrná hyperplazie střevní sliznice. Předpokládá se, že zhoršená adaptace střeva a dlouhodobá závislost pacientů na parenterální výživě po resekci ilea a tlustého střeva je způsobena mj. právě chybějící produkcí GLP2 v organizmu. Exogenně podávaný GLP2 má prokazatelný trofický efekt na střevní sliznici, vede ke zvýšené proliferaci buněk krypt, ke zvětšení klků a slizniční masy [19]. Ve studii Madsena vedlo podávání GLP1 a GLP2 pacientům se syndromem krátkého střeva ke snížení odpadů ze stomie, nižším ztrátám energie a minerálů [20].

IGF1 a IGF2 (inzulinu podobný růstový faktor 1 a 2) stimulují střevní trofiku a urychlují poresekcí adaptaci střeva [21]. IGF1 zřejmě zprostředkuje účinek GLP2 ve střevě. Nicméně experimentální práce prokázaly, že myši s vyřazeným genem pro IGF1 receptor a chyběním IGF2 nemají zásadně porušenou adaptaci na střevní resekci, jejich role tedy nebude klíčová [22].

Předmětem intenzivního výzkumu v patogenezi syndromu krátkého střeva a střevní adaptace je role střevního mikrobiomu. Pacienti se zachovaným tlustým střevem mají lepší perspektivu v ukončení dependence na parenterální výživě. Epiteliální růst je podporován mastnými kyselinami o krátkém řetězci (short-chain fatty acids – SCFA), které jsou tvořeny bakteriemi tlustého střeva [23]. Studie sledující dlouhodobé změny mikrobiálního osídlení střev u pacientů se syndromem krátkého střeva prokázaly, že je sníženo množství anaerobů a vzrůstá procentuální zastoupení laktobacilů a také proteobakterií a enterobakterií [24,25]. Studie na prasatech prokázala, že syndrom krátkého střeva vede k redukci mikrobiálního spektra, což je spojeno se zvýšenou zánětlivou aktivitou v tlustém střevě [26].

Možnosti léčebného ovlivnění střevní adaptace

Urychlení střevní adaptace by zásadním způsobem ovlivnilo kvalitu života pacientů po rozsáhlé střevní resekci. V minulosti se objevily studie, které dokládaly příznivý vliv podávání rekombinantního růstového hormonu a glutaminu na absorpci živin u pacientů se syndromem krátkého střeva, ale tento efekt je zřejmě pouze dočasný [27]. V současnosti není podávání glutaminu doporučováno. Výsledky s růstovým hormonem jsou rozporuplné a brání tak definitivním doporučením [28].

Rekombinantní analog GLP2 **teduglutid** (Revestive), který je rezistentní k degradaci, se v posledních letech zařazuje jako slibný preparát do léčby pacientů se syndromem krátkého střeva. Podle dostupných studií snižuje

urychlenou evakuaci žaludku a žaludeční hypersekreci, zvyšuje střevní perfuzi a podporuje a urychluje proces střevní adaptace – zvyšuje výšku klků a hloubku krypt střevního epitelu [1]. V klinických studiích byla potvrzena zvýšená absorpce tekutin z GIT (o 750–1 000 ml/den), zlepšené vstřebávání makronutrientů i elektrolytů, snížené odpady střevního obsahu ze stomie. Po ukončení léčby tímto preparátem se popisované příznivé strukturální změny ve střevě vracejí během 3 týdnů do původního stavu, tento efekt je vázán na jeho podávání. Nicméně dlouhodobé podávání urychluje weaning (odvykání) od parenterální výživy, resp. snížení nutného objemu parenterální substituce tekutin [28].

Závěr

Díky zdokonalující se pooperační péči a náročným chirurgickým postupům stoupá počet pacientů se syndromem krátkého střeva, kteří po operaci potřebují intenzivní multidisciplinární péči, se zapojením internistů, nutricionistů, chirurgů, mikrobiologů a dalších odborností. Při nedostatečné péči o křehké vnitřní prostředí dochází snadno k jeho rozvratu, vzniku těžké malnutrice a k dlouhodobým komplikacím, které mohou mít fatální následky. Pochopení patofyziologie probíhajících změn ve střevě po střevní resekci a její dynamiky je nezbytným předpokladem náležité péče o tyto pacienty. Vývoj nových léčiv, která zasahují do procesu střevní adaptace, představuje pro tyto nemocné slibnou perspektivu.

Výzkum je podporován grantem GIGH MZ 15–27863A.

Literatura

1. Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22(1): 14–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.000000000000120>>.
2. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38(1 Suppl): S23–S31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0148607114525210>>.
3. Seetharam P, Rodrigues G. Short bowel syndrome: a review of management options. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(4): 229–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.82573>>.
4. Fjermestad H, Hvistendahl M, Jeppesen PB. Fasting and Postprandial Plasma Citrulline and the Correlation to Intestinal Function Evaluated by 72-Hour Metabolic Balance Studies in Short Bowel Jejunostomy Patients With Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41(6): 148607116687497. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0148607116687497>>.
5. Dekaney CM, Fong JJ, Rigby RJ et al. Expansion of intestinal stem cells associated with long-term adaptation following ileocecal resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(5): G1013–G1022.
6. Helmrath MA, Fong JJ, Dekaney CM et al. Rapid expansion of intestinal secretory lineages following a massive small bowel resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(1): G215–G222.
7. Tang Y, Swartz-Basile DA, Swietlicki EA et al. Bax is required for resection-induced changes in apoptosis, proliferation, and members of the extrinsic cell death pathways. *Gastroenterology* 2004; 126(1): 220–230.
8. Uchiyama M, Iwafuchi M, Matsuda Y et al. Intestinal motility after massive small bowel resection in conscious canines: comparison of acute and chronic phases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23(3): 217–223.

9. O'Connor TP, Lam MM, Diamond J. Magnitude of functional adaptation after intestinal resection. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 2): R1265-R1275.
10. Musch MW, Bookstein C, Rocha F et al. Region-specific adaptation of apical Na/H exchangers after extensive proximal small bowel resection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283(4): G975-G985.
11. Rubin DC, Levin MS. Mechanisms of intestinal adaptation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30(2): 237-248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.03.007>>.
12. Gillard L, Billiauws L, Stan-luga B et al. Enhanced Ghrelin Levels and Hypothalamic Orexigenic AgRP and NPY Neuropeptide Expression in Models of Jejuno-Colonic Short Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 28345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep28345>>.
13. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and short bowel syndrome: Part 2. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1823-1832.
14. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR et al. Disturbed gastric emptying in the short bowel syndrome. Evidence for a 'colonic brake'. *Gut* 1993; 34(9): 1171-1176.
15. Fuller PJ, Beveridge DJ, Taylor RG. Ileal proglucagon gene expression in the rat: characterization in intestinal adaptation using in situ hybridization. *Gastroenterology* 1993; 104(2): 459-466.
16. Dowling RH. Polyamines in intestinal adaptation and disease. *Digestion* 1990; 46(Suppl 2): S331-S344.
17. Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(22): 12497-12502.
18. Gianino S, Grider JR, Cresswell J et al. GDNF availability determines enteric neuron number by controlling precursor proliferation. *Development* 2003; 130(10): 2187-2198.
19. Drucker DJ, Ehrlich P, Asa SL et al. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(15): 7911-7916.
20. Madsen KB, Askov-Hansen C, Naimi RM et al. Acute effects of continuous infusions of glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and the combination (GLP-1+GLP-2) on intestinal absorption in short bowel syndrome (SBS) patients. A placebo-controlled study. *Regul Pept* 2013; 184: 30-39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2013.03.025>>.
21. Rowland KJ, McMellen ME, Wakeman D et al. Enterocyte expression of epidermal growth factor receptor is not required for intestinal adaptation in response to massive small bowel resection. *J Pediatr Surg* 2012; 47(9): 1748-1753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.089>>.
22. Choi P, Guo J, Erwin CR et al. IGF-2 mediates intestinal mucosal hyperplasia in retinoblastoma protein (Rb)-deficient mice. *J Pediatr Surg* 2013; 48(6): 1340-1347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.03.042>>.
23. Garcia SB, Kawasaky MC, Silva JC et al. Intrinsic myenteric denervation: a new model to increase the intestinal absorptive surface in short-bowel syndrome. *J Surg Res* 1999; 85(2): 200-203.
24. Wefer H, Nystrom N, Finkel Y et al. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome. *Microbiome* 2015; 3: 18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40168-015-0084-7>>.
25. Till H, Castellani C, Moissl-Eichinger C et al. Disruptions of the intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis, short bowel syndrome, and Hirschsprung's associated enterocolitis. *Front Microbiol* 2015; 6: 1154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01154>>.
26. Laphorne S, Pereira-Fantini PM, Fouhy F et al. Gut microbial diversity is reduced and is associated with colonic inflammation in a piglet model of short bowel syndrome. *Gut Microbes* 2013; 4(3): 212-221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4161/gmic.24372>>.
27. Wales PW, Nasr A, de Silva N et al. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006321.pub2>>.
28. Pironi L, Arends J, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35(2): 247-307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.020>>.

as. MUDr. Jarmila Křížová, Ph.D.

✉ jarmila.krizova@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2017

Přijato po recenzi 27. 9. 2017