



Vloga dihalnega testa ^{13}C pri ocenjevanju eksokrine funkcije trebušne slinavke po resekciji želodca

The importance of the ^{13}C breath test for the determination of the exocrine function of the pancreas after gastrectomy

Darko Siuka*

Klinični odddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2024; 3: 35–46

Ključne besede: pankreatična eksokrina insuficienca (PEI), rak želodca, resekcija želodca, dihalni test ^{13}C

Keywords: pancreatic exocrine insufficiency (PEI), gastric cancer, gastric resection, breath test ^{13}C

IZVLEČEK

Izhodišča. Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI) je po resekciji želodca pogosta, a pogosto nediagnosticirana. ^{13}C mešani trigliceridni dihalni test (^{13}C MTGT) je neinvaziven test, ki posredno oceni aktivnost pankreatične lipaze in morebitno PEI. Namen naše raziskave je bil ugotoviti dodatno diagnostično moč ^{13}C MTGT v primerjavi s standardnim testom s fekalno elastazo (FE-1) in fekalnim kimotripsinom za dokaz PEI pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji želodca, prav tako pa smo želeli preveriti možnost časovne skrajšave testa.

Metode. V presečno opazovalno prospektivno raziskavo smo vključili bolnike po totalni in subtotalni resekciji želodca in zdrave prostovoljce. Vsem preiskovancem smo po 12-urnem postu odvzeli peri-

ABSTRACT

Background and aim. The ^{13}C mixed triglyceride breath test (^{13}C MTGT) is a non-invasive test for the indirect detection of pancreatic exocrine insufficiency (PEI). Still, it requires breath sampling in a long five-hour procedure. This long procedure is time-consuming for patients and stressful for medical staff, so we need shorter and more patient-friendly tests. Various studies dealt with patients with suspected PEI who underwent a long six-hour or a modified, abbreviated ^{13}C MTGT breath test. Still, none of them have studied groups of patients after subtotal and total gastrectomy with a modified breath test. The purpose of our study was to determine the additional diagnostic power of the ^{13}C mixed triglyceride breath test (^{13}C MTGT) in addition to the standard test with faecal elastase (FE-1) and faecal chymotrypsin for detecting

*asist. dr. Darko Siuka, dr. med.

Klinični odddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: darko_siuka@yahoo.com

ferno kri laboratorijsko analizo. Oddali so blato za določitev fekalne FE-1 in fekalnega kimotripsina. Koncentracijo smo merili z encimsko metodo (ELISA), detektirali pa fotometrično. Vsem preiskovancem smo opravili 5-urni ^{13}C MTGT dihalni test. Koncentracijo ^{13}C v izdihanem zraku smo z masnim spektrometrom razmerja izotopov (IRMS) določili relativno vsebnost ^{13}C v izdihanem CO_2 . Podatke smo statistično analizirali. PEI smo potrdili, če so imeli bolniki kumulativno stopnjo izdihanega ^{13}C pod 26,8 % po 5-ih urah.

Rezultati. V analizo smo vključili 65-ih udeležencev (22 bolnikov po totalni resekciji želodca, 23 po subtotalni resekciji želodca in 20 zdravih prostovoljcev). Pri 22-ih bolnikih smo z ^{13}C MTGT dokazali PEI (11 po totalni in 11 po subtotalni resekciji želodca). ^{13}C MTGT dihalni test je pokazal statistično pomembno razliko v deležu izdihanega ^{13}C že po 60-ih minutah ($p = 0,034$). Analiza krivulje karakteristike delovanja sprejemnika (ROC) je pokazala 'cut-off' vrednost 13,74 % po 150-ih minutah z ohranjeno diagnostično močjo v primerjavi s standardnim 5-urnim testom z občutljivostjo in specifičnostjo nad 90 %. Število dokazanih bolnikov s PEI je bilo zaradi uporabe ^{13}C MTGT dihalnega testa pri bolnikih po totalni in subtotalni resekciji želodca večje kot v primeru dokazovanja le s FE-1 in kimotripsinom (33,3 % vs. 48,9 %, $p = 0,00001$). Hitrost pasaže skozi zgornja prebavila, glede na tip resekcije želodca, ni vplival na potreben čas dihalnega testa, saj v naši raziskavi med bolniki po subtotalni in totalni resekciji želodca ni bilo statistično signifikantne razlike v senzitivnosti ^{13}C MTGT dihalnega testa.

Zaključki. V naši raziskavi smo dokazali, da je za detekcijo PEI v skupini bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca varno uporabljati skrajšan ^{13}C MTGT dihalni test, optimalen čas trajanja pa je tako skrajšan na 2,5 ure, z visoko občutljivostjo in specifičnostjo (95 in 90,9 %). S to raziskavo smo preiskavo naredili časovno bolj sprejemljivo in udobno, tako za bolnike kot za zdravstveno osebje.

pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients after subtotal and total gastrectomy. We aimed to determine the equivalence of the sensitivity of the abbreviated 4-hour and long 5-hour ^{13}C MTGT breath test in detecting PEI in patients after subtotal and total gastrectomy. We also aimed to determine the optimal timing of the ^{13}C MTGT breath test with preserved sensitivity of PEI detection in patients after subtotal and total gastrectomy.

Methods. This cross-sectional observational study included 3 groups; healthy controls, patients with subtotal and patients with total gastrectomy. Peripheral blood was taken from all subjects in the morning after a 12-hour fast for laboratory analysis. Stool samples to determine faecal elastase (FE-1) and chymotrypsin were collected and measured by ELISA. All subjects performed a 5-hour ^{13}C -MTGT breath test. The concentration and relative content of ^{13}C in exhaled air was measured by isotope ratio mass spectrometer (IRMS). PEI was confirmed as values of ^{13}C -exhalation < 26.8% after 5 hours.

Results. We included the data of 65 participants in the analysis (22 patients after total gastrectomy, 23 after subtotal gastrectomy and 20 healthy volunteers), in 22 we detected PEI (11 after total and 11 after subtotal gastrectomy) with ^{13}C MTGT. The ^{13}C MTGT breath test showed a statistically significant difference in the proportion of exhaled ^{13}C already after 60 minutes ($p=0.034$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed a cut-off value of 13.74% after 150 minutes with preserved diagnostic power compared to the standard 5-hour test with sensitivity and specificity above 90%. Due to the use of the ^{13}C MTGT breath test in patients after total and subtotal gastrectomy, the number of proven patients with PEI was higher than in the case of evidence only with faecal elastase and chymotrypsin (33.3% vs 48.9%, $p=0.00001$). The speed of passage through the upper gastrointestinal tract, depending on the type of gastrectomy, did not affect the required time of the breath test, since in our study there was no statistically significant difference in the sensitivity of the ^{13}C MTGT

breath test between patients after subtotal and total gastrectomy.

Conclusions. In our research abbreviated ¹³C MTGT test could be abbreviated from 5 to 2.5 hours without a decrease in its diagnostic accuracy for detection of PEI in patients with subtotal or total gastrectomy performed for gastric cancer. This allows significant time savings in the diagnostics of PEI in this subgroup of patients.

UVOD

Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI) je pogost malabsorpcijski sindrom in je posledica znižane sekrecije encimov trebušne slinavke in/ali bikarbonata ali posledica encimske inaktivacije ali encimske degradacije (1). Etiopatogeneza PEI je različna, vzroke delimo na pankreatične ali primarne in na nepankreatične ali sekundarne. Med slednje uvrščamo tudi bolnike po resekciji želodca. (2, 3, 4, 5). Rak želodca še vedno uvrščamo med rake z visoko incidenco. Predstavlja 7,7 % vseh smrti zaradi raka (6, 7). Čeprav je v zadnjih desetletjih kirurško zdravljenje napredovalo, je smrtnost zaradi raka želodca ostala visoka.

PEI po resekciji želodca

Eden glavnih razlogov za malabsorpcijo po resekciji želodca je PEI (8). Subtotalna in totalna resekcija želodca sta pogosta kirurška posega, največkrat opravljena zaradi resektabilnega adenokarcinoma želodca (9). Po resekciji želodca je pogosto zaradi nezdravljene PEI zvišana obolevnost, smrtnost in znižana kakovost življenja. Incidenco PEI v teh dveh skupinah bolnikov ocenjujejo v več kot 47 do 80 % (8, 10, 11). Pri bolnikih po resekciji želodca je lahko FE-1 v blatu ohranjena, senzitivnost preiskave pa pričakovano nizka, ker je mehanizem nastanka PEI izvenpankreatičen. Patofiziološki mehanizmi, ki po resekciji želodca privedejo do PEI so številni in zelo različni. Mehanizmi, ki privedejo do PEI po resekciji želodca so navedeni v preglednici 1.

Preglednica 1. Mehanizmi, ki privedejo do PEI po resekciji želodca (8)

MEHANIZMI, KI PRIVEDEJO DO PEI PO RESEKCIJI ŽELODCA
- odsotnost mehanske digestije, odsotnost želodčne emulzifikacije trigliceridov
- hiter tranzitni čas
- manj maščobnih kislin, ki spodbudijo sekrecijo CCK
- odsotnost duodenuma (odsotnost CCK)
- himus ni v stiku z duodenumom
- postcibalna asinhronija
- trunkalna vagotomija in denervacija pankreasa
- SIBO
- neabsorbirana hranila v ileumu zavrejo sekrecijo trebušne slinavke
- starost

CCK – holecistokinin, SIBO – bakterijsko preraščanje v tankem črevesu

Diagnostika PEI po resekciji želodca

Po resekciji želodca je diagnozo PEI težko postaviti na podlagi klinične slike, saj je simptomatika nespecifična in se prepleta z nekaterimi sindromi, do katerih lahko pride po resekciji želodca (12, 13). Neinvazivni testi (direktni ali indirektni) za dokazovanje PEI po resekciji želodca so v klinični praksi bolj priljubljeni od invazivnih, saj so slednji za bolnike lahko neprijetni in težko izvedljivi zaradi spremenjene pooperativne anatomije (14). Direktni neinvazivni testi merijo pankreatične encime v serumu ali blatu (npr. FE-1). Indirektni neinvazivni testi merijo

maščobo ali morebitne sintetične substrate v blatu, krvi, urinu ali v izdihanem zraku za dokazovanje neučinkovite pankreatične encimske prebave npr. 72-urni test maščobe v blatu (FF), ^{13}C trigliceridni dihalni test (15, 13). O steatoreji govorimo, ko se z blatom v 24-ih urah izloči 7 g ali več maščobe, pri čemer mora preiskovanec vsaj 2 dni pred zbiranjem blata zaužiti 100 g maščobe dnevno, blato pa se nato zbira 3 dni.

Fekalna elastaza za oceno PEI po resekciji želodca

Dominguez-Munoz s sodelavci priporoča test FE-1 kot test prve izbire za oceno PEI. FE-1 je encim, ki ga tvorijo acinarne celice trebušne slinavke, v prebavni cevi se veže na žolčne soli in se z blatom večinoma izloči nerazgrajen. FE-1 lahko merimo z monoklonskimi in poliklonskimi encimskimi imunosorbcijskimi testi (ELISA) (16). Sridhar s sodelavci je ugotavljal PEI z določanjem FE-1 pred in po resekciji želodca zaradi raka želodca pri 27-ih bolnikih. Znižane vrednosti FE-1 je imelo 33 % bolnikov pooperativno, med bolniki po subtotalni ali totalni resekciji ni bilo statistično pomembne razlike v incidenci PEI glede na vrednot FE-1. Prave korelacije nizkih vrednosti PEI in klinične slike ni bilo (17).

^{13}C dihalni test za dokazovanje PEI po resekciji želodca

^{13}C dihalni test je posredni test ocene pankreatične eksokrine funkcije in meri $^{13}\text{CO}_2$ v izdihanem zraku v 5-ih do 6-ih urah in posredno meri učinkovitost lipaze pri lipolizi z izotopom ^{13}C označenih zaužitih lipidov. ^{13}C mešani trigliceridi imajo prednost pred srednjeveržnimi trigliceridi, saj mešani trigliceridi vsebujejo tudi dolgoveržne maščobne kisline, ki so običajna sestavina vsakodnevne hrane (18). V primerjavi z referenčnim zlatim standardom sekretin-ceruleinskim testom ima ^{13}C dihalni test 100 % občutljivost in 92 % specifičnost (19). ^{13}C v izdihanem zraku močno korelira z aktivnostjo lipaze v duodenumu. ^{13}C dihalni test je moč uporabljati za oceno PEI po resekciji želodca. Takase s sodelavci je upo-

rabljal ^{13}C triktanoinski dihalni test z mešanimi trigliceridi za primerjavo presnove in absorpcije maščob pri 40-ih bolnikih po resekciji želodca, bodisi po Billroth I, Billroth II in Roux - en - Y, zaradi raka. Sodelovalo je tudi 10 zdravih preiskovancev. Najboljša absorpcija lipidov je bila v skupini bolnikov po Billroth I, sledila je skupina po Billroth II in najslabšo absorpcijo lipidov je imela skupina po Roux - en - Y posegu. Zaključil je, da če himus prehaja skozi duodenum, je absorpcija trigliceridov boljša, in da če je le možno, naj bo izbrana takšna tehnika resekcije želodca, ki omogoča prehod hrane skozi duodenum (20). Walther je opravil študijo s ^{14}C trioleinskim dihalnim testom, v katero je vključil 11 bolnikov pred resekcijo in 1 mesec ter 6 mesecev po resekciji želodca po tipu Roux - en - Y. Za kontrolo je uporabil bolnike po fundoplikaciji po Nissenu. Pred resekcijo želodca sta dva bolnika imela moteno absorpcijo lipidov. Po resekciji želodca je imelo 9 od 11 bolnikov po resekciji želodca suboptimalno absorpcijo lipidov, izgubo telesne teže in upad v ravni serumskega albumina 1 mesec po operaciji, kar je razložil s PEI. 9 od 11 bolnikov je imelo diarejo 1 mesec po operaciji, a le eden 6 mesecev po operaciji, kar je opazal tudi Lawrence, ki je ugotavljal izboljšanje absorpcije lipidov pri petih bolnikih po totalni resekciji želodca, v odvisnosti od časa (21). Walther je zaključil, da je malabsorpcija lipidov po totalni resekciji želodca zelo pogosta, da pa prave paralelne korelacije z izgubo telesne teže in malabsorpcije ni (21). Nakamura je v svoji študiji primerjal absorpcijo lipidov po subtotalni resekciji želodca po Billroth I in Roux - en - Y tehniki, s ^{13}C MTGT 7 urnim dihalnim testom. Vključil je 31 bolnikov po resekciji želodca, od tega 17 po Billroth I ter 14 po Roux - en - Y in 15 zdravih preiskovancev. Tehnika resekcije želodca je bila pri absorpciji lipidov statistično pomembna, v prid Billroth I resekcije (18).

Zaenkrat primerjalnih testov za oceno občutljivosti ocene PEI po resekciji želodca s testi FE-1, ^{13}C dihalnega testa in 72-urnega FF nimamo.

Zdravljenje PEI po resekciji želodca

PERT je glavna terapija PEI po resekciji želodca. Je zelo varno zdravilo, z zelo malo stranskimi učinki. Smernice priporočajo od 40 000 do 50 000 IE z glavnim obrokom in 25 000 IE z malico ali prigrizkom (22). Odprte kapsule, granule in prah se svetujejo bolnikom, ki imajo pospešeno praznjenje želodca. Komplanco zvišajo izobraževanje bolnika ter sodelovanje z dietetikom. Do sedaj so bile izvedene redke študije o uporabi PERT po resekciji. Poleg PERT je potrebna dietna poučitev bolnika, najbolje s pomočjo dietetika o obsegu in sestavi obrokov, pogostosti hrane in uporabi PERT. V primeru nezdravljene PEI lahko pride do pomanjkanja maščobotopnih vitaminov (A, D, E, K) in nekaterih vodotopnih vitaminov (B12, folne kisline) in mineralov (npr. železo) (8, 13, 22). Vse to lahko kasneje vodi v pozne zaplete. Kdaj po resekciji želodca testirati za pomanjkanje vitaminov in mineralov še ni jasno.

NAMEN DELA

Namen naše raziskave je bil ugotoviti dodatno diagnostično moč ^{13}C mešanega trigliceridnega dihalnega testa (^{13}C MTGT) ob standardnem testu s FE-1 in fekalnim kimotripsinom za dokaz PEI pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji želodca. Ugotoviti smo želeli primerljivost občutljivosti skrajšanega 4-urnega in dolgega 5-urnega ^{13}C MTGT dihalnega testa pri dokazovanju PEI pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji želodca. Prav tako smo želeli ugotoviti optimalnost časa ^{13}C MTGT dihalnega testa z ohranjenjo občutljivostjo določanja PEI pri bolnikih s subtotalno in totalno resekcijo želodca.

PREISKOVANCI IN METODE

Preiskovanci

V našo prospektivno, presečno, monocentrično raziskavo smo vključili polnoletne preiskovance, od tega 22 bolnikov po totalni resekciji želodca zaradi maligne bolezni želodca in 23 bolnikov po subtotalni resekciji želodca zaradi maligne bolezni želodca, obe

skupini znotraj 6-ih mesecev po posegu. V primerjalno skupino smo vključili 20 zdravih prostovoljcev. Vsi bolniki in prostovoljci so podpisali ozaveščeno privolitev za sodelovanje v raziskavi. Dovoljenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko je bilo pridobljeno v okviru raziskave z naslovom Diagnostika eksokrine funkcije pankreasa z uporabo dihalnega testa, številka vloge je 140/02/10. Izključitveni kriteriji so bila za bolnike obeh skupin po resekciji želodca kot tudi zdravih posameznikov vsa stanja, ki so pogosto povezana s PEI (sladkorna bolezen tipa 1 in 2, celiakija, akutni pankreatitis, kronični pankreatitis, kirurška stanja po pankreatektomiji, tumorji trebušne slinavke idr.). Drugi izključitveni kriterij so bili primarni metastatski karcinom želodca in druge metastatske bolezni, jetrne bolezni, pri katerih je moteno izločanje žolča, nezmožnost sodelovanja v raziskavi zaradi psihiatričnega obolenja, nosečnosti, dojenja in alergije na maslo ali čokoladni namaz.

Metode

Klinični, demografski in biokemični parametri

Pridobili smo demografske in klinične podatke o bolnikih. Vprašali smo o gastrointestinalni simptomatiki in njihovi stopnji izraženosti (driska, steatoreja, bolečine v trebuhu, hujšanje, vetrovi in napihnjenost, neješčnost, povečan apetit). Vsem preiskovancem smo zjutraj po 12 urnem postu odvzeli periferno kri.

Terapija in sledenje

Preiskovance smo vodili gastroenterolog, izkušena laborantka in izkušene medicinske sestre. Bolnikom, katerim smo dokazali PEI, smo uvedli PERT, jim podrobno svetovali glede prehrane in terapije s PERT ter svetovali sodelovanje z dietetikom. Načrtovali smo redne kontrole v dispanzerju za boleznih prebavil pri gastroenterologu, ob že rednih kirurških kontrolah.

Določanje FE-1 in fekalnega kimotripsina

Koncentracijo FE-1 in kimotripsina smo merili z encimsko metodo (ELISA), detektirali pa fotometrično.

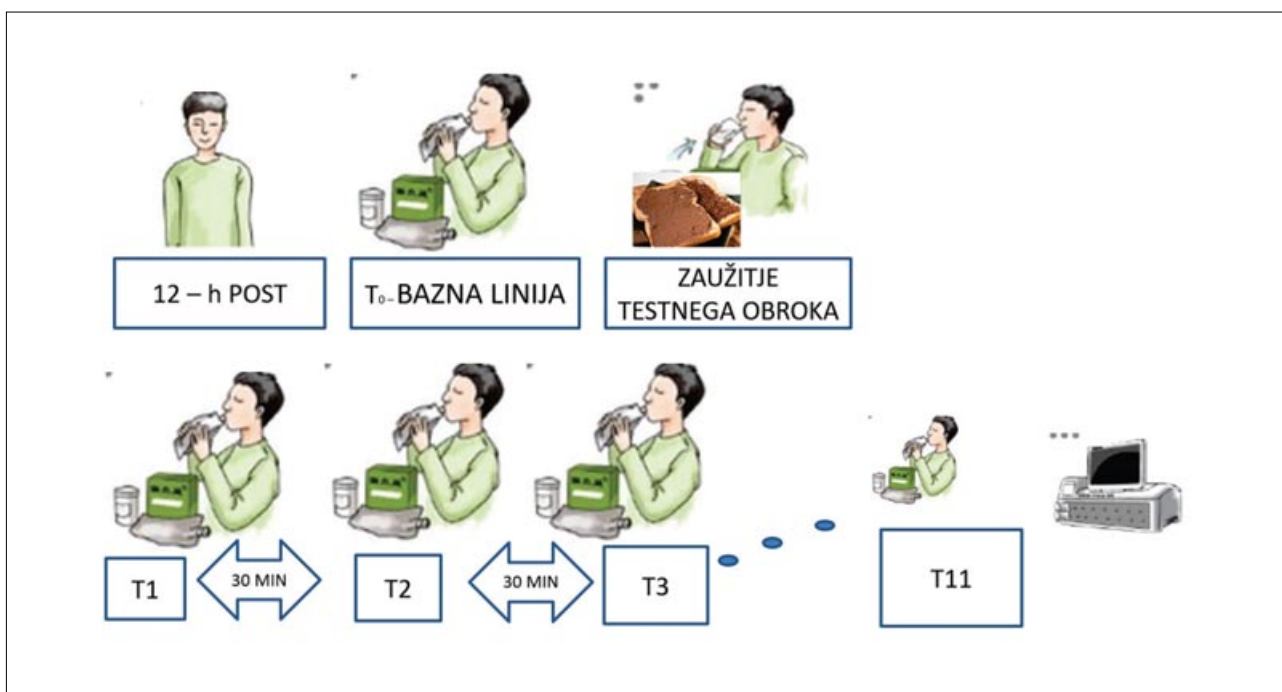
Izvedba ^{13}C MTGT dihalnega testa

Vsem preiskovancem smo opravili ^{13}C MTGT dihalni test. Pred zaužitim obrokom so preiskovanci po 12 urnem postu izdihali zrak v testno epruveto ob času t_0 . Nato so zaužili testni obrok, s primesjo 250 mg substrata mešanih trigliceridov označenih z izotopom ^{13}C , natančneje 1,3-distearil-2-(karboksi- ^{13}C) oktanoil glicerol (Euriso-top, Saarbrücke). Nato so preiskovanci izdihali zrak v testne epruvete v razmaku 30 minut, vseh epruvet je bilo 11 (slika 1). Preiskovanci so lahko skupaj s testnim obrokom zaužili 150 ml kave, čaja ali vode. Po zaužitju testnega obroka je sledil odvzem 10 vzorcev izdihanega zraka ob času 30, 60, 90, 120, 210, 240, 270, 300, 330 in 360 min po zaužitju testnega obroka. V laboratoriju Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo UKCL smo analizirali koncentracijo ^{13}C v izdihanem zraku ter izračunali kumulativno vrednost ^{13}C v izdihanem zraku. Kumulativne vrednosti 1–5 ur ^{13}C

izdiha smo primerjali s standardnim parametrom (5-urni kumulativni ^{13}C – izdih). Vrednosti kumulativnega ^{13}C bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca smo primerjali s kumulativnim izdihom ^{13}C zdravih prostovoljcev. PEI smo potrdili, če so imeli bolniki kumulativno stopnjo ^{13}C pod 26,8 %.

Statistična analiza rezultatov

Za statistično analizo smo uporabili programski paket SPSS 17.0 (IBM Inc., Chicago, ZDA). Za opise normalno razporejenih spremenljivk smo uporabili aritmetično sredino in standardno deviacijo pri normalno razporejenih spremenljivkah, razlike med njimi smo primerjali z One-Way ANOVA testom. Za primerjavo asimetrično razporejenih spremenljivk smo uporabili neparametrični Mann – Whitney test. Razlike med kategoričnimi spremenljivkami in izračun pozitivnih/negativih napovednih vrednosti (PPV, NPV) smo uporabili Pearson hi-kvadrat test. Optimalni čas ^{13}C MTGT dihalnega testa smo določili z metodo ROC krivulje za določanje občutljivosti in specifičnosti ter določili 'cut-off' vrednost z AUC. Za statistično značilno smo vzeli vrednost pod 0,05 ($p < 0,05$). Statistične rezultate smo predstavili s 95-odstotnim intervalom zaupanja. (23).



Slika 1. Potek ^{13}C MTGT dihalnega testa

REZULTATI

Demografski podatki in klinični rezultati

V študijo smo vključili 65 preiskovancev, ki so bili razdeljeni v tri skupine: zdravi preiskovanci (n = 20; 30,77 %), bolniki po subtotalni resekciji želodca (n = 23; 35,38 %) in bolniki po totalni resekciji želodca (n = 22; 33,85 %). Razmerje ženske : moški je bilo v celotni skupini preiskovancev 27 : 38 (41,5 % in 58,5 %). Vsi preiskovanci, ki smo jih vključili v raziskavo, so raziskavo tudi končali. Povprečna starost vseh preiskovancev je bila $59,3 \pm 16,9$ let. Povprečna starost v skupini zdravih preiskovancev je bila $43,4 \pm 14,4$ let. Povprečna starost v skupini po subtotalni resekciji želodca je bila $62,7 \pm 13,8$ let. Povprečna starost v skupini po totalni resekciji želodca je bila $70,2 \pm 11,4$ let. Patohistološko je šlo v vseh 45-ih primerih bolnikov, ki so potrebovali resekcijo želodca, za žlezni rak, od tega v 29-ih primerih za žlezni rak želodca difuznega tipa (64,5 %), v 8-ih primerih za intestinalni tip 17,6 %, za mešani tip v 3-eh primerih (6,6 %) in v 5-ih primerih za pečatnocelični rak (11,1 %). Lokacija raka želodca je bila v 11-ih primerih antrum (24,4 %), v 5-ih primerih angularna guba (11,1 %) ter v 29-ih primerih telo želodca (64,5 %).

Preglednica 2.

	Vsi preiskovanci n=65	Zdrave kontrole n=20	Subtotalna resekcija n=23	Totalna resekcija n=22	p-vrednost
Spol M/Ž	38 (58,5 %)/27 (41,5 %)	7/13	14/9	17/5	0,020
Starost [leta]	$59,3 \pm 16,9$	$43,4 \pm 13,4$	$62,7 \pm 13,8$	$70,2 \pm 11,4$	< 0,001
PEI (< 26,8 %) [#]	22 (33,8 %)	0	11 (47,8 %)	11 (50,0 %)	0,001
Fekalna elastaza (FE-1)	$349,8 \pm 182,1$	$440,2 \pm 126,3$	$312,2 \pm 188,8$	$307,0 \pm 195,2$	0,026
Normalna	50 (76,9 %)	20 (100 %)	16 (69,6 %)	14 (63,6 %)	
Blago znižana	7 (10,8 %)	0	2 (8,7 %)	5 (22,7 %)	
Zmerno znižana	2 (3,1 %)	0	2 (8,7 %)	0	
Hudo znižana	6 (9,2 %)	0	3 (13,0 %)	3 (13,6 %)	
Kimotripsin	$225,3 \pm 160,8$	$301,7 \pm 187,4$	$181,9 \pm 130,3$	$201,3 \pm 144,8$	0,033
Normalen	52 (80,0 %)	20 (100 %)	14 (60,9 %)	18 (81,8 %)	
PEI	13 (20,0 %)	0	9 (39,1 %)	4 (18,2 %)	

M – moški, Ž – ženske, ITM – indeks telesne mase, [#]glede na ¹³C MTGT, *Določeno z ¹³C MTGT, PEI skupina $19,6 \pm 9,5$; ne-PEI skupina $40,9 \pm 10,4$ ($p < 0,001$)

Med bolniki po subtotalni resekciji želodca je bilo 11 takšnih bolnikov, ki so imeli opravljen poseg po Roux – en – Y (47,8 %), 12 bolnikov pa je imelo poseg po Billroth II tehniki po Braunu (52,2 %). Resekcije želodca tipa Billroth I ni imel nihče. Med bolniki po totalni resekciji želodca je vseh 22 bolnikov imelo opravljeno ezofagojejunostomijo po Roux – en – Y (100 %), trije izmed njih so dodatno imeli opravljeno splenektomijo (13,6 %). Glede na TNM stadije je bilo izmed bolnikov po resekciji želodca 14 bolnikov razvrščenih v IA stadij (31,1 %), 7 bolnikov v IB stadij (15,5 %), 9 bolnikov v IIA stadij (20 %), trije bolniki v IIB stadij (6,7 %), 2 bolnika v IIIA stadij (4,4 %), 6 bolnikov v IIIB stadij (13,3 %) in štirje bolniki v IIIC stadij (8,9 %). Nekateri demografski in klinični podatki so navedeni v preglednici 2.

Pri naši raziskavi smo dokazali, da lahko z ¹³C MTGT dihalnim testom, FE-1 in fekalnim kimotripsinom potrdimo PEI pri večjem številu bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca, kot samo s FE-1. Za 'cutt off' kumulativne vrednosti ¹³C, ki je potrdila diagnozo PEI smo upoštevali vrednost nižjo od 26,8 %. Tako smo z ¹³C MTGT PEI dokazali pri 22-ih od 65 preiskovancev. 11 od teh jih je bilo po subtotalni in 11 po totalni gastrektomiji. Hudo pan-

kreatično insuficienco glede na vrednost FE-1 smo medtem dokazali pri 6-ih bolnikih, zmerno pri dveh, blago pri 7-ih. FE-1 je bila normalna pri 50-ih preiskovancih, kar pomeni da je imelo le 15 bolnikov od skupno 65, FE-1 znižano. Prekrivanje z dihalnim testom je bilo dokaj slabo, saj smo jo pri hudi PEI (dokazani z znižano FE-1), dokazali s ¹³C MTGT dihalnim testom le pri enem bolniku, pri zmerni tudi samo pri enem, pri blagi pa pri 5-ih bolnikih. Dodatnih 15 bolnikov, ki je imelo sicer normalne vrednosti FE-1, je imelo PEI dokazano s ¹³C MTGT dihalnim testom. Statistična povezava med metodama tako ni bila statistično značilna ($p = 0,123$). Pri primerjavi dihalnega testa s fekalnim kimotripsinom prav tako nismo dokazali statistične značilnosti ($p = 0,088$). PEI je bila s pomočjo fekalnega kimotripsina dokazana pri 13-ih bolnikih, od teh jih je imelo le 7 dokazano PEI z dihalnim testom. Zanimala nas je tudi povezljivost testov ločeno pri subtotalni in totalni gastrektomiji. Pri subtotalni ni bilo statistične povezljivosti med dihalnim testom in FE-1 ($p = 0,467$). Od 11 bolnikov, ki so bili dokazani z dihalnim testom, je imel le eden hudo, eden zmerno in 2 blago obliko PEI glede na vrednosti FE-1. Enako velja tudi za fekalni kimotripsin ($p = 0,147$), kajti od 11-ih dokazanih z dihalnim testom, smo znižan fekalni kimotripsin ugotovili le pri 6-ih. Pri bolnikih po totalni gastrektomiji je bil pri 11-ih bolnikih dihalni test pozitiven in je pokazal

na PEI. Od teh smo pri 3-eh bolnikih dokazali blago znižano FE-1 ($p = 0,175$) in samo pri enem znižan fekalni kimotripsin ($p = 0,269$). V naši raziskavi smo dokazali tudi, da lahko s skrajšanim 4-urnim ¹³C MTGT dihalnim testom, FE-1 in fekalnim kimotripsinom potrdimo enako število bolnikov s PEI po subtotalni in totalni resekciji želodca kot z dolgim 5-urnim ¹³C MTGT dihalnim testom, kar prikazuje preglednica 2.

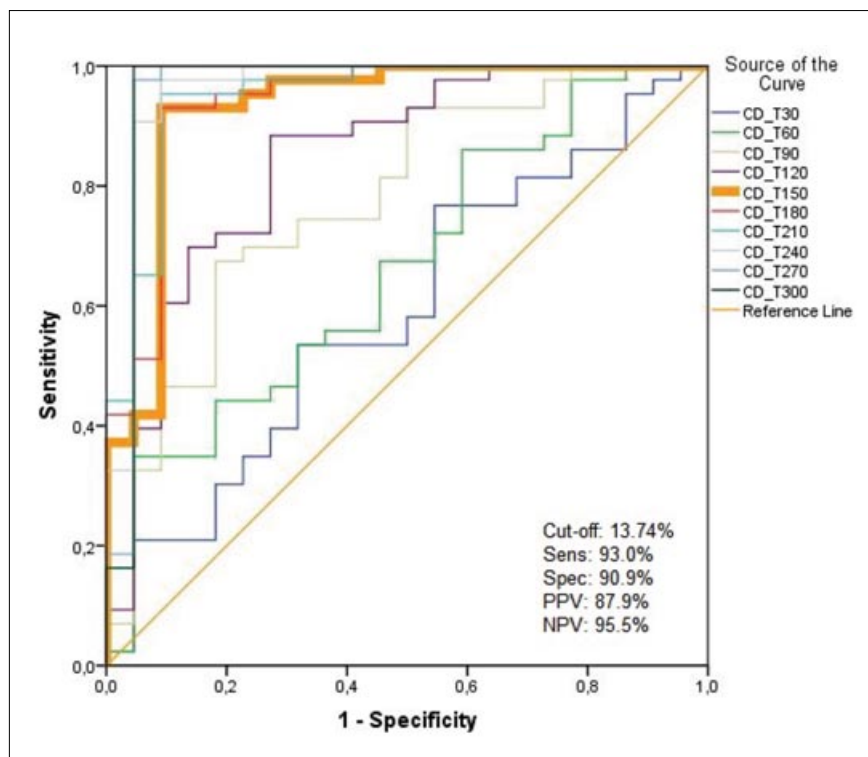
Občutljivost skrajšanega testa ni bila nič nižja od 5-urnega testa. Specifičnost in občutljivost rasteta s časom trajanja, 2,5 in 4 urni test pa ne zaostajata za dolgim 5-urnim testom. Prve statistično pomembne razlike v deležu izdihanega ¹³C v skupini s PEI in med skupino brez PEI smo zaznali že po prvih dveh meritvah. Dokazali smo, da je skrajšan ¹³C MTGT dihalni test enakovreden daljšemu.

Naša najpomembnejša ugotovitev je bila, da optimalni čas skrajšanega ¹³C MTGT dihalnega testa za določanje PEI z ohranjeno senzitivnostjo pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji želodca traja 2,5 ur (150 minut), s senzitivnostjo 93 % in specifičnostjo 90,9 %, kar prikazuje preglednica 3. Zahtevani čas dihalnega testa ni bil krajši pri bolnikih s popolno gastrektomijo kot pri tistih po subtotalni gastrektomiji, saj nismo opazili nobenih statistično pomembnih razlik, v nobeni od časovnih točk. Parametri po

Preglednica 3. 'Cut-off' vrednosti za napoved ne-PEI v posameznih časovnih intervalih pri vseh preiskovancih

Vsi preiskovanci								
	Cut-off	AUC	95 % CI	p-vrednost	Občutljivost	Specifičnost	PPV	NPV
30 min	0,25	0,591	0,444–0,737	0,233	53,5 %	68,2 %	42,9 %	76,7 %
60 min	1,16	0,662	0,522–0,801	0,034	67,4 %	54,5 %	46,2 %	74,4 %
90 min	3,79	0,776	0,654–0,898	< 0,001	67,4 %	81,8 %	56,3 %	87,9 %
120 min	4,71	0,845	0,738–0,952	< 0,001	88,4 %	72,7 %	76,2 %	86,4 %
150 min	13,74	0,929	0,853–1,000	< 0,001	93,0 %	90,9 %	87,0 %	95,2 %
180 min	16,19	0,938	0,869–1,000	< 0,001	93,0 %	90,9 %	87,0 %	95,2 %
210 min	18,64	0,948	0,888–1,000	< 0,001	95,3 %	90,9 %	90,9 %	95,3 %
240 min	20,85	0,962	0,902–1,000	< 0,001	97,7 %	90,9 %	95,2 %	95,5 %
270 min	25,71	0,962	0,891–1,000	< 0,001	97,7 %	95,5 %	95,5 %	97,7 %
300 min	26,95	0,962	0,889–1,000	< 0,001	100 %	95,5 %	100 %	97,7 %

AUC – površina pod krivuljo, PPV – pozitivna napovedna vrednost, NPV – negativna napovedna vrednost



Slika 3. ROC krivulja za posamezne časovne intervale za ^{13}C MTGT dihalni test za preiskovance po subtotalni in totalni resekciji želodca
Sens. – občutljivost, Spec. – specifičnost, PPV – pozitivna napovedna vrednost, NPV – negativna napovedna vrednost

2,5 urah so pokazali sicer različne mejne vrednosti za bolnike po subtotalni in totalni gastrektomiji, ampak so imeli enake vrednosti testa za občutljivost in specifičnost.

DISKUSIJA

V naši raziskavi smo ocenjevali sekundarno PEI pri bolnikih po resekciji želodca zaradi adenokarcinoma želodca. Prav tako smo pri omenjeni skupini bolnikov preučevali pomen ter dodano vrednost ^{13}C MTGT dihalnega testa in skrajšanega ^{13}C MTGT dihalnega testa za dokazovanje PEI. V naši prospektivni študiji smo s ^{13}C MTGT ocenili incidenco PEI znotraj 6-ih mesecev po resekciji želodca na 48,9 % (24). V naši študiji statistično pomembne razlike v incidenci med skupinama bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca ni bilo (47,8 % in 50 %). Razlog je najverjetneje v majhnem številu vključenih bolnikov, bi pa ob večjem populacijskem vzorcu pričakovali višjo incidenco v skupini po totalni resekciji želodca (24). Mehanizmi nastanka sekundarne PEI po resekciji

želodca so večplastni in številni (preglednica 1), kateri mehanizmi so prisotni, pa je večinoma nejasno, ker večinoma gre za njihov preplet. Znano je, da je najpogostejši mehanizem nastanka PEI nekoordinirano mešanje himusa in pankreatičnih encimov (postcibalna asinhronija), kar je glavni vzrok maldigestije, malabsorpcije in posledične malnutricije (8, 13). Prav tako so znižane vrednosti holecistokinina, kar ima za posledico nižjo eksokrinno pankreatično sekrecijo. Tudi pri tipih operacije, po katerih poltekoča, homogenizirana vsebina želodca – himus ni več v stiku s sluznico dvanajstnika, so vrednosti holecistokinina znižane (kot so Billroth II in Roux – en -Y). Enako je bilo v naši študiji, v

kateri bolnikov po Billroth I resekciji želodca ni bilo. V primeru Billroth I resekcije, bi pričakovali nižjo incidenco PEI (10, 18, 20). Pomemben vzrok PEI po resekciji želodca je lahko tudi bakterijsko preraščanje v tankem črevesu ali SIBO (12), ki je po resekciji želodca pogosto prisotna (do 60 %) in je lahko razlog trebušne simptomatike (25). SIBO je lahko dodaten razlog diagnostične diskrepance v naši študiji med senzitivnostjo FE-1 in fekalnimi kimotripsinom ter ^{13}C MTGT. FE-1 in kimotripsin sta namreč dokaj odporna na bakterijsko encimsko degradacijo v nasprotju s pankreatično lipazo, ki pa je zelo dovzetna do bakterijske razgradnje, tako da sta lahko FE-1 in kimotripsin lažno normalnih ravni, PEI pa je prisotna zaradi SIBO (26). SIBO je lahko tudi znan razlog, da PERT pri bolnikih s PEI in morda tudi s PEI pri bolnikih po gastrektomiji, ne privede do pričakovanega kliničnega izboljšanja, saj bakterije lahko degradirajo encime PERT, ki postanejo tako inaktivni (27). Starost je po zadnjih ocenah lahko prav tako velik dejavnik tveganja za okrnjeno eksokrinno pankreatično funkcijo. Bolniki po resek-

ciji želodca, zlasti zaradi karcinoma želodca, so višje starosti in je pogostost PEI pri tej skupini bolnikov še večja (3). V naši študiji je bila povprečna starost v skupini brez PEI nižja kot v skupini s PEI, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Ob večjem populacijskem vzorcu bi pričakovali statistično pomembno razliko.

Med biokemičnimi označevalci večinoma ni bilo statistično pomembnih razlik med skupinama s PEI in brez PEI. To utemeljujemo z dejstvom, da je minilo premalo časa po resekciji želodca, da bi se biokemični znaki malnutricije pojavili. Prav tako ni bilo statističnih razlik pri simptomatiki, saj se po resekciji želodca simptomatika PEI zelo močno prekriva s simptomatiko preostalih sindromov po resekciji želodca, ki so lahko podobni. Predhodne študije so pokazale, da je bila višja raven serumskih maščob inverzno povezana z incidenco PEI in hudo PEI, čemur ni bilo tako v naši študiji. Najverjetnejši razlog je bil v neujemanju starosti med kirurškima skupinama in zdravimi posamezniki, prav tako pa tudi zaradi prekratkega časa od resekcije (10). V naši raziskavi smo tudi ugotovili, da so bili v skupini s PEI statistično pomembneje povišani serumski trigliceridi, v primerjavi s skupino brez PEI, prav tako so bili serumski trigliceridi povišani pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji v primerjavi z zdravimi kontrolami. Ta paradoks bi lahko pripisali morebitni prilagoditvi prehrane, saj je znano, da bolniki s simptomatiko PEI prilagodijo način prehranjevanja z izogibanjem maščobam in beljakovinam. V prehrano uvrstijo zlasti obroke z ogljikovimi hidrati, ki so pogosto enostavni in imajo ob tem manj kliničnih težav (28). V skupini bolnikov s PEI je bilo več kadilcev kot v skupini brez PEI, čeprav razlika statistično ni bila značilna. Kajenje je lahko poleg uživanja alkohola dodaten neodvisni dejavnik tveganja za fibrozo trebušne slinavke in PEI, prav tako pa tudi eden glavnih dejavnikov tveganja za nastanek raka želodca (29). V naši raziskavi je v skupini bolnikov s PEI alkohol uživalo več posameznikov kot v skupini brez PEI, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Izledek je sozvočen z dognanji drugih avtorjev, ki ugotavljajo, da je pitje alkohola povezano z višjim tve-

ganjem za PEI. Rothenbacher s sodelavci je dokazal, da so nižje tveganje za PEI imeli tisti, ki so uživali manj alkohola (PEI 7,4 %, huda PEI 3,1 %) kot tisti, ki so ga uživali več (PEI 13,4 %, huda PEI 5,4 %) (30).

V klinični praksi zaradi enostavne uporabe in nizke cene prednjači določanje ravni FE-1 v blatu, zlasti pri dokazovanju primarne PEI (3). Ker so mehanizmi nastanka za sekundarno PEI, kamor uvrščamo tudi skupine bolnikov po resekciji želodca zelo različni, je občutljivost in specifičnost FE-1 razumljivo nizka, kar smo dokazali tudi v naši raziskavi (24). Zato je smiselno test FE-1, zlasti v primeru bolnikov po resekciji želodca nadomestiti ali še bolje dopolniti z dodatnimi testi kot je v našem primeru s ^{13}C MTGT dihalnim testom. V pričujoči študiji smo namreč samo z uporabo določanja ravni FE-1 v blatu PEI dokazali le pri 33,3 %, kar je za slabih 47 % manj kot z dodatno funkcijsko preiskavo z ^{13}C MTGT. Občutljivost fekalnega kimotripsina v skupinah po resekciji želodca je še veliko nižja v primerjavi s FE-1, zato se v klinični uporabi tudi opušča. Fekalni kimotripsin je bil v naši raziskavi znižan v skupini po resekciji želodca le v 20 %. Vsi preiskovanci iz zdrave skupine so imeli normalne vrednosti fekalnega kimotripsina.

^{13}C MTGT dihalni test ima visoko občutljivost in senzitivnost tudi za dokazovanje PEI pri bolnikih po resekciji želodca (21, 18). Ker je sam standardni 5-ali 6-urni ^{13}C MTGT dihalni test lahko za bolnike in medicinsko osebje časovno obremenjujoč, so že v preteklosti študijsko želeli test skrajšati. Ker nihče skrajšave ^{13}C MTGT dihalnega testa še ni opravil za skupino bolnikov po resekciji želodca in ker je znano, da imajo bolniki s spremenjeno anatomijo hiter oročkalni tranzitni čas testnega obroka, smo v naši prospektivni študiji ugotavljali možnost dodatne skrajšave za to skupino bolnikov (5, 19).

Naša analiza je pokazala, da je bila diagnostična občutljivost in specifičnost skrajšanega 4-urnega dihalnega testa ^{13}C MTGT za odkrivanje PEI enakovredna občutljivosti in specifičnosti daljšega 5-urnega dihalnega ^{13}C MTGT testa pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji želodca. Optimalen čas trajanja

skrajšanega dihalnega testa smo določili po pretečenih 150-ih minutah, z mejno vrednostjo kumulativnega izdihanega ^{13}C pri 13,74 % (24). Med skupinama bolnikov po totalni in subtotalni resekciji želodca ni bilo statistično pomembne razlike v zahtevanem času trajanja dihalnega testa. Glede na tip resekcije želodca bi sicer pričakovali razliko v hitrosti pasaže hrane skozi zgornja prebavila. Eden od razlogov je, da glede na majhno število preiskovancev, ni prišlo do bistvenih razlik, pri večjem številu pa bi pričakovali krajši čas trajanja dihalnega testa ^{13}C MTGT, ki je potreben pri bolnikih po totalni resekciji želodca v primerjavi z bolniki po subtotalni resekciji želodca. Drugi od možnih razlogov pa bi bil, da je pasaža hrane tudi po subtotalni resekciji želodca tako hitra, da na sam dihalni test v primerjavi z bolniki po totalni resekciji želodca pomembno časovno ne vpliva. Tovrstna študija je bila prva, ki je opravila podanalizo glede na obsežnost resekcije želodca, bodisi subtotalno ali totalno in hkrati ugotavljala možnosti skrajšav dihalnega testa (31). Pri naši raziskavi smo dokazali, da lahko z ^{13}C MTGT dihalnim testom, FE-1 in fekalnim kimotripsinom potrdimo PEI pri večjem številu bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca, kot samo s FE-1 (24). Naša najpomembnejša ugotovitev je bila, da optimalni čas skrajšanega ^{13}C MTGT dihalnega testa za določanje PEI z ohranjeno občutljivostjo pri bolnikih po subtotalni in totalni resekciji želodca traja 2,5 ure. Občutljivost in specifičnost sta po 2,5 ure presegle 90 %, kar predstavlja visoko učinkovitost in kar je pomembno po 2,5 ure zazna skoraj vse bolnike z zmerno ali hudo PEI. Podobno učinkovitost je ugotavljala Keller s sodelavci v dveh svojih predhodnih raziskavah s podobno občutljivostjo, a po 4-ih urah. Keller je s sodelavci namreč ugotovila na 181-ih bolnikih, da ima kumulativni ^{13}C po 4-ih urah 88 % občutljivost in 94 % specifičnost za dokazovanje PEI v primerjavi z daljšim standardnim testom (31). Izsledki naše raziskave kažejo podobno kot druge študije na diagnostično vrednost in klinično uporabnost skrajšanega ^{13}C MTGT dihalnega testa za dokazovanje PEI (7,31). Z uvedbo ^{13}C MTGT dihalnega testa bi glede na izsledke naše raziskave potrdili več bolnikov s PEI v skupini kirurških

bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca, saj je občutljivost FE-1 v tej skupini bolnikov zaradi ekstrapankreatičnih mehanizmov prenizka. S skrajšanjem ^{13}C MTGT dihalnega testa iz 5 ur na 2,5 ure za določanje PEI pri bolnikih po resekciji želodca pa bi bil test za preiskovance časovno bolj ugoden, udoben in sprejemljiv za klinično rabo, ob hkrati še ohranjeni senzitivnosti in specifičnosti.

Zaključki. V naši raziskavi smo dokazali, da je za detekcijo PEI v skupini bolnikov po subtotalni in totalni resekciji želodca varno uporabljati skrajšan ^{13}C MTGT dihalni test, optimalen čas trajanja pa je tako skrajšan na 2,5 ure, z visoko občutljivostjo in specifičnostjo (95 in 90,9 %). S to raziskavo smo preiskavo naredili časovno bolj sprejemljivo in udobno, tako za bolnike kot za zdravstveno osebje.

Literatura

1. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur Gastroenterol J.* april 2013; 1(2): 79-83.
2. Keller J, Luyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut.* julij 2005; 54 Suppl 6 (Suppl 6): vi1-28.
3. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, idr. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* junij 2021; 8(1): e000643.
4. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, idr. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J.* marec 2017; 5(2): 153-99.
5. Armbrrecht U, Lundell L, Lindstedt G, Stockbruegger RW. Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chir Scand.* januar 1988; 154(1): 37-41.
6. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 28. marec 2022; 28(12): 1187-203.
7. Mocan L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med.* 9. junij 2021; 10 (12): 2557.
8. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. *Dig Surg.* 2017; 34 (5): 364-70.
9. Kanhere H, Goel R, Finlay B, Trochsler M, Maddern G. Radical Gastrectomy: Still the Cornerstone of Curative Treatment for Gastric Cancer in the Perioperative Chemotherapy Era-A Single Institute Experience over a Decade. *Int J Surg Oncol.* 2018; 2018: 9371492.
10. Bozzetti F, Ravera E, Cozzaglio L, Dossena G, Agradi E, Bonfanti G, idr. Comparison of nutritional status after total or subtotal gastrectomy. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1990; 6 (5): 371-5.
11. Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, idr. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* februar 1996; 91 (2): 341-7.

12. Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, McHugh A, Doyle S, Moore J, idr. Prospective Study of Malabsorption and Malnutrition After Oesophageal and Gastric Cancer Surgery. *Ann Surg*. november 2015; 262 (5): 803-7; discussion 807-808.
13. HH Lee A and Salena M WardS. Pancreatic Exocrine Insufficiency after Total Gastrectomy – A Systematic ReviewA, *JOP. J Pancreas (Online)* 2019 nov 29; 20 (5): 130-137.
14. Lust M, Nandurkar S, Gibson PR. Measurement of faecal fat excretion: an evaluation of attitudes and practices of Australian gastroenterologists. *Intern Med J*. februar 2006; 36 (2): 77-85.
15. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(3): 425-39.
16. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. maj 2017; 62(5): 1119-30.
17. Sridhar RP, Yacob M, Chowdhury SD, Balasubramanian KA, Samarasam I. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Gastric Resectional Surgery-is Routine Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Necessary? *Indian J Surg Oncol*. junij 2021; 12 (2): 391-6.
18. Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, idr. Usefulness of a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery*. februar 2009; 145 (2): 168-75.
19. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, Layer P. Sensitivity and specificity of an abbreviated (¹³C)-mixed triglyceride breath test measuring pancreatic exocrine function. *United Eur Gastroenterol J*. avgust 2014; 2 (4): 288-94.
20. Takase M, Sumiyama Y, Nagao J. Quantitative evaluation of reconstruction methods after gastrectomy using a new type of examination: digestion and absorption test with stable isotope ¹³C-labeled lipid compound. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2003; 6 (3): 134-41.
21. Walther B, Clementsson C, Vallgren S, Ihse I, Akesson B. Fat malabsorption in patients before and after total gastrectomy, studied by the triolein breath test. *Scand J Gastroenterol*. april 1989; 24 (3): 309-14.
22. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, idr. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for managing pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2016; 16 (2): 164-80.
23. Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
24. Siuka D, Kumer K, Stabuc B, Stubljar D, Drobne D, Jansa R. Abbreviated ¹³C-mixed triglyceride breath test for detection of pancreatic exocrine insufficiency performs equally as standard 5-hour test in patients after gastrectomy performed for gastric cancer. *Radiol Oncol*. 14. avgust 2022; 56 (3): 390-7.
25. Pérez Aisa A, García Gavilán MC, Alcaide García J, Méndez Sánchez IM, Rivera Irigoín R, Fernández Cano F, idr. Small intestinal bacterial overgrowth is common after gastrectomy but with little impact on nutritional status. *Gastroenterol Hepatol*. januar 2019; 42 (1): 1-10.
26. Macfarlane GT, Cummings JH, Macfarlane S, Gibson GR. Influence of retention time on degradation of pancreatic enzymes by human colonic bacteria grown in a 3-stage continuous culture system. *J Appl Bacteriol*. november 1989; 67 (5): 520-7.
27. Brägelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrügger RW. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhoea after total gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. marec 1999; 11 (3): 231-7.
28. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. september 2018; 34 (5): 349-54.
29. Raphael KL, Chawla S, Kim S, Keith CG, Propp DR, Chen ZN, idr. Pancreatic Insufficiency Secondary to Tobacco Exposure: A Controlled Cross-Sectional Evaluation. *Pancreas*. februar 2017; 46 (2): 237-43.
30. Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör HU, Ziegler H, Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. junij 2005; 40 (6): 697-704.
31. Keller J, Brückel S, Jahr C, Layer P. A modified ¹³C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas*. november 2011; 40 (8): 1201-5.