

Alicja Milczarczyk¹, Marek Durlik², Grażyna Rydzewska³, Edward Franek¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

²Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

Leczenie cukrzycy u chorych po całkowitej resekcji trzustki

Management of diabetes in patients after total pancreatectomy

STRESZCZENIE

Całkowita resekcja trzustki prowadzi do rozwoju cukrzycy wymagającej leczenia insuliną. Cukrzyca taka ma chwiejny przebieg i wiąże się z dużą częstością hipoglikemii. Podstawową metodą leczenia jest intensywna insulinoterapia. Obecnie, w „erze transplantacji”, na uwagę zasługuje autotransplantacja wysp trzustkowych (zwłaszcza u osób z przewlekłym zapaleniem trzustki poddanych całkowitej pankreatektomii). W niniejszym artykule przedstawiono aktualne metody leczenia chorych po całkowitej resekcji trzustki.

Słowa kluczowe: całkowita resekcja trzustki, cukrzyca, intensywna insulinoterapia, transplantacja wysp trzustkowych

ABSTRACT

Total pancreatectomy results in diabetes needing insulin administration. The diabetes is rather brittle with high incidence of hypoglycaemia. The basal treatment is intensive insulin therapy. In the present “transplant era”, there is the possibility of curing apancreatic diabetes using autologic islets transplantation, especially in patients operated for chronic pancreatitis. This article summarizes the current methods of treatment of patients after total pancreatectomy.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel.: (0 22) 508 14 05, faks: (0 22) 508 14 00
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 2, 58-63
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 19.01.2007 Przyjęto do druku: 15.02.2007

Key words: total pancreatectomy, diabetes, intensive insulin therapy, islets transplantation

Po raz pierwszy całkowitą resekcję trzustki wykonał Priestley w 1944 roku [1]. Przez wiele lat zabieg ten jednak wykonywano bardzo rzadko, dopiero w ciągu ostatnich 25 lat, dzięki rozwojowi czułych badań wizualizacyjnych oraz zmniejszeniu śmiertelności pooperacyjnej poniżej 2%, stał się częstszą metodą operacyjną [1]. Obecnie uznawane wskazania do całkowitego usunięcia trzustki wymieniono w tabeli 1 (wg [2-4]).

Całkowita resekcja trzustki prowadzi do rozwoju cukrzycy wymagającej insulinoterapii. Choroba ma chwiejny przebieg, co wynika z występujących równocześnie zaburzeń wchłaniania oraz braku hormonów wydzielanych przez wyspy trzustkowe [5].

Patogeneza zaburzeń hormonalnych i metabolicznych po całkowitej resekcji trzustki

Trzustka jest narządem położonym zaotrzewnowo, pełniącym funkcję zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą. Jej masa u zdrowej dorosłej osoby wynosi średnio

Tabela 1. Wskazania do całkowitej resekcji trzustki

Rak trzustki u chorego z cukrzycą insulinozależną
Zajęcie całej trzustki przez nowotwór
Rak w linii cięcia na granicy głowy i trzonu
Bardzo duże ryzyko powstania przetoki trzustkowej
Zakażona martwica trzustki
Uporczywy ból u chorego z przewlekłym zapaleniem trzustki
Stan po rozległym urazie trzustki

100 g. Tkanka wysp stanowi 1–3% masy całego narządu. W jej obrębie znajduje się 1–3 milionów wysp. Każda wyspa przeciętnie waży 0,5–2,5 μ g. Wyspy są szczególnie gęsto rozmieszczone w obrębie ogona trzustki [6]. Tworzy je układ różnych współdziałających ze sobą komórek, które reagują na nerwowe, hormonalne i substratowe bodźce sygnalizujące zapotrzebowanie organizmu na wydzielanie odpowiedniej ilości właściwego hormonu regulującego homeostazę metaboliczną [6].

W obrębie wyspy występuje 5 głównych rodzajów komórek endokrynnych. Wytwarzają one i wydzielają: glukagon (komórki A), insulinę (komórki B), amylinę (komórki B), somatostatynę (komórki D) i polipeptyd trzustkowy (komórki PP).

Glukagon jest hormonem o działaniu przeciwnym do insuliny, produkowanym przez komórki A, zlokalizowane głównie w trzonie i ogonie trzustki [3]. Powoduje rozpad glikogenu w wątrobie, zwiększone oddawanie glukozy do krwi i hiperglikemię. Działanie hiperglikemizujące glukagonu jest silniejsze od analogicznego oddziaływania katecholamin. Glukagon działa lipolitycznie zarówno w tkance tłuszczowej, jak i w wątrobie, powodując zwiększone uwalnianie kwasów tłuszczowych i ich utlenianie. Nasilając glukoneogenezę, przyczynia się do utrzymania homeostazy glikemii, a tym samym zapewnia stały dopływ glukozy do mózgu i innych tkanek glukozależnych [5].

Peptydy o budowie chemicznej i właściwościach immunologicznych podobnych do glukagonu trzustkowego są wytwarzane w błonie śluzowej żołądka, jelita cienkiego, w śliniankach, a także w ośrodkowym układzie nerwowym [7].

Insulina stymuluje wychwyt glukozy w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, mięśni

sercowym i w nerkach. Sprzyja jej magazynowaniu w wątrobie i mięśniach szkieletowych w postaci glikogenu, hamuje glukoneogenezę. Wpływ insuliny na gospodarkę lipidową charakteryzuje się zwiększeniem syntezy wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie i tkance tłuszczowej, hamowaniem lipolizy w tkance tłuszczowej i wątrobie oraz oksydacji kwasów tłuszczowych, a także nasileniem estryfikacji wolnych kwasów tłuszczowych. Insulina zwiększa biosyntezę DNA i syntezę białka, hamuje jego rozpad, pobudza proliferację oraz wpływa na różnicowanie i apoptozę komórek. Hormon ten zwiększa ponadto transport jonów potasowych i magnezowych do komórek oraz zmniejsza wydalanie sodu przez nerki [7, 8].

Amylina hamuje wydzielanie insuliny i glukagonu, spowalnia opróżnianie żołądka i wchłanianie glukozy z jelita cienkiego, zmniejsza apetyt, hamuje syntezę glikogenu w mięśniach szkieletowych [7].

Somatostatyna hamuje wydzielanie glukagonu i insuliny, jak również gastryny i sekretyny, spowalnia pasaż jelitowy oraz wchłanianie glukozy z jelita cienkiego [7]. Somatostatyna trzustkowa nie wywiera żadnego bezpośredniego wpływu na przemianę substratów energetycznych, a wywoływane przez nią skutki metaboliczne są wynikiem jej oddziaływania na czynność komórek A i B wysp trzustkowych [5].

Polipeptyd trzustkowy (PP, pancreatic polypeptide) hamuje czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki i kurczliwość pęcherzyka żółciowego [7].

Działanie hormonów wydzielanych przez wyspy trzustkowe podsumowano skróto w tabeli 2.

Po całkowitej resekcji trzustki dochodzi do deficytu nie tylko insuliny, lecz także glukagonu trzustkowego, amyliny, somatostatyny i peptydu trzustkowego. U chorych, u których nie usunięto

Tabela 2. Działanie głównych hormonów trzustki regulujących stężenie glukozy

Glukagon	Stymuluje rozkład glikogenu gromadzonego w wątrobie Nasila glukoneogenezę w wątrobie Nasila ketogenezę w wątrobie
Insulina	Hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie Pobudza transport glukozy do wnętrza komórek mięśniowych, tłuszczowych i fibroblastów Ułatwia gromadzenie glukozy w postaci glikogenu Hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych i ketogenezę w wątrobie Wzmaga syntezę i hamuje rozpad białka
Somatostatyna	Hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki A i insuliny przez komórki B, gastryny i sekretyny Spowalnia pasaż jelitowy Hamuje wchłanianie jelitowe glukozy
Polipeptyd trzustkowy	Spowalnia skurcz pęcherzyka żółciowego Hamuje czynności wewnątrzwydzielnicze trzustki

dwunastnicy, jest zachowana sekrecja frakcji jelitowych glukagonu. Przewlekły stan niedoboru glukagonu trzustkowego powoduje u pacjentów po całkowitej pankreatektomii częstsze epizody ciężkiej hipoglikemii, ale jednocześnie mniejszą skłonność do ketozy i wysokie stężenie w osoczu prekursorów glukoneogenezy, w tym mleczanów i alaniny. Obserwuje się wzmożoną wrażliwość na glukagon, zwiększa się liczba receptorów glukagonowych w wątrobie [3]. Dodatkowym elementem wpływającym na zwiększoną częstość i nasilenie epizodów hipoglikemii jest fakt, że chorzy po całkowitej resekcji trzustki charakteryzują się także obniżoną sekrecją epinefryny na wywołaną insuliną egzogenną hipoglikemię [9]. Konsekwencje braku PP, produkowanego głównie w głowie trzustki, nie są do końca jasne, ale sugeruje się, że hormon ten wpływa na wątrobową wrażliwość na insulinę, a jego niedobór może odgrywać kluczową rolę w insulinooporności wątrobowej, prowadzącej do trudnej w opanowaniu hiperglikemii na czczo. Jednocześnie u chorych po całkowitej pankreatektomii obserwuje się zwiększenie obwodowej wrażliwości na insulinę, która wynika nie tyle ze zwiększonego powinowactwa hormonu do receptora, co ze zwiększenia liczby pozawątrobowych receptorów insulinowych [3, 10]. Powoduje to dużą wrażliwość chorych na działanie egzogennej insuliny i trudności w osiągnięciu u nich dobrego wyrównania metabolicznego. Cukrzyca ma chwiejny przebieg, charakteryzują ją naprzemiennie występujące epizody hipo- i hiperglikemii.

Mimo opisywanych zaburzeń całkowita resekcja trzustki nie zawsze musi się wiązać ze złą kontrolą cukrzycy. Jethwa i wsp. oceniali przez średnio 50 miesięcy grupę 33 osób spośród 47 chorych po całkowitej pankreatektomii, porównując ich z grupą pacjentów z cukrzycą typu 1. Autorzy ci nie stwierdzili znamienych różnic w stężeniu hemoglobiny glikowanej (8,2% vs. 8,1% w grupie kontrolnej). Podobnie jak w innych badaniach, nie obserwowano rozwoju powikłań naczyniowych. Gorszą kontrolę glikemii stwierdzano u chorych, u których resekcję trzustki wykonano z powodu przewlekłego zapalenia. Te nieoczekiwane wyniki autorzy tłumaczą zarówno faktem, że chorzy pozostawali pod wnikliwą kontrolą lekarską i mieli możliwość natychmiastowej konsultacji diabetologicznej, jak i większą motywacją pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej do przestrzegania diety i zaleceń lekarskich. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że u chorych na cukrzycę typu 1 po 5 latach trwania choroby odpowiedź glukagonowa na niedocukrzenie jest osłabiona, a po 20 latach — prawie zawsze zniesiona [10].

Uzupełnienie podstawowego niedoboru glukagonu może zmniejszyć tkankową wrażliwość na insulinę, a tym samym skłonność do hipoglikemii [11]. Teshima i wsp. badali wpływ glukagonu podawanego donosowo w postaci proszku lub roztworu w sprayu na poprawę kontroli metabolicznej u chorych po resekcji trzustki. Ze względu na stabilność formy proszkowej i dobrą tolerancję, uznali tę formę podawania hormonu za użyteczną i pomocną w opanowaniu chwiejnego przebiegu cukrzycy po całkowitej pankreatektomii [12]. Jest to o tyle ważne, że hipoglikemia bywa odpowiedzialna za połowę późnych zgonów u chorych poddanych całkowitej pankreatektomii z powodu przewlekłego zapalenia trzustki [3]. Jednocześnie obserwuje się nasiloną reakcję hiperglikemiczną po podaniu egzogennej glukagonu, związaną ze zwiększoną wrażliwością na ten hormon u chorych po całkowitej resekcji trzustki [13].

Konsekwencją całkowitej pankreatektomii jest również brak soku trzustkowego. Zdrowa trzustka wydziela do dwunastnicy 1,0–4,0 l izosmotycznego soku dziennie, zależnie od przyjmowanych pokarmów. Sok trzustkowy zawiera różne białka, z których większość to enzymy trawiące główne składniki pokarmowe — enzymy proteolityczne (trypsyna, chymotrypsyna, karboksypeptydazy A i B, elastaza), lipolityczne (lipaza, fosfolipaza, esterazy), glikolityczne (α -amylaza) oraz nukleolityczne (rybonukleaza i dezoksorybonukleaza) [14].

Ze względu na towarzyszącą całkowitej pankreatektomii resekcję dystalnej części żołądka, dwunastnicy, pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego wspólnego oraz części proksymalnej jelita czczego obserwuje się również zaburzone wydzielanie hormonów jelitowych. U chorych po całkowitej resekcji trzustki stwierdzono upośledzone uwalnianie gastryny po bodźcu pokarmowym, przy braku różnic w stężeniu motyliny i żołądkowego peptydu hamującego (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*). Enteroglukagon, który spowalnia perystaltykę jelitową, u chorych po pankreatektomii uwalniał się szybciej po spożyciu pokarmu [1]. Upośledzenie funkcji hormonów jelitowych, łącznie z ustaniem funkcji egzokrynnej trzustki, powoduje biegunkę tłuszczową i postępujący ubytek masy ciała prowadzący do wyniszczenia, co nasila chwiejny przebieg cukrzycy. Dlatego niezbędnym elementem terapii jest, poza ograniczeniem spożycia tłuszczów do 60 g na dobę, suplementacja preparatów enzymatycznych w dawce co najmniej 20 tys. jednostek FIP (*Federation Internationale Pharmaceutique*) lipazy na posiłek oraz witamin A, D, E, K, witamin z grupy B i kwasu foliowego [11].

Tabela 3. Algorytmy wielokrotnych wstrzyknień insuliny

Algorytm 4 wstrzyknień	<ul style="list-style-type: none"> • Przed śniadaniem — insulina w roztworze, 20–25% dawki dobowej • Przed obiadem — insulina w roztworze, 15% dawki dobowej • Przed kolacją — insulina w roztworze, 20% dawki dobowej • Przed snem — insulina izofanowa (NPH) lub analog bezszczytowy insuliny, 40% dawki dobowe
Algorytm 5 wstrzyknień	<ul style="list-style-type: none"> • Przed śniadaniem — insulina w roztworze, 30% dawki dobowej • Przed obiadem — insulina w roztworze, 20% dawki dobowej • Przed pierwszą kolacją — insulina w roztworze, 10% dawki dobowej • Przed drugą kolacją — insulina w roztworze, 10% dawki dobowej • Przed snem — insulina izofanowa (NPH) lub analog bezszczytowy insuliny, 30% dawki dobowej

U chorych po całkowitej pankreatektomii stwierdzono wyższe stężenie cholesterolu frakcji VLDL (*very low density lipoprotein*), HDL (*high density lipoprotein*) i triglicerydów oraz niższe cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (*low density lipoprotein*) w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 1. Uwzględniając porównywalną aktywność lipazy lipoproteinowej, należy przypuszczać, że zaburzenia te mogą wiązać się z dysfunkcją wchłaniania, alkoholizmem lub ograniczeniami dietetycznymi chorych poddanych resekcji trzustki [15]. Długoletnia obserwacja wykazuje ponadto u pacjentów po pankreatektomii przyspieszony rozwój stłuszczenia wątroby, co może dodatkowo nasilać insulinooporność i utrudniać osiągnięcie dobrej kontroli cukrzycy [11].

Insulinoterapia

Przeciętne dobowe zapotrzebowanie na insulinę jest mniejsze u chorych na cukrzycę po pankreatektomii niż u pacjentów z cukrzycą typu 1 i wynosi 0,3 j./kg masy ciała przy wypisie ze szpitala, a po rozpoczęciu pełnego żywienia doustnego zwiększa się do prawie 0,5 j./kg mc. [11]. Insulinoterapia ma na celu substytucję bezwzględnie niedoboru insuliny. Bezpośrednio po zabiegu operacyjnym chorzy otrzymują żywienie pozajelitowe, a insulina jest podawana dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej. Podskórne podawanie hormonu rozpoczyna się wraz z podjęciem przez chorego żywienia doustnego. Substytucja insuliny powinna mieć charakter intensywnej insulinoterapii, to znaczy powinna naśladować fizjologiczny dobowy profil wydzielania insuliny przez komórki B wysp trzustkowych. Częściowe odtworzenie takiego profilu jest możliwe dzięki metodzie wielokrotnych wstrzyknień insuliny krótkodziałającej lub szybko działającego analogu insuliny ludzkiej przed posiłkami oraz wstrzyknięciu przed snem insuliny izofanowej albo długodziałającego bezszczytowego analogu insuliny w celu wytworzenia stężenia podsta-

wowego insuliny we krwi i w płynach tkankowych. Algorytmy wielokrotnych wstrzyknień przedstawiono w tabeli 3 [16].

Istotnym ograniczeniem intensywnej insulinoterapii jest profil farmakokinetyczny dostępnych preparatów insuliny. Wszystkie preparaty insuliny krótkodziałających działają wolniej i dłużej niż insulina endogenna, uwalniana przez trzustkę w odpowiedzi na wzrost glikemii poposiłkowej. Prowadzi to do niedostatecznej insulinemii poposiłkowej i nadmiernej międzyposiłkowej, co sprzyja występowaniu hipoglikemii (zwłaszcza wobec braku kontrregulującego działania glukagonu).

Także preparaty insuliny o pośrednim czasie działania lub długodziałające nie zapewniają stabilnego podstawowego stężenia insuliny ze względu na znaczną zmienność wchłaniania z tkanki podskórnej i profil działania hipoglikemizującego. Przyczynia się to do dużych wahań glikemii: od stanów hipoglikemii (najczęściej w nocy) do hiperglikemii (zwykle rano).

Otrzymane dzięki metodzie biotechnologii genetycznej szybko działające analogi insuliny ludzkiej bardzo szybko wchłaniają się z tkanki podskórnej i działają krócej niż insulina ludzka, co ułatwia osiągnięcie pożądanych wartości glikemii poposiłkowej i zmniejsza częstość epizodów hipoglikemii. Długodziałające bezszczytowe analogi insuliny ludzkiej znamienne obniżają stężenie glukozy na czczo oraz zmniejszają liczbę epizodów hipoglikemii nocnej w porównaniu z insuliną NPH [17]. Cechy te wskazują na większą przydatność analogów insuliny ludzkiej w leczeniu chorych po całkowitej pankreatektomii.

Intensywna insulinoterapia wymaga jednak dokładnej edukacji chorego i jego rodziny w zakresie samokontroli i samoopieki. Innym możliwym sposobem leczenia jest zastosowanie osobistej pompy insulinowej, która może pomóc w wyrównaniu cukrzycy u chorych, u których nie udaje się osiągnąć

tego celu nawet za pomocą intensywnej insulinoterapii [18].

Nowe metody leczenia

Obecnie u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki, których poddano całkowitej pankreatektomii, coraz częściej rozpatruje się wykonanie allotransplantacji lub segmentalnej autotransplantacji trzustki, ewentualnie auto- lub allotransplantacji wysp trzustkowych.

Segmentalna autotransplantacja trzustki jest skuteczna tylko u niewielu chorych; wiąże się ona z koniecznością obliteracji przewodu trzustkowego. Z kolei allotransplantacja trzustki lub wysp trzustkowych wymaga długotrwałej immunosupresji dożywotnio. Uwzględniając ten fakt, dobrym wyjściem u tych chorych wydaje się autotransplantacja wysp trzustkowych [19, 20]. Efektem pankreatektomii z autotransplantacją wysp trzustkowych u pacjentów z niepoddającym się leczeniu zachowawczemu bólem w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki jest nie tylko ustąpienie zespołu bólowego [20, 21], ale również przywrócenie prawidłowej funkcji endokrynej, bez konieczności insulinoterapii lub ułatwienia osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego przy niewielkim dobowym zapotrzebowaniu na insulinę [22, 23]. Powodzenie zabiegu zależy w dużym stopniu od liczby uzyskanych wysp trzustkowych. Jeżeli zostanie przeszczepionych ponad 300 000 wysp, 3/4 biorców nie wymaga insulinoterapii przez ponad 2 lata [24]. Dane te potwierdzają również Robertson i wsp., którzy obserwowali przez 13 lat 6 chorych po totalnej pankreatektomii (z powodu przewlekłego zapalenia trzustki), u których wykonano autotransplantację wysp trzustkowych. U 5 z nich utrzymywało się dobre wyrównanie metaboliczne ($HbA_{1c} < 6,5\%$) i nie było konieczne stosowanie insuliny, natomiast u 1 osoby rozwinęła się cukrzyca (dobrze kontrolowana przy stosowaniu niewielkiej dawki insuliny NPH). Choremu temu przeszczepiono najmniejszą liczbę wysp (290 000); u pacjenta, któremu przeszczepiono 337 000 wysp, nie wystąpiła cukrzyca. U żadnego z obserwowanych chorych nie stwierdzono w wywiadach alkoholizmu [25]. Trzeba jednak zaznaczyć, że liczba wysp uzyskiwana z resekowanych trzustek jest zmienna i zależy od wielu czynników, między innymi od stopnia zwłóknienia trzustki, liczby żywych wysp i przebytych wcześniej interwencji chirurgicznych.

U chorych, u których wcześniej występowały zaburzenia gospodarki węglowodanowej, szanse na skuteczną autotransplantację wysp trzustkowych są zdecydowanie mniejsze. Na skuteczność zabiegu

wpływają również wcześniejsze zabiegi operacyjne na trzustce. Wykazano, że autotransplantacja wysp trzustkowych po zabiegu pankreatektomii u wcześniej nieoperowanych chorych wiązała się z wysoką liczbą uzyskanych wysp ($> 2,500/\text{kg mc.}$) i niezależnością od insuliny u ponad 70% biorców. Natomiast u 3/4 chorych z przebytymi wcześniej interwencjami chirurgicznymi w obszarze trzustki liczba uzyskanych wysp była mała, a insulinoniezależność uzyskano u mniej niż 20% chorych [19]. U wszystkich pacjentów konieczna była suplementacja enzymów trzustkowych.

Zabieg przeszczepienia wysp trzustkowych polega na podaniu ich do żyły wrotnej biorcy, ale uwzględnia się również inne miejsca infuzji — jamę otrzewnową, sieć — wykorzystywane z powodzeniem w modelach doświadczalnych u zwierząt [26–28]. W przypadku autotransplantacji wysp trzustkowych nie obserwuje się powikłań zakrzepowych i krwotocznych jak przy allotransplantacji. Chory nie wymaga immunosupresji, a do uzyskania insulinoniezależności konieczna liczba wysp jest mniejsza ze względu na brak odrzucania własnej tkanki, jednak izolacja wysp jest dużo trudniejsza przez wzgląd na zmiany w trzustce spowodowane przewlekłym zapaleniem [27]. Dużym ograniczeniem jest fakt, że izolacja wysp trzustkowych jest możliwa w niewielu ośrodkach, jednak w ostatnich latach, w wyniku poprawy przeżywalności allogenicznych przeszczepów wysp trzustkowych, liczba tych ośrodków się zwiększa.

Inną metodą leczenia chorych po całkowitej pankreatektomii jest allotransplantacja trzustki. Zabieg taki nie zwiększa śmiertelności w 1. i 3. roku po przeszczepieniu. Wskaźnik przeżycia przeszczepu w 1. i 3. roku wynosi odpowiednio 77% i 55% przy immunosupresji takrolimusem, a 67% i 50%, jeśli podstawowym lekiem immunosupresyjnym jest cyklosporyna A [19].

Preferuje się odprowadzenie soku trzustkowego do jelita w celu korekty niewydolności egzokrynej [19]. Zespolenie dwunastniczo-pęcherzowe ułatwiające monitorowanie czynności przeszczepionej trzustki poprzez oznaczanie aktywności amylazy w moczu wykonuje się rzadziej ze względu na powikłania: ciężkie zapalenie cewki moczowej spowodowane drażnieniem błony śluzowej przez enzymy proteolityczne oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej na skutek utraty znacznej ilości wodorowęglanów [29].

Podsumowanie

Najczęstszą metodą leczenia cukrzycy po całkowitej resekcji trzustki jest intensywna insulinote-

rapia. Przesłanki teoretyczne wskazujące na przewagę stosowania analogów insuliny ludzkiej wymagają potwierdzenia w badaniach. Uwzględniając złożoność zaburzeń metabolicznych obserwowanych po całkowitej pankreatektomii, należy się liczyć z ryzykiem znaczących problemów terapeutycznych, których rozwiązaniem jest nie tylko suplementacja insuliny i enzymów zewnątrzwydzielniczych, ale również próby uzupełniania niedoborów innych hormonów produkowanych przez trzustkę. Coraz częściej u takich chorych rozważa się transplantację trzustki lub wysp trzustkowych. Metody te trafiły obecnie z fazy eksperymentalnej do praktyki klinicznej i można je uznać za bezpieczne oraz skuteczne.

PIŚMIENNICTWO

- Pezzilli R.: Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig. Liver Dis.* 2006; 38: 420–422.
- Frączek M.: Chirurgia nowotworów. α -medica Press, Bielsko-Biała 2003.
- Slezak L.A., Andersen D.K.: Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J. Surg.* 2001; 25: 452–460.
- Berhman S., Mulloy M.: Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations. *Am. Surg.* 2006; 72: 297–302.
- Czyżyk A.: Patofizjologia i klinika cukrzycy. PWN, Warszawa 1997.
- Tatoń J.: Diabetologia. PZWL, Warszawa 2001.
- Drzewoski J.: Podręczny leksykon diabetologii. Agencja Reklamowo-Wydawnicza Delta, Sulejówek 2005.
- Aronoff S., Berkowitz K., Shreiner B., Want L.: Metabolizm i regulacja glukozy: poza insuliną i glukagonem. *Diabetologia po Dyplomie* 2004; 1: 49–54.
- Otto-Buczkowska E., Jarosz-Chobot P., Benduch M.: Cukrzyca wtórna. *Medycyna Metaboliczna* 2003; 7: 53.
- Jethwa P., Sodergren M., Lala A. i wsp.: Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig. Liver Dis.* 2006; 38: 415–419.
- Dresler C., Fortner J., Dermott K., Bajorunas D.: Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy. *Ann. Surg.* 1991; 2149: 131–140.
- Teshima D., Yamauchi A., Makino K. i wsp.: Nasal glucagon delivery using microcrystalline cellulose in healthy volunteers. *Int. J. Pharm.* 2002; 233: 61–66.
- Bajorunas D.R., Fortner J.G., Jaspán J. i wsp.: Total pancreatectomy increases the metabolic response to glucagon in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 439–446.
- Dąbrowski A., Jurkowska G., Bereszyńska-Sięmiątkowska U.: Choroby trzustki. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 857–880.
- Kiviluoto T., Schroder T., Karonen S.L., Kuusi T., Lempinen M., Taskinen M.R.: Glycemic control and serum lipoproteins after total pancreatectomy. *Ann. Clin. Res.* 1985; 17: 110–115.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7 (supl. A): 14.
- Czech A.: Racjonalne zasady farmakoterapii cukrzycy typu 2. *Przewodnik Lekarza* 2003; 6: 78–99.
- Ono K., Matsumoto M., Takii M., Ishizu H.: A case of unstable diabetes mellitus after total pancreatectomy controlled by CSII. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1991; 82: 467–469 (streszczenie w pub-med).
- Gruessner R., Sutherland D., Dunn D. i wsp.: Transplant options for patients undergoing total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 198: 559–567.
- Fournier B., Anderegg E., Buhler L. i wsp.: Long-term follow-up of 9 islets of Langerhans autografts after resection of the pancreas. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1998; 128: 856–859.
- Rodriguez Rilo H.L., Ahmad S.A., D'Alessio D. i wsp.: Total pancreatectomy and autologous islet cell transplantation as a means to treat severe chronic pancreatitis. *J. Gastrointest Surg.* 2003; 7: 978–989.
- Hellings T.S.: Surgical management of chronic pancreatitis and the role of islet cell autotransplantation. *Curr. Surg.* 2003; 60: 463–469.
- Rabkin J.M., Olyaei A.J., Orloff S.L. i wsp.: Distant processing of pancreas islets for autotransplantation following total pancreatectomy. *Am. J. Surg.* 1999; 177: 423–427.
- Panaro F., Ghinolfi D.: Total pancreatectomy for chronic pancreatitis: transplant options. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 199: 516.
- Robertson R.P., Lanz K.J., Sutherland D.E., Kendall D.M.: Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Diabetes* 2001; 50: 47–50.
- Otto-Buczkowska E.: Cukrzyca typu 1. Cornetis, Wrocław 2006.
- Fiedor P., Kołodziejczyk M., Fesołowicz S., Rosiak J., Sabat M.: Przeszczepianie izolowanych wysp trzustki. W: Rowiński W. (red.). Transplantologia kliniczna. PZWL, Warszawa 2004; 394–408.
- Robertson R.P.: Islet transplantation as a treatment for diabetes — a work in progress. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 694–705.
- Rowiński W., Durlak M.: Przeszczepianie trzustki. W: Rowiński W. (red.). Transplantologia kliniczna. PZWL, Warszawa 2004; 385–392.