

STŘEVNÍ PROPUSTNOST A JEJÍ VÝZNAM V ONKOLOGII: PŘEHLED

INTESTINAL PERMEABILITY AND ITS SIGNIFICANCE IN ONCOLOGY: AN OVERVIEW

ŠACHLOVÁ M.

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn: Bariérová funkce je schopnost sliznice střeva bránit masivnímu průniku makromolekulárních látek. Poškození střevní bariéry hraje roli v patogenezi některých chorob např. u nemocných v kritickém stavu, po operacích, při polytraumatech, zánětech střeva, léky indukované enteropatii, při onemocnění jako je celiakie a revmatologické choroby. Změny střevní propustnosti jsou popisovány také po chemoterapii a radioterapii. Neinvasivní vyšetření střevní propustnosti se používá již více než 25 let a je mnoho kontroverzních údajů v literatuře.

Klíčová slova: střevní propustnost, bariérová funkce střeva, chemoterapie, radioterapie

Summary: The barrier function is the ability of the intestinal mucosa to prevent the passage of macromolecules. The damaged intestinal barrier plays possible role of pathogenesis of some diseases, after operations, or in critically ill patients, polytrauma, inflammatory bowel diseases, drug induced enteropathy, celiac disease and rheumatological diseases. Increased intestinal permeability is associated with cytostatic therapy and radioterapy. The noninvasive assessment of intestinal permeability in humans has a 27- year history. There is much controversy in the literature.

Key words: intestinal permeability, gut barrier function, chemotherapy, radiotherapy

Úvod

Gastrointestinálním traktem organismus komunikuje s okolním prostředím. Při každém jídle do GIT vstupuje velké množství různorodých látek, z nichž některé se rozštěpí a vstřebávají, jiné trávicím traktem pouze procházejí. Za určitých okolností se však mohou tyto makromolekulární látky (bílkoviny, glykoproteiny) vstřebávat a působit jako antigen, případně může dojít k translokaci celých bakterií nebo jejich toxinů do krevního oběhu. Masivnímu vstřebávání těchto látek brání střevní sliznice, která má charakter bariéry. Její porušení (při některých chorobách a chorobných stavech) může vést k dalšímu zhoršování stavu pacienta, případně může být příčinou multiorganového selhání při sepsi (37).

Bariérová funkce je jednou z hlavních charakteristik střevní sliznice. Tuto bariéru lze rozdělit na část vnější (extrinsic- která se skládá z vodní vrstvy, mucinu se sekrečním IgA) a vnitřní (intrinsic- vlastní intestinální epitel). Vnější část má spíše protektivní funkci (tzv. fyzikální bariéra), hlavním předpokladem nepropustnosti střevní bariéry je její vnitřní část. Vnitřní část střevní bariéry tvoří enterocyty, které jsou spojeny v blízkosti lumen spojovacím komplexem, který se skládá ze zonulae occludentes (těsná spojení nebo tight junctions), zonulae adherentes a maculae adherentes (desmosomy). Těsná spojení se nacházejí v blízkosti základny mikroklyků, jsou relativně nepropustná pro vodu a ve vodě rozpustné látky. Předpokládá se však, že v těsných spojeních jsou póry, které jsou jednou z oblastí, kterou mohou procházet makromolekulární látky. Za normálních podmínek se v dospělosti vstřebává okolo 1% makromolekulárních látek, a to ve většině případů endocytózou M buňkami (epiteliálními buňkami), které mají 10 krát nižší mikroklyky než enterocyty a slouží jako buňky předkládající antigeny imunitnímu systému střeva – lymfocytům v Peyerských plátech či volně umístěným v submukóze (GALT – Gut Associated Lymfatic Tissue). Při poškození střevní bariéry dochází k průniku makromolekul do submukózy a k možnosti navození zánětlivé lokální či systémové reakce. Látky se mohou ze střevního prostoru vstřebávat dvěma způso-

by - buď proniknutím přes buněčnou membránu a cytoplazmu enterocytu (transcelulárně) nebo mezibuněčným prostorem (paracelulárně). Transcelulární pasáž je rozdílná pro látky lipofilní (mechanismem endocytózy) a hydrofilní (procházejí cestou malých vodních pórů - především jednoduché cukry a aminokyseliny). Paracelulární transport se uskutečňuje mezi buněčným prostorem, kde určující strukturou jsou těsná spojení mezi buňkami, která jsou relativně nepropustná, ale obsahují póry, které se mohou za určitých okolností otevírat. Velikost těchto pórů se zmenšuje aborálním směrem (jejunum 1,6 μm, ileum 0,7 μm, kolon 0,5 μm), jejich stěna je hydrofilní a má negativní náboj. Paracelulární cestou probíhá též transport aminokyselin a jednoduchých i složených cukrů, je to však hlavní cesta resorpce makromolekulárních látek a antigenů. Transcelulárně proniká manitol či L-rhamnóza, paracelulárně laktulóza, cellobióza, raffinóza, PEG (polyethylenglykol), EDTA (etylendiaminotetraoctová kyselina). U chorob, při kterých dochází k atrofii střevního epitelu a zvýšení střevní permeability, dochází k poklesu resorpce látek transcelulárně a naopak se zvyšuje průnik látek paracelulární cestou.

Měření střevní propustnosti (SP) jako parametru vyžaduje určité zjednodušení resp. je možné za předpokladu, že bariérová funkce je tvořena pouze enterocyty a jejich spojení v „tight junctions“ a ostatní mechanismy je možné ignorovat. Absorpce testovací látky však ovlivňují nejen tyto faktory, ale i další faktory premukozální, mukozální a postmukozální. Tyto faktory je možné minimalizovat použitím více testovacích látek. O stavu střevní sliznice je možné se přesvědčit i invazivními metodami (vážením hmoty střevní sliznice, opakovanými biopsiemi či odběrem tenkého střeva a jeho histologickým rozbořením), které se však mohou použít jen v laboratorních podmínkách v pokusech na zvířatech (37).

Metody vyšetření střevní propustnosti

K vyšetření střevní propustnosti (SP) se používaly a používají samostatně podávané testovací látky- laktulóza, D- xylóza, mannitol, polymery polyethylenglykolu (PEG) o různé mole-

kulové hmotnosti, etylendiaminopentaoctová kyselina značená techniciem (^{99m}Tc -DTPA), etylendiaminotetraoctová kyselina značená izotopem chromu (^{51}Cr EDTA), polyvinylpyrolidon značený izotopem uhlíku (^{14}C -PVP), ale výsledky mohou být ovlivněny premukozálními nebo postmukozálními faktory. PEG se testoval podle literárních pramenů o hmotnosti 400, 600, 900, 1000, 3000, 3350, 4000 a 10 000. Každý z těchto preparátů je však směsí různě velkých molekul s touto průměrnou velikostí, jejichž propustnost se může i v jednom roztoku značně lišit. Další nevýhodou PEG je jeho nekonstantní exkrece do moče.

Každá z výše uvedených látek zobrazuje jinou cestu absorpce. Z těchto důvodů byly do praxe zavedeny testy se sacharidy o různé molekulové velikosti, které se střevní sliznicí vstřebávají paracelulárně cestou „tight junctions“, respektive malými póry v těchto strukturách. V moči je sledován poměr vyloučeného množství jednotlivých sacharidů, nikoliv jejich absolutní hodnota. Používá se melibióza, raffinóza, dextransy, stachyóza a cellobiáza, i když podle některých autorů (7) byla ve střevní sliznici prokázána malá aktivita cellobiázy, enzymu štěpícího tento cukr. V současné době se často používá laktulóza, protože má výhodné parametry a je levná. Množství oligosacharidu v moči je vztahováno k množství perorálně podaného monosacharidu, který se vstřebává enterocytem (transcelulárně, částečně též paracelulárně) a jeho vyšetření redukuje chybu měření způsobenou pre a postmukozálními faktory. K měření transcelulární rezorpcce je využíván monosacharid L- rhamnóza a cukerný alkohol mannitol, který je preferován vzhledem k téměř kompletnímu vyloučení do moče. K těmto cukrům jsou často přidávány další substance (např. D-xylóza) (37).

Při provádění laktulózo-mannitolového testu se obvykle sbírá moč 5-6 hodin. Exkrece laktulózy do moči je 21% v první hodině, 29% v druhé hodině a 46% do 2,5 hodin, mannitol se vylučuje 16%, 31% a 44% do moče. Tyto výsledky umožňují zjednodušení testu a zkrácení doby sběru moči (3).

Kombinací testovacích látek (laktulóza a EDTA) lze hodnotit propustnost tlustého střeva – index laktulóza/ ^{51}Cr - EDTA (31). Další markery jsou využívány k vyšetření permeability žaludku a duodena (83). Používá se také vodný roztok jodové kontrastní látky- Iodixanolu, jejíž propustnost je srovnatelná s propustností pro ^{51}Cr EDTA (2).

Střevní propustnost v onkologii

Mezi pravidelné nežádoucí účinky chemoterapie patří i poruchy trávicího ústrojí, které se manifestují různými příznaky. Inhibice proliferace buněk epitelu může postihnout kterýkoliv úsek trávicí trubice a vede ke snížení rychlosti obměny buněk. Protektivní funkce je oslabena, což při současné imunosupresi přináší riziko invaze infekce. V klinické praxi se nejčastěji setkáváme se změnami na sliznicích po léčbě antimetabolity (metotrexát, fluorouracil) a protinádorovými antibiotiky (antracykliny, aktinomycin D). Podle literárních údajů se nejčastěji testuje střevní propustnost právě po výše uvedené chemoterapii.

Po podání cytostatik fluorouracilu a leukovorinu u pacientů s malignitami zažívacího traktu a metastázami do jater dojde ke zvýšení SP 7.den po ukončení pětidenního podání chemoterapie (39, 84). V pokusu na krysách působila vláknina protektivně na rozvoj zánětu a změnu střevní propustnosti po podání fluorouracilu(15). Zvýšená hodnota byla zjištěna po cytostatické terapii solidních nádorů u dětí (63).

Změny SP byly popsány po podání doxorubicinu u pacientek s karcinomem prsu (60) a po podání metotrexátu u akutní lymfoblastické leukemie (44). Signifikantní změny SP po léčbě metotrexátem u dětí byly větší při 7denních intervalech léčby než při 16denních intervalech (61). V pokusu na krysách vyšší metotrexát SP pro cheláty (8). Šestidenní podání metotrexátu myším zvýšilo střevní propustnost paracelulární cestou (53).

Zvýšená SP byla pozorováno ještě před zahájením chemoterapie u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Během léčby a v cytopenické periodě byla konstantně zvýšená střevní propustnost (82). Signifikantní redukce absorpce mannitolu byla u dětí s nádorovým onemocněním a nízkým stavem výživy (63). U pacientů léčených melfalanem stoupá SP, kterému je možné zabránit profylaktickým podáním cyklofosfamidu (76). Pacienti s maligním lymfomem léčeným kombinací COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison) měli sníženou absorpci D xylózy za 24-48 hodin (6). Vrchol střevní permeability je 7 dní po léčbě vysokými dávkami chemoterapie a je změněna pro laktulózu i rhamnózu (36). Střevní propustnost u pacientů s pokročilým inoperabilním nádorem ledvin a maligním melanomem byla zvýšena při vstupním vyšetření a další vzestup SP po léčbě interleukinem 2 ve vysokých dávkách již nebyl pozorován (72). Statisticky významné změny střevní propustnosti byly naměřeny za týden po aplikaci chemoterapeutických režimů s cyklofosfamidem (84).

Vyšetření SP lze využít v diagnóze reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci kostní dřeně a diagnóze rejekce graftu po transplantaci tenkého střeva (45). Perorální podání imunoglobulinu IgA-IgG po transplantaci kostní dřeně má ochranný efekt na sliznici střeva a upravuje střevní propustnost měřenou ^{51}Cr EDTA (33).

Tenké střevo zvláště duodenum je nejcitlivějším orgánem z trávicího traktu na záření. Účinkem záření se zrychluje peristaltika a vzniká edém a posléze vředovité léze na sliznici střeva. Klinickým projevem je průjmovitá stolice, bolesti břicha eventuelně dehydratace při dlouhotrvajícím průjmu či malabsorpce. Pozdní změny vznikají nejčastěji za 6.-18.měsíců po ozáření. Mohou vzniknout chronické vředy nebo ileus z poškození nervovcévních pletení střev a fibrotických srůstů. V literatuře nejsou jednoznačné výsledky změn střevní propustnosti po radioterapii. Většina autorů hodnotí SP bezprostředně v průběhu nebo po skončení radioterapie (viz dále).

Za 6-12 měsíců po ozáření břicha pro zhoubný nádor dochází ke zvýšení SP pro cheláty, což svědčí pro poškození střevní sliznice (71). Pacienti s radioterapií malé pánve měli zvýšené hodnoty testu SP při použití cellobiázy/ mannitolu po patnácti dnech radioterapie, ke konci radioterapie se hodnoty upravily k normě. Všichni pacienti si stěžovali na střevní příznaky. Výsledky svědčí pro časné poškození sliznice střeva s následnou adaptací (11). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl hodnot střevní propustnosti mezi radioterapií na oblast břicha nebo pánve a regionální pánevní hypertermií. Nebyla korelace mezi střevní permeabilitou a frekvencí stolic (12). Pacienti léčení radioterapií pro seminom varlete neměli změněný test střevní propustnosti, ani hladiny B12 oproti zdravým dobrovolníkům. Častější frekvence stolice byly pozorovány při pravostranném poškození uzlin v malé pánvi a následné radioterapii (92). Stejně výsledky nastaly při hypertermii malé pánve (12). Byl vyzkoušen příznivý efekt probiotické kultury bakterií u pacientů po ozáření malé pánve a akutním průjmu způsobeném rotaviry (74). Orálně podaný glutamin pacientům s pokročilým karcinomem jícnu léčeným kombinací chemoterapie (fluorouracil a cisplatina) a radioterapie na oblast mediastina působil protektivně na počet lymfocytů a SP (93). Pacientky ozářované pro gynekologické malignity neměli statisticky významné změněné hodnoty střevní propustnosti v průběhu radioterapie (84).

Exkrece sukrózy moči koreluje s velikostí žaludečního vředu a s nádorem žaludku oproti zdravým kontrolám (34). Signifikantně zvýšená SP byla u pacientů první pooperační den po resekci pro malignity horní části zažívacího traktu, hodnota SP se vrátila k normě pátý den po operaci u pacientů bez nutričního deficitu. Nebyl rozdíl v příjmu enterální výživy jejunostomií nebo parenterálně podanými krystaloidy (9). Další literární odkazy se přiklání k podání malého množství enterální výživy (57).

Výživa

Nedostatečná výživa je spojena se vzestupem SP (89) a snížením vilózních klků (29). Zvýšení hodnoty SP pro sacharidy bylo způsobeno malnutricí nezávisle na její příčině, zvláště její spojená s průjmy. (80)

Úplná parenterální výživa zvýší hodnotu SP a způsobí snížení výšky klků u krys (43) i u lidí (29). Těmto nežádoucím účinkům je možné předejít přidáváním glutaminu k totální parenterální výživě (28) nebo podáváním enterální výživy. Totální parenterální zvýší SP, přidáním malého množství enterální výživy je možné zabránit zvýšení SP (57).

Jiné studie přináší nesouhlasné výsledky. Přidání rozvětvených aminokyselin BCAA- branched chain amino-acides v této studii (46) nemělo na hodnotu SP žádný vliv. Nebyl zjištěn rozdíl v působení totální enterální nebo totální parenterální výživy na bariérovou funkci střeva a SP (65).

Krátkodobá pětidenní hladovka hodnotu SP pro sacharidy nebo cheláty nezmění (19). Elementární výživa při léčbě Crohnovy choroby sníží hodnotu SP (75).

Další práce se zabývají protektivním působením aminokyselin a vitamínu. Glutamin je substrátem pro glukoneogenezi, důležitým substrátem rychle se dělicích buněk (enterocyty, lymfocyty) a spolu s glutamovou kyselinou je kvantitativně dominující proteiňogenní aminokyselinou v organismu. Podání glutaminu má příznivý efekt na střevní propustnost, dusíkovou bilanci a zkracuje dobu hospitalizace (51). Parenterální podání glutaminu v dávce 0,50g/kg/den upravilo dusíkovou bilanci a střevní propustnost v randomizované studii se 120 pacienty (32). Glutamin podávaný 3x7g denně, 1 týden před léčbou indometacinem nezabránil zvýšené střevní propustnosti po nesteroidních antirevmaticích (NSAID). Podávání glutaminu během NSAID léčby významně snížilo propustnost (27). Suplementace A vitamínu má příznivý efekt na střevní propustnost (47). Není významný rozdíl v časné nebo odložené podání vitamínu A při těžkých průjmech a změně střevní propustnosti (68). Suplementace zinku při léčbě průjmu se odrazí v příznivé změně střevní propustnosti (70).

Operace, kritické stavy, ischemie

Ke zvýšení SP i k bakteriální translokaci dochází u pacientů v kritickém stavu (polytraumata, septický stav, popáleniny, po operacích se sníženou perfuzí splachnické oblasti) (22). Při operacích v mimotělním oběhu byla zjištěna zvýšená střevní propustnost a její hodnota korelovala se snížením průtoku splachnickou oblastí (56). V této práci nekoreloval výsledek ani s endotoxémií, bakteriální translokací, dokonce ani s hodnotou intramukozálního pH (66). Zvýšená SP byla naměřena po operaci aneurysmatu břišní aorty (69). Při operacích bypassu na koronárních tepnách dochází ke zvýšení SP pro sacharidy, míra zvýšení koreluje s endotoxémií a svědčí pro častou hypovolémií během operace (58).

Dekontaminace střevního obsahu dokáže zabránit bakteriální translokaci i zvýšení SP. Zvýšení střevní propustnosti je dáno průchodem makromolekulárních látek paracelulárně (22), k translokaci bakterií dochází nejspíše transcelulárně (22). Proběhla studie u zdravých dobrovolníků, kdy perorálně požitá substance s endotoxinem z *Escherichia coli* zvýšila SP měřenou laktulóza/ mannitol testem (17).

Zvýšená SP koreluje s tíží traumatu po 72 a 96 hodinách, avšak nikoliv během prvních 24 hodin. Výrazné zvýšení koreluje s rozvojem multiorgánové dysfunkce a infekčními komplikacemi (21). Multiorgánové selhání je spojeno se zvýšením SP metodou laktulóza/ mannitol testem (16).

Ischemie střeva je spojena se zvýšenou SP a migrací polymorfonukleárů (25). Různí autoři nachází zvýšenou střevní propustnost ve srovnání s kontrolními zdravými osobami, ale hodnota nekoreluje ani s tíží septického stavu (26), ani s věkem, pohlavím, hladinou laktátu, tíží zranění nebo šoku, ventilačními parametry ani infekčními komplikacemi (69). Pacienti v kritickém stavu, u kterých se později vyvine multiorgánové

selhání, je SP zvýšena po dobu 5 dní, u ostatních již po třech dnech klesá k normě (59).

Pacienti s průstřelem či penetrujícím poraněním mají SP výrazně zvýšenou (41). Zvýšená SP byla naměřena u pacientů s popáleninami pro oligosacharidy i EDTA (73). V jiných studiích došlo ke zvýšení SP jen při infekčních komplikacích a střevo je považováno za hlavní příčinu septických stavů (94). Zvýšená SP byla zjištěna u pacientů se syndromem krátkého střeva nezávisle na příčině resekce střeva (37). Zvýšená SP koreluje u pacientů se syndromem krátkého střeva s recentní episodou sepse a těžkým poškozením jater (14). Také u pacientů s ileo-pouch anastomózou je SP zvýšená bez ohledu na to, zda byla provedena pro ulcerózní kolitidu či pro polypózu tlustého střeva (40). U pacientů s jejunioileálním bypassesem pro obezitu je zjištěna snížená absorpce nízkomolekulárního polymeru polyetylglykolu 400 (81).

Pacienti s cholestázou mají zvýšenou SP a po zajištění vnitřní biliární drenáže se hodnota normalizuje (90).

Naměřené hodnoty laktulózo- mannitolového testu se významně zvýšily během maratonského běhu, nebyl rozdíl mezi profylaxí vitamínem A nebo placebem (10). Ibuprofen ale nikoli aspirin zvýšil střevní propustnost při vyšetření maratonských běžců (79).

Infekce

Nebyl zjištěn rozdíl ve SP u pacientů s respiračním onemocněním (20). Zvýšení SP bylo naměřeno u akutní gastroenteritidy u dětí (42), shigelózy (1) i u dalších průjmových chorob (70). Vyšetření u dětí s akutní a chronickou gastroenteritidou korelovalo s tíží poškození sliznice tenkého střeva (24, 5). Incidence bakteriální translokace nekoreluje se zvýšením střevní propustnosti. Vyšetřeno 43 pacientů laktulóza / L rhamnóza testem a mikrobiální analýzou mesenterických uzlin (55). Pacienti s rozvojem multiorgánového poškození a endotoxémie při těžké akutní pankreatitidě měli zvýšenou SP při testu polyetylglykolem (PEG 3350 a PEG 400) (4). Zvýšená SP byla naměřena u aktivní sarkoidózy, zatímco u neaktivní formy byla v normě (88). Poškození jater není v přímé souvislosti s nárůstem střevní a anaerobní flóry a nekoreluje se změnou střevní propustnosti v této studii (67).

Vyšetření SP se jeví jako velmi vhodné u pacientů s infekcí HIV. Pacienti infikovaní HIV a asymptomatictí mají normální SP, při přechodu do AIDS a objevení se průjmu dochází ke zvýšení SP nezávisle na národnosti či rase pacienta (23, 35). Více než 20% pacientů s AIDS má zvýšenou střevní propustnost. Po dávce glutaminu 4g/den nebo 8g/den po dobu 28 dní je pozorována úprava SP, nikoliv však významná. Je doporučena dávka 20g/den a delší doba podání (54). Hodnoty střevní propustnosti se zvyšují s progresí HIV infekce (52). Doba průchodu látek zažívacím ústrojím „transit time“ nekoreluje se zvýšenou SP u pacientů s AIDS (77).

Efekt přerůstání bakterií se uvažuje jako hlavní důvod zvýšené SP pro LA/MA u dětí s imunodeficitem (62).

Ostatní onemocnění

O diagnostické ceně při vyšetření pacientů s celiakií není pochyb. Pacienti s neléčenou celiakií mají sníženou absorpci polyetylglykolu PEG 400 a monosacharidů a zvýšení průniku cheláty (7, 13). Při použití laktulóza/ mannitol testu byla zvýšená hodnota i u příbuzných (18), zatímco podle jiných autorů znamená zvýšení SP u příbuzných asymptomatický průběh celiakie. Po nasazení bezlepkové diety propustnost klesá, po reindukci glutenu opět stoupne (87).

SP je zvýšená u pacientů s Crohnovou chorobou (64). Podle některých autorů je zvýšená SP u pacientů i s neaktivní Crohnovou chorobou (91). Podle jiných autorů se po zklidnění vrací SP k normě (48, 85). Zvýšená hodnota se nachází nezávisle na místě zánětu (87). Jiná práce nachází normální hodnoty častěji u levostranné kolitidy (50). Zvýšený laktulóza/ mannitol test a pokles hladiny železa koreloval s klinickým relapsem

(30). U pacientů s ulcerózní kolitidou je SP zvýšena jen u aktivní formy, u neaktivní není zvýšena pro sacharidy ani pro PEG (polyetylen glykol) (37).

Závěr

Měření střevní propustnosti je neinvazivní metoda. Interpretace výsledků nemusí být vždy jednoznačná. Výsledky jsou mnohdy kontroverzní a závisí i na použité metodice a spolupráci pacienta. Test střevní propustnosti byl použit i u jiných onemocnění a patologických stavů než je uvedeno v přehledu, např. u ledvinných a revmatologických onemocněních, vyšetřovali se pacienti s diabetem, se schizofrenií, alkoholicí, kuřáci a další.

Podle zkušeností z našeho pracoviště je výhodou laktulóza/mannitol testu jen několikahodinový sběr moče, použití

netoxické látky, počítá se poměr resorpce paracelulární k resorpci transcelulární, ale na druhou stranu test vyžaduje vybavení laboratoře pro metodu kapilárové plynové chromatografie, je složitější zajištění transportu při zmrazení moče na -20°C . Další nevýhodou je použití hyperosmolárního roztoku a zvýraznění imperativní defekace např. po radioterapii malé pánve. Výhodou testu ^{51}Cr -EDTA je výborná snášelivost a příznivá cena, nevýhodou je však 24-hodinový sběr moče, test nehodnotí transcelulární resorpci látek, nevýhodou je použití radionuklidu a tomu odpovídající vybavení pracoviště.

Jaké je použití testu střevní propustnosti, zda ho zařadit do vyšetřovacího algoritmu, jak ho interpretovat pro potřebu klinické praxe v onkologii, nám ukáží další studie. Který test střevní propustnosti použít, záleží také na možnostech pracoviště.

Literatura

- ALAM A.N., SARKER S.A., WAHED M.A., KHATUM M., RAHAMAN M.M.: Enteric protein loss and intestinal permeability changes in children during acute shigellosis and after recovery, effect of zinc supplementation. *Gut*, 1994, 35 (12), 1007-11.
- ANDERSON R., STORDAHL A., HOYSETH H. et al.: Increased intestinal permeability for isoosmolar contrast medium Iodixanol during small-bowel ischaemia in rats. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995, 30, 1082-88.
- AKRAM S., MOURANI S., ROGNERUD C. et al.: Assessment of intestinal permeability with a two-hour urine collection. *Digestive Disease and Sciences*, 1998, 43(9), 1946-50.
- AMMORI B.J., LEEDER P.C., KING R.F., BARCLAY G.R. et al.: Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J. Gastrointest. Surg.*, 1999, 3(3), 252-62.
- BARBOZA JUNIOR M.S., SILVA T.M., GUERRANT R.L., LIMA A.A.: Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999, 32(12), 1499-1504.
- BERO T., JAVOR T.: The effects of cytostatics on the intestinal absorption of D-xylose in patients with malignant lymphoma. *Acta Med. Hung.* 1983, 40(4), 247-50.
- BJARNASON I., MACPHERSON A., HOLLANDER D.: Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 1995, 108, 1566-81.
- BJARNASON I., SMETHURST P., LEVI A.J., PETERS T.J.: Intestinal permeability to ^{51}Cr EDTA in rats with experimental permeability induced enteropathy. *Gut*, 1985, 26 (6), 579-85.
- BROOKS A.D., HOCHWALD S.N., HESLIN M.J., HARRISON L.E., BURT M., BRENNAN M.F.: Intestinal permeability after early postoperative enteral nutrition in patients with upper gastrointestinal malignancy. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1999, 23(2), 75-9.
- BUCHMAN A.L., KILLIP D., OU C.N., ROGNERUD C.L., POWNALL H., DENNIS K., DUNN J.K.: Short-term vitamin E supplementation before marathon running: a placebo-controlled trial. *Nutrition*, 1999, 15(4), 278-83.
- CARRATU R., SECONDULFO M., deMAGISTRIS L., DANIELE B., PIGNATA S., D'AGOSTINO L., FREZZA P., ELMO M., SILVESTRO G., SASO F.S.: Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy. *Oncology Reports*, 1998, 5(3), 635-9.
- COLTART R.S., HOWARD G.C., WRAIGHT E.P., BLEEHEEN N.M.: The effect of hyperthermia and radiation on small bowel permeability using ^{51}Cr EDTA and ^{14}C mannitol in man. *Int. J. Hyperthermia*, 1988, 4(5), 467-77.
- COX M.A., LEWIS K.O., COOPER B.T.: Sucrose in untreated celiac disease: a potential screening test. *Dig. Disease*, 1998, 43(5), 1096-101.
- D'ANTIGA L., DHAWAN A., DAVENPORT M., MIELI-VERGANI G., BJARNASON I.: Intestinal absorption and permeability in pediatric short-bowel syndrome: a pilot study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1999, 29(5), 588-93.
- DENG G.Y., LIU Y.W., JIANG Z.M.: Effects of dietary fiber on intestinal barrier function of 5-Fu stressed rats. *Res. Exp. Med. (Berl)*, 1999, 199(2), 111-9.
- DOIG C.J., SUTHERLAND L.R., SANDHAM J.D. et al.: Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Amer. J. Resp.*, 1998, 158(2), 444-51.
- DWYER S.T., MICHIE H.R., ZIEGLER T.R., REVHAUG A., SMITH R.J., WILMORE D.W.: A single dose endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. *Arch. Surg.*, 1988, 123(12), 1459-64.
- van ELBURG R.M., KOKKE F.T., UIL J.J. et al.: Measurement of selective intestinal permeability using a new simple sugar absorption test. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1993, 137 (41), 2091-5.
- ELIA M., GOREN A., BEHRENS R., BARBER R.W., NEALE G.: Effect of total starvation and very low calorie diets on intestinal permeability in man. *Clin. Sci.*, 1987, 73(2), 205-10.
- ELIA M., NORTHROP-CLEWES C.A., LUNN P.G., GOREN A.: Intestinal permeability in man: effects of acute systemic infections. *Clin. Nutr.*, 1991, 10(1), 76-80.
- FARIES P.L., SIMON R.J., MARTELLA A.T., LEE M.J., MACHIEDO G.W.: Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. *J. Trauma*, 1998, 44(6), 1031-1035.
- FINK M.P.: Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability. *Seminars in respiratory infections*, 1994, 9(4), 256-260.
- FLEMING S.C., KYNASTON J.A., LAKER M.F., PEARSON A.D., KAPEMBWA M.P., GRIFFIN G.E.: Analysis of multiple sugar probes in urine and plasma by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed electrochemical detection. Application in the assessment of intestinal permeability in human immunodeficiency virus infection. *J. Chromatography*, 1993, 25, 640 (1-2), 293-7.
- FORD R.P., MENZIES I.S., PHILLIPS A.D., WALKER-SMITH J.A., TURNER M.W.: Intestinal sugar permeability, relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1985, 4(4), 568-74.
- FRIEDMAN G.B., TALOR C.T., PARKOS C.A., COLGAN S.P.: Epithelial permeability induced by neutrophil transmigration is potentiated by hypoxia. *J. Cellular Physiology*, 1998, 176(1), 76-84.
- HARRIS C.E., GRIFFITHS R.D., FREESTONE N., BILLINGTON D., ARTHURTON S.T.: Intestinal permeability in critically ill. *Intensive Care Med.*, 1992, 18, 38-41.
- HOND E.D., PEETERS M., HIELE M., BULTEEL V., GHOOS Y., RUTGEERTS P. et al.: Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13(5), 679-85.
- van der HULST R.R., van KREEL B.K., von MEYENFELDT M.F., BRUMMER R.J. et al.: Glutamine and preservation of gut integrity. *Lancet*, 1996, 341 (8857), 1363-5.
- van der HULST R.R., von MEYENFELDT M.F., van KREEL et al.: Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition*, 1998, 14(1), 1-6.
- D'INCA R., DI LEO V., CORRAO G., MARTINES D. et al.: Intestinal permeability test as a predictor or clinical course in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(10), 2956-60.
- JENKINS A.P., NUKAJAM W.S., MENZIES I.S., CREAMER B.: Simultaneous administration of lactulose and ^{51}Cr EDTA. A test to distinguish colonic from small -intestinal permeability. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1992, (27), 769-73.
- JIAN Z.M., CAO J.D., ZHU X.G., ZHAO W.X. et al.: The impact of alanylglutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1999, 23 (5 suppl), 62-6.
- JOHANSSON J.E., EKMAN T.: Gut mucosa barrier preservation by orally administered IgA-IgG to patients undergoing bone marrow transplantation: a randomised pilot study. *Bone Marrow Transplant.*, 1999, 24(1), 35-9.
- KAWABATA H., MEDDINGS J.B., UCHIDA Y., MATSUDA K., SASAHARA K., NISHIOKA M.: Sucrose permeability as a means of detecting diseases of the upper digestive tract. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1998, 13 (10), 1002-6.
- KAPEMBWA M.S., FLEMING S.C., SEWANKAMBO N., SERWADDA D., LUKAS S., MOODY A., GRIFFIN G.E.: Altered small-intestinal permeability associated with diarrhoea in human-immunodeficiency-virus-infected Caucasian and African subjects. *Clin. Sci. Colch.* 1991, 81 (3), 327-34.
- KEEFE D.M., CUMMINS A.G., DALE B.M., KOTASEK D., ROBB T.A., SAGE R.E.: Effects of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clin. Sci. (Colch.)* 1997, 92(4), 385-9.
- KOHOUP P., BRÁTOVÁ M., ZADÁK Z.: Možnosti určení střevní permeability. *Česká a slovenská gastroenterol.*, 1995, 49 (1), 14-19.
- KOHOUP P.: Vyšetření střevní propustnosti. *Česká a slovenská gastroenterol.*, 1998, 52 (Suppl), 15-27.
- KOHOUP P., CERMAN J., BRÁTOVÁ M., ZADÁK Z.: Small bowel permeability in patients with cytostatic therapy. *Nutrition*, 1999, 15(7-8), 546-9.

40. KOLTUN W.A., SMITH R.J., LOEHNER D., DURDEY P., COLLIER J.A., MURRAY J.J., ROBERTS P.L.: Alteration in intestinal permeability after ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the colon and rectum*, 1993, 36(10), 922-6.
41. LANGKAMP-HENKEN B., DONOVAN T.B., PATE L.M., MAULL C.D., KUDSK K.A.: Increased intestinal permeability following blunt and penetrating trauma. *Crit. Care Med.*, 1995, 23(4), 660-4.
42. LAWSON G.R., NELSON R., LAKER M.F., GHATAI M.A., BLOOM R., AYNLEY-GREEN A.: Gut regulatory peptides and intestinal permeability in acute infantile gastroenteritis. *Arch. Disease in Childhood*, 1992, 67(3), 272-6.
43. LI J., LANGKAMP-HENKEN B., SUZUKI K., STAHLGREN L.H.: Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *J. Parent. Enteral Nutrition*, 1994, 18(4), 303-7.
44. LIFSCHITZ C.H., MAHONEY D.H.: Low-dose methotrexate-induced changes in intestinal permeability determined by polyethylene glycol polymer. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1989, 9(3), 301-6.
45. MAHENDRA P., BEDLOW A.J., AGER S. et al: Technetium-99m-labelled white cell scanning, ⁵¹Cr-EDTA and ¹⁴C-mannitol-labelled intestinal permeability studies: non-invasive method of diagnosing acute intestinal graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, 13(6), 835-7.
46. Mc CAULEY R., HEEL K.A., BARKER P.R., HALL J.: The effect of branched-chain amino acid enriched parenteral nutrition on gut permeability. *Nutrition*, 1996, 12(3), 176-179.
47. Mc CULLOUGH F.S., NORTHROP-CLEWES C.A., THURNHAM D.I.: The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proc. Nutr. Soc.*, 1999, 58(2), 289-93.
48. MARSILIO R., D'ANTIGA L., ZANCAN L., DUSSINI N., ZACHELLO F.: Simultaneous HPLC determination with light-scattering detection of lactulose and mannitol in studies of intestinal permeability in pediatrics. *Clin. Chemistry*, 1998, 44(8), 1685-91.
49. MENZIES I.S.: Absorption of intact oligosaccharide in health and disease. *Biochem. Soc. Trans.*, 1974, 2, 1040-6.
50. MIKI M., MOORE D.J., BUTLER R.N., SOUTHCOFF E., COUPER R.T., DAVIDSON G.P.: The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Pediatrics*, 1998, 133(6), 750-4.
51. MORLION B.J., STEHLE P., WACHTLER P., SIEDHOFF H.P. et al: Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann. Surg.*, 1998, 227(2), 302-8.
52. MOULY S., AYMARD G., DIQUET B., CAULIN C., BERGMANN J.F.: Oral ganciclovir systemic exposure is enhanced in HIV-infected patients with diarrhea and weight loss. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2000 1, 24(4), 344-51.
53. NAKAMARU M., MASUBUCHI Y., NARIMATSU S., AWAZU S., HORIE T.: Evaluation of damaged small intestine of mouse following methotrexate administration. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1998, 41(2), 98-102.
54. NOYER C.M., SIMON D., BORCZUK A., BRANDT L.J., LEE M.J., NEHRA V.: A double-blind placebo controlled pilot study of glutamine therapy for abnormal intestinal permeability in patients with AIDS. *Am. J. Gastroenterology*, 1998, 93(6), 972-5.
55. O'BOYLE C.J., MACFIE J., DAVE K., SAGAR P.S., POON P., MITCHELL C.J.: Alterations in intestinal barrier function do not predispose to translocation of enteric bacteria in gastroenterologic patients. *Nutrition*, 1998, 14(4), 358-62.
56. OHRI S.K., BJARSON I., PATHI V., SOMASUNDRARAM et al: Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 55, 1080-6.
57. OMURA K., HIRANO K., KANEHIRA E., KAITO K. et al: Small amount of low-residue diet with parenteral can prevent decreases in intestinal mucosal integrity. *Ann. Surg.*, 2000, 231(1), 231-8.
58. OUDEMANS van STRAATEN H.M., JANSEN P.G., HOEK F.J., van DEVENTER S.J. et al: Intestinal permeability, circulating endotoxin and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1996, 10(2), 187-94.
59. PAPPE H.C., DWINGER A., REGEL G., AUFKOLCK M., GOLLUB F. et al: Increased gut permeability after multiple trauma. *British J. Surgery*, 1994, 81, 850-2.
60. PARRILLI G., LAFFAIOLI R.V., MARTORANO M., CUOMOR., TAFUTO S., ZAMPINO M.G., BUDILLON, BIANCO A.R.: Effects of antracycline therapy on intestinal absorption in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res.*, 1989, 49(13), 3689-91.
61. PEARSON A.D., CRAFT A.W., PLEDGER J.V., EASTHAME J., LAKER M.F., PEARSON G.L.: Small bowel function in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child* 1984, 59(5), 460-5.
62. PIGNATA C., BUDILLON G., MONACO G., NANI E., et al: Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut*, 1990, 31(8), 879-882.
63. PLEDGER J.V., PEARSON A.D., GRAFT A.W., LAKER M.F., EASTHAME E.J.: Intestinal permeability during chemotherapy for childhood tumours. *Eur. J. Pediatr.*, 1988, 147(2), 123-7.
64. PUSPOK A., OBERHUBER G., WYATT J., et al: Gastrointestinal permeability in Crohn's disease. *European J. of Clinical Investigation*, 1998, 28(1), 67-71.
65. REYNOLDS J.V., KANWAR S., WELSH F.K., WINDSOR A.C., MURCHAN P., BARCLAY G.R., GUILLOU P.J.: 1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery? *J. Parenteral. Enteral Nutr.* 1997, 21(4), 196-201.
66. RIDDINGTON D.W., VENKATESH D., BOIVIN C.M., BONSER R.S., ELLIOTT T.S. et al: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA*, 1996, 275(13), 1007-12.
67. RIORDAN SM., McIVER CJ., WILLIAMS R.: Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93(2), 234-7.
68. ROLLINS NC, FILTEAU SM, ELSON I., TOMKINS AM: Vitamin A supplementation of South African children with severe diarrhea: optimum timing for improving biochemical and clinical recovery and subsequent vitamin A status. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19(4) 284-9.
69. ROUMEN R.M., HENDRIKS T., WEVERS R.A., GORIS J.A.: Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications. *Archives of Surgery*, 1993, 128(4), 453-7.
70. ROYS K., BEHRENS R.H., HAIDER R., AKRAMUZZAMAN S.M. et al: Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute or persistent diarrhoea syndrome. *J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition*, 1992, 15(3), 289-96.
71. RUPPIN H., HOTZE A., DURING A., REICHERT M., BAUER J. et al: Reversible Funktionsstörungen des Intestinaltraktes durch abdominelle Strahlentherapie. *Z. Gastroenterol.*, 1987, 25(25), 261-9.
72. RYAN C.M., ATKINS M.B., MIER J.W., GELFAND J.A., TOMPKINS R.G.: Effects of malignancy and interleukin-2 infusion on gut macromolecular permeability. *Crit. Care Med.* 1995, 23(11), 1801-6.
73. RYAN C.M., YARMUSH M.L., BURKE J.F., TOMPKINS R.G.: Increased gut permeability early after burns correlates with the extent of burn injury. *Critical Care Med.*, 1992, 20, 1508-12.
74. SALMINEN S., ISOLAURI E., SALMINEN E.: Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Ant. Van Leeuwenhoek* 1996, 70(2-4), 347-58.
75. SANDERSON I.R., BOULTON P., MENZIES I.S., WALKER-SMITH J.A.: Improvement of abnormal lactulose/rhamnose permeability in active Crohn's disease of small bowel by an elemental diet. *Gut*, 1987, 28(9), 1073-6.
76. SELBY P.J., LOPES N., MUNDY J., CROFTS M. et al: Cyclophosphamide priming reduces intestinal damage in man following high dose melphalan chemotherapy. *Br. J. Cancer*, 1987, 55, 531-3.
77. SHARPSTONE D., NEILD P., CRANE R. et al: Small intestinal transit, absorption, and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut* 1999, 45(1), 70-6.
78. SHIPPEE R.L., JOHNSON A.A., CIOFFI W.G., LASKO J., et al: Simultaneous determination of lactulose and mannitol in urine of burn patients by gas-liquid chromatography. *Clinical Chemistry*, 1992, 38(3), 343-5.
79. SMETANKA R.D., LAMBERT G.P., MURRAY R., EDDY D., HORN M., GISOLFI C.V.: Intestinal permeability in runners in the 1996 Chicago marathon. *Int. J. Sport. Nutr.* 1999, 9(4), 426-33.
80. SULLIVAN P.B., LUNN P.G., NORTHROP-CLEWES C., CROWE P. T. et al: Persistent diarrhea and malnutrition- the impact of treatment on small bowel structure and permeability. *J. Pediatric Gastroenterol.*, 1992, 14(2), 208-15.
81. SUNDQUIST T., MAGNUSSON K.E., LARSSON L. et al: Reduced intestinal permeability to low-molecular-weight polyethyleneglycols (PEG 400) in patients with jejunoileal bypass. *Acta Chir. Scand.*, 1984, 150(7), 567-71.
82. SUNDSTROM G.M., WAHLIN A., NORDIN'ANDRSSONI., SUHR O.B.: Intestinal permeability in patients with acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.*, 1998, 61(4), 250-4.
83. SUTHERLAND L.R., VERHOEF M., WALLACE J.L.: A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *Lancet*, 1994, 343, 998-1000.
84. ŠACHLOVÁ M., STANIČEK J., PAPIŘKOVÁ D., ILIEVOVÁ M.: Sledování střevní propustnosti pomocí značeného ⁵¹Cr-EDTA u onkologicky léčných pacientů, XXXVII. dny nukleární medicíny, České Budějovice, 27.-29. 9. 2000, abstr., p.25.
85. TEAHON K., SMETHURST P., LEVI A.J., MENZIES I.S., BJARNASON I.: Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives. *Gut* 1992, 33, 320-3.
86. UKABAM S.O., CLAMP J.R., COOPER B.T.: Abnormal small intestinal permeability to sugars in patients with Crohn's disease of terminal ileum and colon. *Digestion*, 1983, 27(2), 70-4.
87. VOGELSANG H., WYATT J., PENNER E., LOCHS H.: Screening for celiac disease in first-degree relatives of patients with celiac disease by lactulose/mannitol test. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90(10), 1838-42.
88. WALLAERT B., COLOMBEL J.F., ADENIS A., MARCHANDISE X. et al: Increased intestinal permeability in active pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145(6), 1440-5.
89. WELSH F.K., FARMERY S.M., MACLENNAN K., SHERIDAN M.B., BARCLAY G.R. et al: Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*, 1998, 42(3), 396-401.
90. WELSH F.K., RAMSEN C.W., MACLENNAN K. et al: Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice. *Ann. Surg.*, 1998, 227(2), 205-12.
91. WYATT J., VOGELSANG H., HUEBL W., WALDHOER T., LOCHS H.: Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet*, 1993, 341, 1437-9.
92. YEOP E., HOROWITZ M., RUSSO A., MUESKE T., ROBB T., CHARTERTON B.: The effects of abdominal irradiation for seminoma of the testis on gastrointestinal function. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1995, 10(2), 125-30.
93. YOSHIDA S., MATSUI M., SHIROUZU Y., FUJITA H., YAMANA H., SHIROUZU K.: Effects of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier function in patients with advanced esophageal cancer. *Ann. Surg.*, 1998, 227(4), 485-491.
94. ZIEGLER T.R., SMITH R.J., DWYER S.T.O., DEMLING R.H., WILMORE D.W.: Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch. Surg.*, 1988, 123(11), 1313-9.

