

Súčasný pohľad na transplantácie pankreasu

MUDr. Tomáš Gajdzik, MUDr. Rastislav Kalanin, MUDr. Štefan Hulík, doc. MUDr. Jana Katúchová, PhD., prof. MUDr. Juraj Bober, CSc., prof. MUDr. Jozef Radoňak, CSc.

I. chirurgická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice

Diabetes mellitus (DM) je chronické ochorenie, ktoré môže u pacientov viesť k mnohým život ohrozujúcim komplikáciám – predovšetkým srdcovo-cievnyim ochoreniam, ochoreniam obličiek, očí, nervov a mnohým ďalším. DM môžeme vo všeobecnosti rozdeliť na 4 hlavné skupiny: DM 1. typu, DM 2. typu, špecifické typy DM a gestačný DM. Pacienti s DM 1. typu sú životne závislí na exogénnej podávaní inzulínu, nakoľko trpia jeho absolútnym nedostatkom. Transplantácia pankreasu a transplantácia izolovaných Langerhansových ostrovcov sú v súčasnosti jediné používané metódy, ktoré dokážu u pacientov s DM 1. typu dlhodobo navodiť fyziologické hladiny glukózy v krvi bez rizika hypoglykémie. Po úspešnej transplantácii pankreasu je možné ihneď ukončiť liečbu inzulínom. Negatívami pre pacienta sú riziká spojené s náročným chirurgickým výkonom a nutnosťou celoživotného užívania imunosupresívnej liečby.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 1. typu, transplantácia pankreasu, chirurgická technika, chirurgické komplikácie.

The current view of the pancreas transplantation

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that may lead to many life-threatening complications – especially cardiovascular, kidney, eyes and nerves diseases and many others. In general DM can be divided into 4 main groups: type 1 DM, type 2 DM, specific types of DM and gestational DM. Patients with type 1 DM are suffering from complete lack of insulin, that's why they are vitally dependent on exogenous insulin administration. Pancreas transplantation and the transplantation of isolated Langerhans islets are the only currently used methods which are able to induce long term physiological blood glucose levels without the risk of hypoglycaemia in patients with type 1 DM. Treatment with insulin can be stopped immediately after successful pancreas transplantation. Risks associated with difficult surgery procedure and the need of lifetime use of immunosuppressive therapy are negatives for the patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus, pancreas transplantation, surgical technique, surgical complications.

Slov. chir., 2015; roč. 12(2): 54–56

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické ochorenie, ktoré je spojené s vážnymi dlhodobými komplikáciami, ako sú ochorenia obličiek, rôzne neuropatie, kardiovaskulárne ochorenia, slepota (1), syndróm diabetickej nohy (2) a iné. Komplikácie diabetu zasahujú do viacerých medicínskych odborov, preto komplexná starostlivosť o diabetika vyžaduje interdisciplinárny prístup a spoluprácu.

Čísla hovoriace o počte pacientov trpiacich týmto ochorením sú alarmujúce. V roku 2011 bol odhadovaný počet diabetikov celosvetovo okolo 366 miliónov, pričom podľa očakávaní vývoja ich počtu by v roku 2030 malo byť na svete až 552 miliónov ľudí trpiacich týmto ochorením (1).

Diabetes mellitus 1. typu (DM1T), inzulín-dependentný diabetes mellitus, je chronické ochorenie postihujúce geneticky predisponovaných jedincov, u ktorých sú inzulín produkujúce β -bunky Langerhansových ostrovcov v pankrease selektívne a ireverzibilne zničené autoimunitnými procesmi. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je charakterizovaný postupným poklesom citlivosti na inzulín v periférnych tkanivách a pečeni (inzulínová rezistencia), nasleduje postupný pokles funkčnosti β -buniek, a tým aj sekrécie inzulínu. Vo všeobecnom porovnaní výskytu DM1T a DM2T je práve DM2T omnoho

rozšírenejší (až 90 %). Ľudia s DM1T vyžadujú exogénnu prísunu inzulínu, či už injekčne, alebo pomocou inzulínovej pumpy spolu s ostatnou starostlivosťou, nemenej dôležité je denné monitorovanie hladín krvného cukru a úprava životného štýlu s dodržiavaním diétno-režimových opatrení (3).

Klasifikácia DM

Diabetes mellitus je etiopatogeneticky heterogénna skupina chronických ochorení, ktorých spoločnou základnou charakteristikou je hyperglykémia. Tá je spôsobená nedostatočným účinkom inzulínu pri jeho absolútnom alebo relatívnom nedostatku. Nedostatok inzulínu vyvoláva komplexnú poruchu metabolizmu cukru, tukov, bielkovín a zmeny v iónovom a vodnom hospodárstve. Na podklade hyperglykémie a inzulínovej rezistencie sprevádzanej hyperinzulinémiou dochádza následne k zmenám vedúcim k rozvoju cievnych komplikácií, ktoré sú pre diabetes špecifické (mikrovaskulárne) alebo nešpecifické (makrovaskulárne) (4).

V súčasnosti používaná klasifikácia diabetu modifikovaná podľa ADA:

1. diabetes mellitus typu 1 (DM1T):
 - a. imunitne podmienený,
 - b. idiopatický,

2. diabetes mellitus typu 2 (DM2T),
3. ostatné špecifické typy diabetu – zahŕňa genetické defekty funkcie β -buniek, genetické defekty účinku inzulínu, ochorenia exokrinného pankreasu, endokrinopatie, liekmi a chemikáliami indukovaný DM, infekcie, zriedkavé formy imunitne podmieneného diabetu, iné genetické syndrómy niekedy spojené s diabetom,
4. gestačný diabetes mellitus (5).

Transplantácia pankreasu

Hlavnou indikáciou transplantácie pankreasu (TxP) je DM1T, či už s prejavmi, alebo bez prejavov chronickej renálnej insuficiencie (CHRI) v jej terminálnom štádiu. Otázka TxP pri DM2T je diskutabilná, i keď u 10 – 15 % pacientov je funkcia štepu a dlhodobo udržateľná normoglykémia porovnateľná s výsledkami u pacientov s DM1T (6). Podľa stratégie transplantácie môžeme odlíšiť tieto skupiny: transplantácia samotného pankreasu (APT); simultánna transplantácia pankreasu a obličky (SPK) a transplantácia pankreasu po transplantácii obličky (PAK).

Každá TxP by mala spĺňať nasledovné kritériá:

- samotná procedúra má byť vykonaná tak, aby celková miera morbidity a mortality bola čo najnižšia a riziko vzniku komplikácií

a vedľajších účinkov následnej liečby bolo minimálne;

- dosiahnuť elimináciu inzulínovej terapie (IT) a potreby pravidelnej kontroly koncentrácie glukózy (cGlu) v sére;
- eliminovať vznik závažných stavov hypoglykémie; zabezpečiť euglykemický stav s pre- a postprandiálnymi cGlu a koncentráciou HbA1c porovnateľnými s bežnou zdravou populáciou;
- zabezpečiť dlhodobý výsledok s odstránením alebo zmiernením následkov DM (7).

Transplantácia samotného pankreasu (APT)

Tento typ transplantácie sa vykonáva len asi v 5 % prípadov. Hlavnou indikáciou sú náhle a opakované stavy ťažkej a nekontrolovateľnej hypoglykémie, ktorá ohrozuje najmä pacientov s intenzifikovaným inzulínovým režimom. Podľa Americkej diabetologickej asociácie hlavné kritériá pre APT (pokiaľ nie sú prítomné známky renálneho zlyhania a nie je indikovaná transplantácia obličky) sú:

- časté prejavy akútnych a závažných metabolických komplikácií v anamnéze;
- klinické alebo osobné problémy pri exogénnej IT, ktoré môžu mať výrazný negatívny vplyv na celkový stav pacienta;
- zlyhanie IT pri prevencii akútnych komplikácií (8).

Pri tomto type transplantácie treba vždy zvážiť potenciálne riziko súvisiace s procedúrou, ako je potreba chronickej imunosupresie, tak aj samotná chirurgická procedúra. Je potrebné zvážiť kardiovaskulárne riziko a celkový stav pacienta. Pri APT je tu možnosť použitia štepu aj od živého darcu (9).

Simultánna transplantácia pankreasu a obličky (SPK)

Tento postup je najrozšírenejší, keďže tvorí 75 – 80 % TxP a je zlatým štandardom u uremických pacientov s DM (10). Pankreas aj oblička obvykle pochádza od toho istého darcu s diagnostikovanou mozgovou smrťou. Benefitom tohto postupu je nielen euglykemický stav dosiahnutý po Tx, ale aj pozitívny vplyv na diabetickú makro- a mikroangiopatiu s následnou redukcii počtu koronárnych príhod (11). SPK zlepšuje kvalitu života pacienta nielen odstránením potreby dialýzy a inzulínovej terapie, ale taktiež znížením komplikácií diabetu (12).

Novšie štúdie tvrdia, že najvhodnejší spôsob sledovania funkcie, vzniku prípadnej rejekcie a sledovania liečby je biopsia zo samostatného

transplantovaného pankreasu, pretože rejekčné epizódy môžu prebiehať nezávisle od seba (13).

Transplantácia pankreasu po transplantácii obličky (PAK)

Kým SPK je obmedzené na použitie obličky od mŕtveho darcu, PAK poskytuje zaujímavú možnosť transplantovať obličku aj od živého darcu. Tento postup je indikovaný pre pacientov, ktorí majú identifikovaného živého darcu obličky a sú v čakacej listine pre Tx pankreasu. Druhú skupinu tvoria pacienti už s funkčným štepom obličky, s dostatočnými rezervami na chirurgický zákrok, u ktorých euglykemický stav zabezpečí zlepšenie života a predíde sekundárnym komplikáciám DM, alebo ich zlepší (14). Relatívnou nevýhodou tohto postupu je nutnosť podstúpiť dva od seba nezávislé, rozsiahle chirurgické výkony s možnými per- a pooperačnými komplikáciami. Následná ISL sa však výrazne neodlišuje od tej, ktorá nasleduje po TxR, čo predstavuje určitú výhodu pre recipienta (15).

Výsledky transplantácií pankreasu

Prvá TxP sa uskutočnila pred vyše 40 rokmi a dodnes bolo transplantovaných viac ako 32 000 pankreasov vo všetkých kategóriách na celom svete (16). Princípom zlepšenia stavu pacienta po úspešnej TxP je, že koncentrácia glukózy v krvi sa začína upravovať hneď po vaskularizácii štepu. Transitória hypoglykémia sa upraví do 48 hodín (7). Rovnako sa postupne upravuje koncentrácia HbA1c. Dochádza k navodeniu euglykémie, fyziologických hodnôt glukagónu a vlastnej produkcií Glu pečene. Pri dobrej funkcii štepu je tento stav zachovaný aj 10 rokov po TxP (17).

Chirurgická technika transplantácie pankreasu

Chirurgický prístup pri TxP je buď extraperitoneálny zo šikmej incízie v pravom dolnom kvadrante brucha, alebo intraperitoneálny, najčastejšie zo strednej laparotómie. Väčšina transplantovaných centier dáva pri TxP prednosť intraperitoneálnemu uloženiu. Tým je zaistené lepšie vstrebávanie tekutiny, ktorá sa vždy tvorí v okolí transplantovaného pankreasu.

Na druhej strane je udávaný až 10 % výskyt potransplantačnej peritonitídy a pri mykotických infekciách je dokonca významne znížené prežívanie štepu a pacienta. V rámci prevencie sa vykonávajú peroperačné výplachy brušnej dutiny a systémové podávanie ATB. Z obavy pred touto spomínanou komplikáciou využívajú niektoré transplantované centrá techniku extraperitone-

álneho uloženia transplantovaného pankreasu. Okrem častých porúch hojenia operačnej rany sú týmto prístupom dosahované veľmi dobré výsledky.

Venóznou anastomózu transplantovaného pankreasu je možné vykonať 2 spôsobmi. Častejšie je využívaná anastomóza na v. iliaca communis príjemcu, pričom je z dôvodu lepších anatomických pomerov v spomínanej oblasti prednostne využívaná pravá strana. Druhá technika venóznej drenáže spočíva v napojení vény štepu na portálny systém príjemcu. Túto anastomózu je logicky možné použiť len v prípade intraperitoneálneho prístupu.

Arteriálna rekonštrukcia transplantovaného pankreasu začína už v priebehu tzv. backtable fázy, to znamená už pri úprave štepu na transplantáciu. O kvalite a anatomickom usporiadaní cievného zásobenia pankreasu určeného na transplantáciu sa rozhoduje v priebehu multiorgánového odberu.

Riešenie vonkajšej pankreatickej sekrécie je „Achillovou pätou“ transplantácie pankreasu. Celá história tejto operácie je charakterizovaná hľadáním optimálnej drenáže pankreatickej šťavy. V súčasnosti výrazne prevažuje technika napojenia štepu na črevo príjemcu. Aj v tomto prípade však používajú rôzne transplantáčne centrá odlišné prístupy. Najčastejšie využívaným spôsobom enterálnej drenáže je priame napojenie duodena štepu na jejunálnu kľučku side to side. Inou možnosťou je duodeno-enteroanastomóza na Roux-Y kľučku alebo priame napojenie štepu na inú časť čreva príjemcu. Fyziologická drenáž pankreatickej šťavy na črevo príjemcu viedla k zásadnému zníženiu chirurgických komplikácií po transplantácii pankreasu (18).

Chirurgické komplikácie po transplantácii pankreasu

Chirurgické komplikácie po transplantácii pankreasu sú stále jednou zo závažných príčin straty funkcie štepu. Najzávažnejšou komplikáciou z hľadiska prežívania transplantovaného pankreasu je trombóza ciev štepu. Venóznym uzáverom sa vyskytuje častejšie ako arteriálnym. Pokiaľ nejde o technickú chybu, je príčinou uzáveru znížený prietok krvi štepom. Na poruche mikrocirkulácie sa môže podieľať postperfüzny či rejekčný opuch pankreasu, hypotenzia, poruchy koagulácie a niektoré imunosupresívne lieky. Klinicky sa cievnym uzáverom prejaví náhlým vzostupom glykémie sprevádzaným bolesťami v oblasti štepu a pri obštrukcii žily aj opuchom dolnej končatiny na príslušnej strane. Ďalšou pomerne častou pooperačnou komplikáciou

je pooperačné krvácanie. Jeho zdrojom býva cievna anastomóza alebo drobná nepodviazaná cieva štepu. Vo väčšine prípadov je včasná chirurgická revízia spočívajúca v nájdení zdroja krvácania a odstránení hematómu úspešným riešením. Výskyt úniku pankreatickej šťavy z duodeno-cysto- či duodeno-enteroanastomózy sa udáva okolo 10 %. Pri skorom zistení tejto komplikácie je pri operačnej revízii väčšinou nájdená technická chyba. Pokiaľ sa leak z duodenálnej anastomózy objaví neskôr, býva spôsobený ischémiou, zápalom žlazy, rejekciou alebo CMV infekciou. Pri neúspechu konzervatívnej liečby je indikovaná chirurgická intervencia. Pri úniku pankreatickej šťavy je vzácnou komplikáciou po TxP s enterálnou drenážou mechanická črevná obštrukcia. Príčinou môže byť buď technická chyba alebo vnútorná herniácia v okolí duodeno-enteroanastomózy. Pankreatitída štepu je kontroverzná komplikácia, ktorej výskyt je vzácný. Edematózna pankreatitída môže v krajnom prípade viesť až k vzniku fistuly, pseudocysty či abscesu. Chirurgické riešenie vrátane nutnosti grafektómie nie je v tomto prípade výnimočné (18).

Literatúra

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311–321.
- Pataky Z, Allet L, Golay A. [Biofeedback: a new method for the prevention of amputations in patients with diabetes]. *Revue medicale suisse.* 2014;10(412–413):82–86.
- vanZyl B, Gillespie KM. Microchimerism in type 1 diabetes. *Current diabetes reports.* 2009;9(2):125–129.
- Souček M, Špinar J, Vorlíček J. *Vnitřní lékařství*. Vyd. 1. ed. Praha, Brno: Grada, Facta Medica, Masarykova univerzita; 2011.
- American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2013;36(Suppl 1):S67–74.
- Sener A, Cooper M, Bartlett ST. Is there a role for pancreas transplantation in type 2 diabetes mellitus? *Transplantation.* 2010;90(2):121–123.
- Meloche RM. Transplantation for the treatment of type 1 diabetes. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2007;13(47):6347–6355.
- Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. American Diabetes A. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2006;29(4):935.
- Saito T, Anazawa T, Gotoh M, et al. Actions of the Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association regarding transplanted human islets isolated using Liberase HL. *Transplantation proceedings.* 2010;42(10):4213–4216.
- Robertson P, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. American Diabetes A. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2004;27(Suppl 1):S105.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2005;353(25):2643–2653.
- Berney T, Johnson PR. Donor pancreata: evolving approaches to organ allocation for whole pancreas versus islet transplantation. *Transplantation.* 2010;90(3):238–243.
- Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection: analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation.* 2010;90(1):75–84.
- Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Archives of internal medicine.* 2006;166(1):44–48.
- Wiseman AC. The role of kidney-pancreas transplantation in diabetic kidney disease. *Current diabetes reports.* 2010;10(5):385–391.
- Perosa M, Boggi U, Cantarovich D, Robertson P. Pancreas transplantation outside the USA: an update. *Current opinion in organ transplantation.* 2011;16(1):135–141.
- Robertson RP. Consequences on beta-cell function and reserve after long-term pancreas transplantation. *Diabetes.* 2004;53(3):633–644.
- Adamec M, Saudek F. Univerzita Karlova. *Transplantace slinivky břišní a diabetes mellitus*. Vyd. 1. ed. Praha: Karolinum, Galén; 2005.

MUDr. Tomáš Gajdzik
I. chirurgická klinika LF UPJŠ
a UN L. Pasteura
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
tomas.gajdzik@gmail.com
