

PANKREATOGENNÍ DIABETES

MUDr. František Musil, Ph.D.

Diabetologické centrum, Klinika gerontologická a metabolická, FN a LF UK Hradec Králové

Hlavní problémy klinické praxe u diabetu komplikujícího choroby pankreatu jsou posouzení nezbytnosti léčby inzulinem, rizika hypoglykemií a mikroangiopatických komplikací. Léčba inzulinem u pankreatogenního diabetu není nutná v případě, že je zachována sekrece inzulinu a diabetes je uspokojivě kompenzován pomocí perorálních antidiabetik. Dále je nutné zabránit pokračování abúzu alkoholu u nemocných s chronickou ethylickou pankreatitidou. Je důležitá časná endoskopická a chirurgická léčba stenóz a uzávěrů pankreatického vývodu. Tak je možné zabránit pokračování destrukce tkáně slinivky, která je komplikována nutností léčby inzulinem, zvýšeným rizikem vzniku hypoglykemií a progresí mikroangiopatických komplikací diabetu.

Klíčová slova: diabetes mellitus, choroby pankreatu, léčba.

PANCREATIC DIABETES

In the treatment of pancreatic diabetes is important to assess the need of insulin treatment, risk of hypoglycemia and microangiopathic complications. Insulin treatment of pancreatic diabetes is not necessary in case of sufficient residual insulin secretion and good control of diabetes by oral hypoglycemic agents. It is necessary to stop alcohol intake in patients with chronic alcoholic pancreatitis. Early endoscopic or surgical treatment of stenosis or occlusions of pancreatic ductus is important. Further destruction of pancreatic tissue might be prevented by this way and its complication, for example a need of insulin treatment, higher risk of hypoglycemia and progression of microangiopathic complications of diabetes delayed.

Key words: diabetes mellitus, pancreatic disease, treatment.

Interní Med. 2008; 10 (4): 159–160

Úvod

Pankreatogenní diabetes patří mezi ostatní specifické typy diabetu (sekundární diabetes). Vlivem stoupající incidence chorob pankreatu a delšího přežívání nemocných přibývá problémů, které je nutné v klinické praxi řešit. Mezi hlavní problémy patří posouzení nezbytnosti léčby inzulinem, rizika hypoglykemií a léčba mikroangiopatických komplikací u nemocných s pankreatogenním diabetem.

Mechanismus vzniku diabetu

u chorob pankreatu

Výskyt diabetu u jednotlivých chorob pankreatu shrnuje tabulka 1. Onemocnění akutní pankreatitidou většinou nevede ke vzniku diabetu. Výjimkou je akutní pankreatitida komplikovaná vznikem pseudocysty pankreatu nebo stenózou pankreatického vývodu. Tyto komplikace akutní pankreatitidy vedou k dalšímu poškození tkáně slinivky s rozvojem diabetu. Diabetes může být také přítomen u akutní exacerbace dosud nepoznané chronické pankreatitidy, která je mylně považována za pankreatitidu akutní. Nemocné, kteří

prodělali ataku akutní pankreatitidy, je vhodné dispenzarizovat a pravidelně kontrolovat toleranci glukózy.

Naproti tomu chronická pankreatitida představuje nejčastější příčinu pankreatogenního i sekundárního diabetu. Chronická pankreatitida je definována jako chronický zánět slinivky s postupnou náhradou sekrečního parenchymu fibrózní tkání. V současné době je zřejmý všeobecný nárůst prevalence nemocných s chronickou pankreatitidou. Kromě zlepšení diagnostiky chronické pankreatitidy je příčinou zvýšená konzumace alkoholu v zemích Evropy (3).

Příčinou vzniku diabetu u chronické pankreatitidy je fibróza slinivky. Fibróza utlačuje kapiláry, které zásobují ostrůvky. Výsledkem je porušené krevní zásobení ostrůvků a jejich ischemie a zánik. Ischemií ostrůvků jsou nejvíce postiženy beta-buňky produkující inzulin, jejichž nároky na krevní zásobení jsou největší. Poměr beta-buněk k alfa-buňkám se tímto snižuje. Sekrece glukagonu proto trpí méně nebo se vůbec nesnižuje. Vzhledem k zachovalé sekreci glukagonu je riziko hypoglykemií menší než u stavů po totální pankreatektomii (2).

Resekce pankreatu menší než 90 % žlázy způsobuje diabetes vzácně. Po totální pankreatektomii chybí pankreatický glukagon. Játra se proto stávají velmi citlivá na inzulin. Malá dávka inzulinu pak potlačí produkci glukózy játry a vyvolá těžší a déletrvající hypoglykémii. Chybění glukagonu má za následek menší tendenci ke ketoacidóze.

Diabetes mellitus u karcinomu pankreatu je častý a je někdy zjištěn dříve, než je diagnostikován karcinom pankreatu. Mechanismus vzniku diabetu u karcinomu pankreatu není jasný. Předpokládaným

mechanismem je sekrece biologicky aktivních peptidů, jako je např. inzulinární amyloidní polypeptid (IAPP), buňkami adenokarcinomu. IAPP způsobuje inzulinovou rezistenci. Po úspěšné resekci adenokarcinomu pankreatu může dojít k vymizení produkce IAPP a vyléčení diabetu (6).

Vzhledem k delšímu přežívání nemocných s cystickou fibrózou pankreatu se zvyšuje výskyt diabetu u těchto nemocných. Zvláště u nemocných po transplantaci plic je vzhledem k diabetogennímu efektu imunosupresiv a léčby kortikoidy diabetes velmi častý. Pro klinickou praxi je důležité pamatovat na zvýšené riziko vzniku ketoacidózy při akutních respiračních infekcích u nemocných s cystickou fibrózou.

U diabetu komplikujícím onemocněním hemochromatózou je předpokládána interakce genetické predispozice k diabetu a hemochromatóze, protože diabetes je u nemocných s hemochromatózou velmi častý a čtvrtina nemocných má v rodinné anamnéze diabetes. Navíc se v patogenezi diabetu mohou uplatňovat depozita železa v Langerhansových ostrůvcích a poškození jater.

Léčba pankreatogenního diabetu

S výjimkou diabetu u karcinomu pankreatu je pankreatogenní diabetes způsoben porušenou sekrecí inzulinu. Podobnost sekreční poruchy s diabetem 1. typu zavádí k představě nutnosti léčby inzulinem. V klinické praxi ale někdy vystačíme s podáváním sulfonylureových perorálních antidiabetik (1). Podmínkou úspěšné léčby pankreatogenního diabetu perorálními antidiabetiky je zachování dostatečné sekrece inzulinu. Kvalitu sekrece inzulinu si můžeme ověřit

Tabulka 1. Pankreatogenní diabetes	
Typ pankreatopatie	Výskyt diabetu
pankreatitida:	
– akutní	2 %
– chronická	15–30 %
– chronická kalcifikující	60–70 %
hemochromatóza	75 %
cystická fibróza	10 %
karcinom pankreatu	40–50 %
pankreatektomie	
– resekce 90 %	60 %
– totální resekce	100 %

Obrázek 1. Zavedený systém kontinuálního monitorování glykemie komunikující s inzulínovou pumpou poskytuje přehled o hodnotách glykemie v reálném čase (Paradigm Real – Time, Medtronic®)



Obrázek 2. Registrační zařízení systému pro kontinuální monitorování glykemie je součástí inzulínové pumpy. Na displeji inzulínové pumpy se tak zobrazí aktuální hodnota glykemie a graf zobrazující kontinuální záznam glykemií za zvolené časové období (Paradigm Real – Time, Medtronic®).



vyšetřením C-peptidu nalačno a po zátěži definovanou stravou. Při mírné hyperglykémii bez přítomné ketoacidózy je vhodné před indikací léčby inzulínem u pankreatogenního diabetu vyzkoušet léčbu derivátem sulfonylurey (nepřítomnost ketoacidózy nás nepřímo informuje o zachovalé reziduální sekreci inzulínu). Většinu nemocných s pankreatogenním diabetem představují nemocní s chronickou pankreatitidou. U těchto nemocných často dominuje v klinickém obraze gastrointestinální symptomatologie a porucha výživy. U těchto nemocných je nejdůležitější zastavit proces fibrózy pankreatické tkáně, který prohlubuje poruchu sekrece inzulínu. Kromě abstinence alkoholu je to časná endoskopická nebo chirurgická léčba stenóz a uzávěrů pankreatického vývodu. Dále je nutné zabezpečit substituci pankreatických enzymů ke korekci malabsorbce. Stran strategie léčby inzulínem je u těchto nemocných nejvhodnější léčba intenzifikova-

ným inzulínovým režimem (IIT). IIT znamená kombinaci krátce působícího inzulínu před jídlem a depotního inzulínu podávaného jednou nebo dvakrát denně. IIT snižuje riziko hypoglykemií při poruše trávení způsobené malabsorbci. Při sestavování intenzifikovaného inzulínového režimu je vhodné použít kombinaci krátkodobého a dlouhodobého inzulínového analoga, která dále snižují riziko hypoglykemie. Krátkodobá inzulínová analoga (Apidra, Humalog, Novorapid) svým rychlým a krátkodobým působením zabraňují postprandiálním hyperglykemiím a preprandiálním hypoglykemiím. Lze je aplikovat těsně před jídlem, nebo i po jídle v závislosti na množství přijatého jídla. Dlouhodobá inzulínová analoga (Lantus, Levemir) svým vyrovnaným uvolňováním zabraňují zejména nočním hypoglykemiím. U spolupracujících nemocných lze použít léčbu kontinuální subkutánní infúzí inzulínu inzulínovou pumpou (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII), která nejvíce napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu. Léčbu CSII můžeme nově kombinovat i s kontinuálním monitorováním glykemie (obrázek 1). Kontinuální monitorování glykemie umožňuje získat kontinuální záznam glykemií po dobu 72 hodin. Odhalí tak nepoznané postprandiální hyperglykemie, klinicky němé hypoglykemie a noční hypoglykemie. To má za následek dosažení těsnější kompenzace diabetu. Riziko hypoglykemie je vysoké u nemocných po totální pankreatektomii (chybění glukagonu). Naproti tomu u nemocných s chronickou pankreatitidou není funkce alfa-buněk porušena tak výrazně jako funkce beta-buněk. Je-li přítomna reziduální sekrece inzulínu, je sekrece glukagonu dostatečná. Riziko hypoglykemií je tedy relativně nízké. Příčinou častých hypoglykemií pak může být přítomná maldigestce a malabsorbce nebo pokračující abúzus alkoholu a nedodržování režimových opatření při léčbě diabetu u nespolupracujícího pacienta.

Mikrovaskulární komplikace pankreatogenního diabetu

Vznik mikrovaskulárních komplikací diabetu je určen genetickými a metabolickými faktory. Chronická hyperglykemie je nezbytná pro rozvoj diabetické mikroangiopatie. Potřebná je také ale i určitá genetická predispozice. Svědčí o tom zvýšený výskyt diabetické mikroangiopatie u diabetiků s pozitivní rodinnou anamnézou hypertenze a kardiovaskulárních chorob a imunogenetické studie u nemocných s diabetickou

nefropatií a retinopatií. Podle srovnávacích studií je prevalence diabetické nefropatie a retinopatie u nemocných s pankreatogenním diabetem stejná jako prevalence nefropatie a retinopatie u diabetiků 1. typu s podobnou délkou trvání diabetu (5). Výskyt neuropatie je častější výhradně u nemocných s anamnézou abúzu alkoholu, kde hraje v patogenezi rozvoje neuropatie významnou úlohu alkohol. Léčba a prevence mikroangiopatických komplikací je stejná jako u diabetu 1. a 2. typu. Spočívá hlavně v udržení dobré kompenzace diabetu. U nemocných s chronickou ethylickou pankreatitidou, kteří představují nejpočetnější skupinu nemocných s pankreatogenním diabetem, je k zabránění progresu mikroangiopatických komplikací nutná abstinence alkoholu.

Zvláštní komplikací vyskytující se u pankreatogenního diabetu je akutní retinopatie. Akutní retinopatie komplikuje resekce pankreatu indikované pro chronickou pankreatitidu a těžkou akutní pankreatitidu. Jde o přechodnou ztrátu zraku způsobenou hlavně mikroembolizací cév zásobujících sítnici. Mikroembolizace jsou pravděpodobně důsledkem aktivace hemokoagulace pankreatickými enzymy. Etiopatogeneze akutní retinopatie je tedy odlišná od diabetické retinopatie. Léčba spočívá v podávání nízkomolekulárního heparinu v terapeutické dávce, kortikoterapii k redukci edému a podávání infúzí k zabránění hypoperfuze sítnice (4).

Závěr

Léčba inzulínem u pankreatogenního diabetu není nutná v případě, že je zachována sekrece inzulínu, diabetes je uspokojivě kompenzován pomocí perorálních antidiabetik a porucha sekrece inzulínu neprogreduje při léčbě vyvolávajících příčin základního onemocnění slinivky. Hlavně je nutné zabránit pokračování abúzu alkoholu u nemocných s chronickou ethylickou pankreatitidou. Je důležitá časná endoskopická a chirurgická léčba stenóz a uzávěrů pankreatického vývodu. Tak je možné zabránit pokračování destrukce tkáně slinivky, která je komplikována nutností léčby inzulínem, zvýšeným rizikem vzniku hypoglykemií a progresí mikroangiopatických komplikací diabetu.

MUDr. František Musil, Ph.D.

Klinika gerontologická a metabolická FN a LF UK
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
e-mail: musil@fnhk.cz

Literatura

1. Bartoš V. Průběh a léčení diabetu u chronické pankreatitidy. Diabetes Metabolismus Endokrinologie Výživa 1999, 2: 110–112.
2. Bartoš V. Diabetes mellitus při chorobách exokrinního pankreatu. In: Bartoš V a kol. Praktická diabetologie. Maxdorf, Praha 2000: 327–330.
3. Dítě P. Pankreas. In: Mařatka Z a kol. Gastroenterologie. Karolinum, Praha 1999: 363–383.
4. Hackert T, et al. Acute retinopathy following pancreatic head resection for chronic pancreatitis: A rare, severe complication. Journal of the pancreas 2005, 6: 460–463.
5. Levitt N, Adams G. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM. Diabetes Care 1995, 18: 971–974.
6. Sarac M, Pour P. Diabetes and its relationship to pancreatic carcinoma. Pancreas 2003, 26: 381–387.