

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

Konzervativní léčba akutní pankreatitidy a využití enterální výživy

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce MUDr. Vojtěch Česák
I. Interní klinika, Fakultní nemocnice v Plzni

Školitel: Prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
Vedoucí úseku diabetologie, endokrinologie a metabolismu,
I. Interní klinika, Fakultní nemocnice v Plzni

Konzultant: as. MUDr. Michal Žourek, Ph.D.
Primář I. Interní kliniky Fakultní nemocnice v Plzni

Prohlášení autora

Prohlašuji, že předložená práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

V Plzni dne 1. 1. 2018

.....

(podpis)

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Zdeňkovi Rušavému, Ph.D. za odborné vedení mé disertační práce, poskytování cenných rad i za nadšení pro klinickou i vědeckou činnost, která je pro mě vzorem. Dále děkuji MUDr. Michalovi Žourkovi, Ph.D. za podnětné připomínky a konzultace v průběhu studie. Děkuji MUDr. Michalovi Krčmovi, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat. Poděkování patří i Ing. Miloslavě Vajgantové za korekturu grafické části disertační práce. Děkuji své manželce MUDr. Hedvice Česákové za odborné rady i za podporu a motivaci během celého postgraduálního studia.

OBSAH

Prohlášení autora	2
Poděkování	3
Přehled obrázků	5
Přehled tabulek	5
Seznam zkratk	6
1. ÚVOD.....	7
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	8
2.1 <i>PANKREAS</i>	8
2.1.1 HISTORIE PANKREATU.....	8
2.1.2 ANATOMIE PANKREATU.....	8
2.1.3 FUNKCE PANKREATU	9
2.1.4 PROJEVY DYSFUNKCE PANKREATU	11
2.2 <i>AKUTNÍ PANKREATITIDA</i>	12
2.2.1 INCIDENCE	12
2.2.2 ETIOLOGIE	12
2.2.3 DIAGNOSTIKA.....	14
2.2.4 SKÓROVÁNÍ	16
2.2.5 LÉČBA.....	19
2.3 <i>VÝŽIVA U AKUTNÍ PANKREATITIDY</i>	21
2.3.1 ZAHÁJENÍ NUTRIČNÍ PODPORY	21
2.3.2 VOLBA DRUHU VÝŽIVY	21
2.3.3 SLOŽENÍ ENTERÁLNÍ VÝŽIVY	21
2.3.4 CESTA PODÁVÁNÍ ENTERÁLNÍ VÝŽIVY	21
2.3.5 ENTERÁLNÍ VÝŽIVA – DÉLKA PODÁVÁNÍ	22
2.4 <i>SEKUNDÁRNÍ DIABETES MELLITUS</i>	23
2.4.1 OBECNÝ ÚVOD, ETIOLOGIE	23
2.4.2 DIAGNOSTIKA SEKUNDÁRNÍHO DIABETU	24
2.4.3 AKUTNÍ PANKREATITIDA A SEKUNDÁRNÍ DIABETES.....	24
2.4.4 MOŽNOSTI LÉČBY PANKREATOGENNÍHO DIABETU.....	24
3. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE	25
4. METODIKA	26
4.1 <i>INCLUSION A EXCLUSION CRITERIA</i>	26
4.2 <i>PROTOKOL - Management během hospitalizace</i>	26
4.3 <i>PROTOKOL - Management po propuštění</i>	28
5. VÝSLEDKY	31
6. DISKUSE.....	36
7. ZÁVĚR.....	40
8. LITERATURA	41
9. PŘÍLOHY	48

Přehled obrázků

Obrázek 1: Uložení pankreatu v dutině břišní.....	8
Obrázek 2: Langerhansův ostrůvek.....	9
Obrázek 3: Pankreatický acinus.....	9
Obrázek 4: Dotazník komplikací - skupina A.....	29
Obrázek 5: Dotazník komplikací - skupina B.....	29
Obrázek 6: Protokol studie.....	30
Obrázek 7: Graf - vývoj celkové bílkoviny.....	34
Obrázek 8: Graf - vývoj albuminu.....	34
Obrázek 9: Graf - vývoj hmotnosti.....	35

Přehled tabulek

Tabulka 1: Ranson score pro akutní pankreatitidu nebiliární etiologie.....	16
Tabulka 2: Ranson score pro akutní pankreatitidu biliární etiologie.....	16
Tabulka 3: Ranson score - hodnocení.....	16
Tabulka 4: APACHE II score.....	17
Tabulka 5: Glasgow coma scale.....	17
Tabulka 6: Balthazar score.....	18
Tabulka 7: CT severity index.....	18
Tabulka 9: Charakteristika pacientů.....	31
Tabulka 10: Nevýznamné komplikace.....	33
Tabulka 11: Důvody rehospitalizací pacientů.....	33

Seznam zkratek

ACEI - Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
AP – akutní pankreatitida
APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AST – Alaninaminotransferáza
BMI – Body Mass Index
CRP – C reaktivní protein
CT – Computed tomography (počítačová tomografie)
DM – Diabetes mellitus
DPP-4 – Dipeptidyl peptidase-4
ERCP – Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
EV – Enterální výživa
GLP-1 – G lucagon-like peptide-1
HIV – Human Immunodeficiency Virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
HTK – Hematokryt
IL – Interleukin
IR – Interquartil Range
LADA - Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDH – Laktátdehydrogenáza
MODY – Maturity onset diabetes of the young
MR – Magnetic resonance (magnetická rezonance)
NGS – Nasogastrická sonda
NJS – Nasojejunální sonda
oGTT – orální glukózový toleranční test
RTG – Rentgen
SD – Směrodatná odchylka
SIRS - systemic inflammatory response syndrome (syndrom systémové zánětlivé odpovědi)
SLE – Systémový lupus erythematoses
TNF – α – Tumor necrosis factor alfa
USG – Ultrasonografie
VIP – Vasoaktivní intestinální peptid
WHO – World Health Organization (světová zdravotnická organizace)

1. ÚVOD

Akutní pankreatitida je v zásadě projevem procesu autodigestce pankreatu, který vzniká na základě široké škály etiologických faktorů a je manifestován v různé míře závažnosti. Jedná se o zánětlivou reakci, která ale nemá primárně infekční původ. Dle mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) má akutní pankreatitida kód K85.

Incidence (poměr nově vzniklých případů onemocnění v daném časovém období k celkovému počtu osob ve sledované populaci) i prevalence (poměr počtu všech existujících případů bez ohledu na dobu jejich vzniku k počtu obyvatel v dané lokalitě ve sledovaném časovém období) akutní pankreatitidy trvale narůstá. Přesná čísla nejsou známa – v období kolem roku 2000 byla udávána incidence 4,9 – 35/100 000 obyvatel (1). V období kolem roku 2010 se již jednalo o 13 – 45/100 000 obyvatel (2), počty pacientů do současnosti dále narůstají. Domníváme se, že vzrůstající počet případů je dán jak možnostmi lepší a citlivější diagnostiky, která přichází s vývojem medicíny, tak epidemiologickými aspekty populace (např. narůstající konzumace alkoholu).

Přesná čísla o výskytu v české republice nejsou známa, ale předpokládáme, že se nebudou zásadně lišit od celosvětových. Stran Fakultní nemocnice v Plzni bylo během let 1997 – 2017 na I. Interní klinice hospitalizováno 2139 pacientů s diagnózou K85. Ve stejném období na chirurgické klinice bylo s toutž diagnózou hospitalizováno 2352 pacientů. Při meziročních porovnáních je též patrný vzrůstající trend.

Jedná se o onemocnění, které dle závažnosti průběhu může znamenat trvalé poškození pacientova zdraví. Zanedbatelná není ani mortalita, která je u lehkých forem kolem 1%, ale u těžkých forem může být až 20% (3). Stejně tak je spojeno s komplikovanou a náročnou péčí o pacienty jak v rámci standardního oddělení, tak v podmínkách jednotky intenzivní péče.

Již desítky let probíhají jak randomizované klinické studie, tak observační studie, které sledují a srovnávají různé léčebné strategie. Mezi základní pilíře léčby akutní pankreatitidy patří též nutriční podpora. Z dostupných guidelines již známe řadu faktů, které jsou potvrzeny léty výzkumu. Např. nadřazenost enterální výživy nad parenterální. Některé oblasti týkající se nutriční intervence u pacientů s akutní pankreatidou však nedisponují dostatkem dat a informací. Jednou z těchto oblastí je otázka per os příjmu pankreatické diety, její načasování, bezpečnost a efektivita u pacientů s těžkou akutní pankreatidou. Z dosavadní literatury známe pouze minimum randomizovaných studií, které přímo srovnávají časně zahájený per os příjem pankreatické diety oproti enterální výživě. Právě nedostatek informací v tomto směru byl východiskem pro náš výzkum.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 PANKREAS

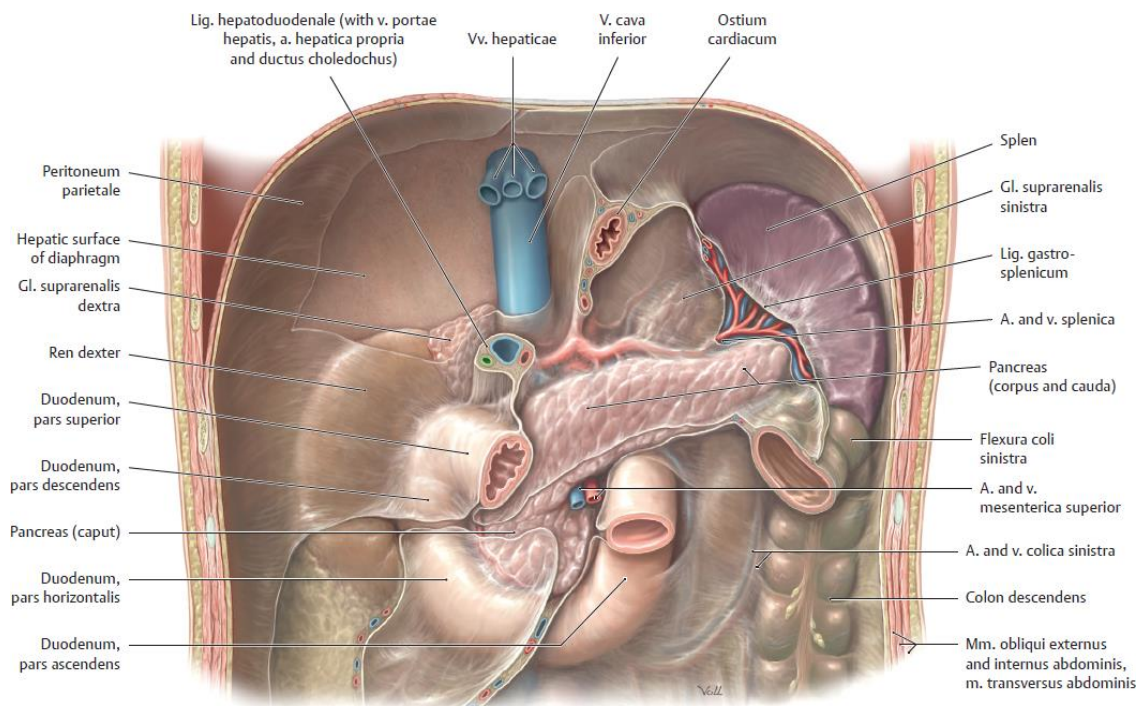
2.1.1 HISTORIE PANKREATU

Vlastní orgán pankreas byl pravděpodobně poprvé popsán již řeckým anatomem a chirurgem Herophilem kolem r. 300 př.n.l., od jeho objevení až do první poloviny devatenáctého století se jednalo o orgán obestřený tajemstvím, nebylo známé žádné onemocnění, jehož symptomatika by se dala přisoudit onemocnění slinivky, stejně tak nebyla známá ani fyziologie tohoto orgánu. Tento názor panoval až do 17. století n.l., kdy J.G.Wirsüng poprvé popsal hlavní pankreatický vývod, předpokládal, že se jedná o jakýsi lymfatický orgán. Ve druhé polovině 19. století pak došlo k odhalení fyziologie pankreatu, mastná stolice byla jednoznačně stanovena jako symptom poškození slinivky a u takovýchto pacientů se pak objevovaly i první pokusy o léčbu substitucí pankreatických enzymů pomocí rozemletých telecích slinivek. V r. 1889 byl pak prokázán i vztah diabetu mellitu a pankreatu (popsáno Minkowským u psů, kterým provedl pankreatektomii), v r. 1920 pak F.Banting poprvé izoloval inzulin z betabuněk pankreatu. Do současné doby pak došlo k objevení jak dalších pankreatických substancí, tak probíhá výzkum i v oblasti pankreatické chirurgie (4).

2.1.2 ANATOMIE PANKREATU

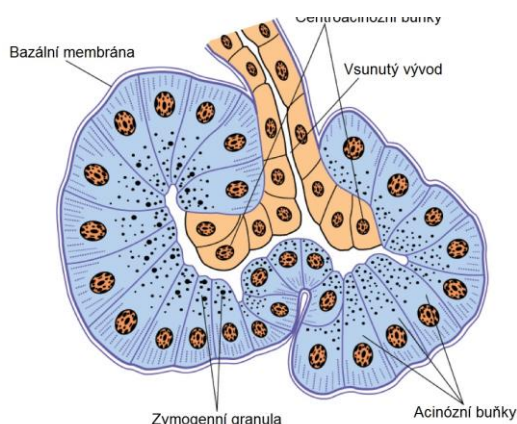
Slinivka břišní je uložena v retroperitoneu. Probíhá napříč celou dutinou břišní pod brániční klenbou a játry, před aortou a dolní dutou žilou, za žaludkem a omentem, nad příčným tračníkem a mezi dvanáctníkem zprava a slezinou zleva. Je uložen za pobřišnicí (peritoneum), proto se označuje jako orgán retroperitoneální.

Obrázek 1: Uložení pankreatu v dutině břišní

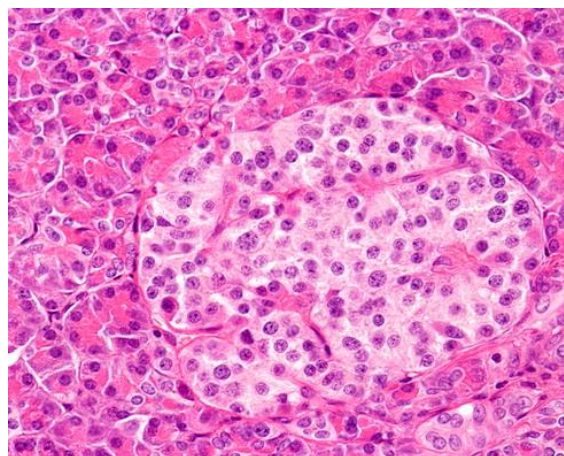


Pankreas je tvořen ze dvou částí: Exokrinní a endokrinní. Exokrinní část se sestává z acinů a systému pankreatických vývodů. Acinární buňky tvoří zhruba 75-90% objemu vlastní žlázy, produkují pankreatické enzymy, které se dostávají exokrinní sekrecí do pankreatických vývodů. Definitivní „sběrač“ pankreatických vývodů se děje skrze ductus Würsungi a ductus Santorini. Hlavní vyústění je do duodena v papila Vateri major, někteří jedinci mají i papila Vateri minor.

Obrázek 3: Pankreatický acinus



Obrázek 2: Langerhansův ostrůvek



Endokrinní část pankreatu tvoří Langerhansovy ostrůvky. Celkově se podílejí asi na 2% objemu slinivky břišní. Průměr ostrůvků je kolem 100-200 μ m, jsou vždy tvořeny řádově stovkami buněk a jsou obklopeny acinami exokrinní části pankreatu. Ostrůvky obsahují 4 typy buněk: alfa buňky, beta buňky, delta buňky a PP buňky (5).

2.1.3 FUNKCE PANKREATU

Úkolem exokrinní části slinivky je produkce pankreatických enzymů do vývodů a následně do střeva. Denně se vytvoří až 2 litry alkalické šťávy (pH 8 – 8,5) tvořené z vody, elektrolytů, trávicích enzymů a dalších látek.

V serózních buňkách acinů dochází k filtraci krevní plazmy, kam jsou navíc secernovány trávicí enzymy a následně uvolňovány exocytózou do lumen acinů a vývodů. Podle funkce se trávicí enzymy dělí na proteolytické (trypsin, chymotrypsin, karboxypeptidáza), lipolytické (lipáza, fosfolipáza, cholesterolesteráza), amylolytické (α -amyláza), nukleolytické (ribonukleáza, deoxyribonukleáza). Všechny enzymy jsou secernovány do pankreatických vývodů v podobě neaktivních forem. Prvním krokem k aktivaci je proměna trypsinogenu na aktivní enzym trypsin v tenkém střevě pomocí enterokinázy. Trypsin následně aktivuje ostatní proteolytické enzymy včetně doposud neaktivovaného trypsinogenu a také prokolipázu a profosfolipázu. Aby nedošlo k aktivaci trypsinu uvnitř pankreatické tkáně, je buňkami pankreatických vývodů produkován inhibitor trypsinu a tím je tedy zabráněno i v aktivování ostatních enzymů.

V buňkách *pankreatických vývodů* jsou pak vytvářeny látky, které budou tvořit prostředí pro správnou funkci trávicích enzymů. Jedná se hlavně o bikarbonátové ionty a vodu. Alkalita pankreatické šťávy neutralizuje kyselý chymus přicházející ze žaludku a inaktivuje pepsin.

Regulace sekrece je realizována na úrovni nervové i humorální. Při fyziologickém příjmu potravy začíná stimulace fází *Cefalickou*, která začíná podrážděním chuťových pohárků a taktilních receptorů v ústech. Z mozku jsou pak pomocí parasymptiku (n.vagus) přímo stimulovány buňky acinů. N.vagus také nepřímo stimuluje sekreci gastrinu z antra žaludku a VIP z tenkého střeva. Podstatou *gastrické fáze* je hlavně působení gastrinu, který jednak přímo stimuluje buňky acinů, ale také zvyšuje produkci žaludečních kyselin a vede i ke zvýšené produkci sekretinu. Následuje *intestinální fáze*, kdy kyselý žaludeční obsah putuje do duodena, kde dochází ke dráždění mechanických, chemických a osmotických receptorů, následně je zde produkován cholecystokinin, který v acinech zvyšuje sekreci enzymů a sekretin, který zvyšuje produkci bikarbonátu ve vývodech. (kyselost a distenze střeva stimulují produkci vody a bikarbonátu, přítomnost lipidů – dlouhých řetězců mastných kyselin, proteinů, vápník a hořčik stimulují produkci enzymů). Právě intestinální fáze je považována za nejdůležitější a nejvíce ovlivňuje celkové množství vyprodukované šťávy. Tlumení sekrece je pak realizováno pomocí somatostatinu, který přímo tlumí pankreatickou tkáň, ale i snižuje produkci sekretinu, cholecystokinin, gastrinu a VIP. Intenzita a délka trvání stimulace je pak závislá na množství a složení stravy (6).

Endokrinní část pankreatu je tvořena Langerhansovými ostrůvky, které se sestávají ze 4 typů buněk. Alfa buňky se vyskytují spíše na periferii, tvoří cca 20-25% ostrůvků. Produkují glukagon jehož působení je hyperglykemizující (podporuje glykogenolýzu a glukoneogenezi v játrech, stimuluje lipolýzu v tukové tkáni). Beta buňky bývají centrálně uložené, tvoří cca 60-70% ostrůvků. Produkují hlavně inzulín, který působí hypoglykemicky. Je uskladněn v zásobních granulích beta buňek a jeho sekrece má dvoufázový charakter – v první fázi se uvolňuje rychle velké množství inzulínu ze zásob, druhá fáze je pomalejší, dochází k novotvorbě inzulínu. Inzulín stimuluje syntézu glykogenu, oslabuje glukoneogenezi, podporuje syntézu volných mastných kyselin i proteinů, má antiapoptotické účinky (působí tedy jako anabolický hormon). Delta buňky se vyskytují nepravidelně, tvoří asi 5-10% ostrůvků. Produkují somatostatin, který je produkován i hypotalamu a zde se podílí na fungování osy hypotalamus-hypofýza ve smyslu tlumení produkce růstového hormonu. Dále např. tlumí sekreci inzulínu. Pankreatický somatostatin má zatím ne zcela jasnou funkci. PP buňky jsou vzácně se vyskytující, tvoří pankreatický polypeptid jehož funkce je nejasná, předpokládá se, že by se mohl podílet na řízení exokrinní části pankreatu (7).

2.1.4 PROJEVY DYSFUNKCE PANKREATU

Poruchy funkce pankreatu lze rozdělit jednak dle postižené části (exokrinní versus endokrinní) a dále dle produkce jednotlivých působků (hypersekrece versus nedostatečná sekrece). Nejčastěji se setkáváme s nedostatečnou sekrecí exokrinní části pankreatu. Mezi typické projevy patří steatorea (mastná stolice), průjmy, flatulence a váhový úbytek. Dysfunkce endokrinní části pankreatu je nejčastěji spojena s diabetem mellitem – tedy nedostatečná sekrece inzulínu z beta buněk (potažmo inzulínová rezistence v perif. tkáních) s následnou hyperglykemií (8). Stran nadprodukce se vzácně setkáme s neuroendokrinními nádory pankreatu z nichž nejčastější bývá gastrinom (manifestace např. jako Zollinger-Ellisonův syndrom s četnými ulceracemi v oblasti žaludku a duodena) a inzulinom (záchvatovitá produkce inzulínu s hypoglykemií, typická je Whippleova trias – hypoglykémie nalačno, ústup potíží po aplikaci glukózy, glykémie pod 2,8mmol/l), méně často pak somatostatinom či glukagonom. Zvláštní kapitolu by mohly tvořit solidní nádory pankreatu (nejčastěji adenokarcinomy), které se nezdá manifestují obstrukcí žlučových cest a ikterem (9).

2.2 AKUTNÍ PANKREATITIDA

Akutní pankreatitida je jedno z nejčastějších onemocnění trávicího traktu. Jedná se v zásadě o proces autodigestce pankreatu na podkladě široké škály etiologických faktorů, který se může vyskytovat v různé závažnosti (10). Diagnózu stanovíme na základě přítomnosti přítomnosti nejméně dvou z následujících faktorů: 1) bolesti břicha, které jsou v souvislosti s chorobou, 2) elevace sérové amylázy nebo lipázy nejméně na trojnásobek horní hranice normy pro danou laboratoř, 3) charakteristické známky pankreatitidy na zobrazovacích metodách (USG, CT, MR) (11)

2.2.1 INCIDENCE

Incidence akutní pankreatitidy v posledních letech trvale narůstá. V r. 2009 byl počet hospitalizovaných pacientů ve spojených státech přibližně 275 000, což je více než dvojnásobek počtu z r. 1988 (12). Dle současných dat se incidence liší od 5 do 73 případů / 100 000 obyvatel (11).

2.2.2 ETIOLOGIE

Mezi nejčastější vyvolávající příčiny tohoto onemocnění řadíme **biliární faktory**. Jedná se především o žlučové kameny, které po pasáži žlučovými cestami způsobují obstrukci Vaterské papily, pankreatického vývodu nebo obojího. Dochází zde ke zvýšení tlaku a následně k překonání obranných mechanismů, které mají za úkol zabránit autodigestci žlázy (13).

Jako druhý nejčastější faktor bývá označován **alkohol**, který způsobuje zhruba 30% pankreatitid. Je prokázáno, že pravidelná konzumace více než cca 50g alkoholu/den je spojena s vyšším rizikem jak akutní, tak chronické pankreatitidy (14). Mechanismů, jakými vzniká poškození pankreatu je zřejmě několik. Roli může hrát alkoholem indukovaný zvýšený tonus Oddiho svěrače, který způsobuje reflux žluči do vývodů slinivky, dále přímé poškození buněk pankreatu alkoholem, zvýšená citlivost acinárních buněk na cholecystokinin a předčasná aktivace trávicích enzymů nebo alkoholem indukovaná nadprodukce enzymů, které stagují v pankreatických vývodech a předčasně se aktivují (15).

Jako třetí nejčastější příčina akutní pankreatitidy bývá uváděn stav **po ERCP vyšetření**. Asymptomatická elevace amylázy u pacientů po ERCP je poměrně častá, ataka akutní pankreatitidy pak vzniká zhruba u 3 – 5%. Více než 95% případů obvykle probíhá jako lehká forma, do 5% pak jako těžká akutní pankreatitida (16). Ke stanovení diagnózy je zapotřebí více než trojnásobná elevace amylázy (nebo lipázy) během 24 hodin po výkonu, známky akutní pankreatitidy při použití zobrazovacích metod, bolest nemusí být přítomna (17).

Dalším relativně častým faktorem, který je odpovědný zhruba za vznik akutní pankreatitidy je **hypertriglyceridémie**. Příčin získané vysoké hladiny tuků v krvi je celá řada – např. obezita, diabetes mellitus, alkoholismus, genetické faktory, atd. Hladina triglyceridů

vyšší než 11,3mmol/l je asociována s vysokým rizikem vzniku akutní pankreatitidy, nicméně i pacienti se střední elevací triacylglycerolů jsou ve zvýšeném riziku (18).

Hyperkalcémie jakékoliv etiologie bývá považována za nepříliš častou příčinu akutní pankreatitidy. Mechanismů vyvolávajících zánětlivou reakci je několik – zvýšená hladina vápníku v pankreatickém sekretu snáze aktivuje trypsinogen na trypsin, aktivace pankreatických enzymů může též probíhat zvýšenou aktivitou lyzozomálního systému a hydroláz, roli může hrát i srážení vápníku a tvorba proteinových zátek uvnitř pankreatických vývodů (19).

Také **genetické mutace** hrají důležitou roli v rozvoji pankreatitidy. Ovlivňují vnímavost pankreatické tkáně k poškození, stupeň rozvoje zánětu a tím i závažnost stavu, ale i to, v jaké míře se bude tvořit vazivová tkáň a zda vznikne chronická pankreatitida. Dá se říci, že existují 4 zásadní genetické změny, které mají vliv na rozvoj a průběh onemocnění. Jsou jimi mutace v genu pro kationický trypsinogen (PRSS), mutace v genu pro inhibitor tripsynu (SPINK1), změna v genu pro cystickou fibrózu (CFTR) a polymorfismus genů, které řídí produkci prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů (zejména o IL-1, IL-6, IL-10 a TNF α) (20).

Léky vyvolaná pankreatitida patří mezi vzácnější příčiny. Většina případů má formu lehké akutní pankreatitidy. Diagnostika je založena na vyloučení častěji se vyskytujících příčin akutní pankreatitidy, pečlivé anamnéze a důkladném rozboru užívané medikace. Pokud při vysazení podezřelého léku ustoupí projevy pankreatitidy, je suspekce na lékovou etiologii. Definitivní potvrzení bývá až při opětovném nasazení rizikového léku, který způsobí rekurenci pankreatitidy (21). Mechanismus, jakým léky způsobují poškození žlázy a vznik zánětu není jednoznačně určený, předpokládají se různé způsoby – obstrukce pankreatických vývodů, cytotoxické poškození přímo lékem nebo jeho metabolity, hypersenzitivní reakce. Mezi léky, které mohou vyvolat akutní pankreatitidu patří např. ACEI, statiny, diuretika, antibiotika, antiretrovirové přípravky, cytostatika a mnoho dalších (celý seznam viz příloha).

Mezi další vyvolávající činitele lze zařadit i **infekce**. Existuje celá řada infekcí, které jsou dávány do souvislosti s akutní pankreatitidou. Patří mezi ně například viry (příušnice, hepatitida B, cytomegalovirus, EB virus, varicella-zoster, herpes simplex), bakterie (legionelly, salmonely, mykoplazmata, mykobakterie), houby (aspergilus) ale i parazité (škrkavky, axoplazmy). HIV infekce může být také asociována se vznikem akutní pankreatitidy. Může se jednat o projev základního onemocnění, oportunitních infekcí nebo jako reakce na podávané léky (22).

Pankreas divisum je nejčastější vrozenou anatomickou odchylkou pankreatu. Za normálních okolností se u lidského embrya nachází dva samostatné pankreatické vývody, které během vývoje splynou do jednoho hlavního pankreatického vývodu. Takto probíhá vývoj přibližně u 90% embryí, u zbylých 10% však ventrální a dorzální vývod zůstávají oddělené a každý z vývodů ústí do duodena samostatně, dorzální vývod do papily minor a

ventrální do papily major. Asi u 1% z těchto jedinců se během života objeví komplikace v podobě akutní pankreatitidy.

Tupé trauma či penetrující poranění může v ojedinělých případech také vést ke vzniku akutní pankreatitidy. Poškození žlázy v takovýchto případech může být různého rozsahu a většinou se objevuje v místě kontaktu slinivky a páteře. Následné hojení pak může vést k jizvení vývodů, jejich obstrukci a ke vzniku chronické pankreatitidy.

Kouření bývá také považováno za rizikový faktor pro vznik akutní či chronické pankreatitidy, ačkoliv není přesně jasné, jakým mechanismem se tak děje (23).

Cévní uzávěr s následnou ischemií slinivky a vznikem pankreatitidy nepatří mezi časté příčiny vzniku tohoto onemocnění. Spíše se jedná o ojedinělé případy popsané např. při SLE, tromboembolické příhodě, perioperační hypotenze nebo u hemoragického šoku.

Jako **idiopatickou** akutní pankreatitidu pak označujeme stav, kdy byly anamnesticky, laboratorně, popř. zobrazovacími metodami vyloučeny jiné možné příčiny.

2.2.3 DIAGNOSTIKA

Diagnózu akutní pankreatitidy stanovujeme na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření s dominující bolestí břicha, laboratorního nálezu s nejméně trojnásobným zvýšením sérové amylázy a výsledků zobrazovacích metod.

V **anamnéze** je hlavním příznakem bolest břicha, která většinou bývá lokalizována do středního epigastria, ale stejně tak může pacient popisovat bolestivost v pravém horním břišním kvadrantu, difuzní bolest či méně častěji v levé části břicha. Bolesti při pankreatidě biliární etiologie mohou být předcházeny žlučnickovou kolikou po požití většího množství jídla, u etylické etiologie většinou předchází abusus alkoholu 1 – 3 dny před nástupem bolestí. Bolest bývá trvalého charakteru, různé intenzity, trvající několik dní, charakteristickým rysem pak může být i pruhovité vystřelování bolestí do zad nebo v literatuře popisovaná úlevová poloha v předklonu či na břiše. Bezbolestná forma akutní pankreatitidy je méně obvyklá. Dále jsou časté doprovodné příznaky nevolnost a zvracení, těžké formy probíhají pod obrazem šokového stavu nebo náhlé příhody břišní.

V rámci **fyzikálního vyšetření** je nález velmi variabilní a odvisí od tíže ataky akutní pankreatitidy. Jako systémové projevy můžeme najít tachykardii, hypotenzi, zvýšenou tělesnou teplotu nebo tachypnoi s mělkým dýcháním, které je způsobeno drážděním bránice zánětlivým infiltrátem. Lokální nález na břiše může být od pouze lehce palpačně citlivého epigastria po obraz náhlé příhody břišní s podfouklým břichem a peritoneálním drážděním. Velmi vzácným příznakem vyskytujícím se asi u 1% případů bývají ekchymózy, označované jako Grey Turnerovo znamení, které se manifestuje jako nafialovělé skvrny v oblasti třísel a hypogastria nebo Cullenovo znamení s podobným vzhledem, avšak v oblasti kolem pupku. Dalším, na pohled patrným projevem, může být ikterus při biliární etiologii pankreatitidy. Dále je pak samozřejmě možné objevit příznaky, které souvisí s komplikacemi pankreatitidy, např. palpovatelnou rezistenci v epigastriu při tvorbě velké pseudocysty, nebo projevy dalších

klinických jednotek, které pankreatitidu vyvolaly, např. hepatomegalie u chronického stylismu nebo xantomata u dyslipidémie.

Mezi další faktory, které nám pomáhají stanovit diagnózu a patří ke klíčovým ukazatelům, patří **laboratorní vyšetření**. Základním nabíraným enzymem je sérová amyláza. K elevaci dochází již po 6 – 12 hodinách od poškození pankreatických exokrinních buněk a stejně rychle pak dochází k normalizaci. Je třeba zmínit, že amyláza nepatří mezi markery, které jsou 100% specifické pro pankreatitidu a její zvýšení můžeme nalézt i řady dalších chorob. Sérová lipáza je marker poškození pankreatu s vysokou specifitou (pohybuje se mezi 85 – 100%), má časnější nástup a její elevace přetrvává déle, ale její stanovení je finančně nákladnější.

Mezi **zobrazovací metody**, které jsou používány v diagnostice akutní pankreatitidy patří hlavně sonografické vyšetření, CT a MR břicha. Sonografie by měla být provedena u všech pacientů s podezřením na akutní pankreatitidu. Kontrastní CT nebo MR by měly být rezervovány pro případy těžké akutní pankreatitidy nebo pokud se při hospitalizaci i přes zavedenou léčbu nelepší klinický stav a laboratorní parametry. Vyšetření by mělo být provedeno s odstupem 48 – 72 hodin od přijetí pacienta do nemocnice (okamžitě v případě podezření na náhlou příhodu břicha) (24).

2.2.4 SKÓROVÁNÍ

Akutní pankreatitidu můžeme dělit na lehkou (splňující základní kritéria a bez orgánové dysfunkce, systémových či lokálních komplikací), středně těžkou (přechodně přítomny lokální či systémové komplikace, orgánové poškození s reparací do 48 hodin) a těžkou (s lokálními či systémovými komplikacemi a orgánovou dysfunkcí trvající déle než 48 hodin) (25). Dále je rutinně používáno Ranson skóre (Tabulka 1 a 2), které se stanovuje při přijetí a 48 hodin po přijetí. Na základě řady parametrů můžeme odhadnout závažnost stavu, jako těžkou pankreatitidu považujeme Ranson skóre větší než 3 body (Tabulka 3).

Tabulka 1: Ranson score pro akutní pankreatitidu nebiliární etiologie

Kritéria	Body
Při přijetí	
Věk nad 55 let	1
Leukocytóza více než $16 \cdot 10^9 / l$	1
Glykémie více než 10 mmol / l	1
AST více než 250 IU / l (4,18 ukat/l)	1
LDH více než 350 IU / l (5,85 ukat/l)	1
48 hodin po přijetí	
Sérové kalcium pod 2 mmol / l	1
Pokles hematokrytu o více než 10 %	1
Arteriální saturace O ₂ pod 60 mm Hg (8,0 kPa)	1
Vzestup urey o více než 1,8 mmol / l i přes i.v. podání tekutin	1
Base Excess více než - 4 mmol / l	1
Vypočtená sekvestrace tekutin více než 6 l	1

Tabulka 2: Ranson score pro akutní pankreatitidu biliární etiologie

Kritéria	Body
Při přijetí	
Věk nad 70 let	1
Leukocytóza více než $18 \cdot 10^9 / l$	1
Glykémie více než 12,2 mmol / l	1
AST více než 250 IU / l (4,18 ukat/l)	1
LDH více než 400 IU / l (6,68 ukat/l)	1
48 hodin po přijetí	
Sérové kalcium pod 2 mmol / l	1
Pokles hematokrytu o více než 10 %	1
Arteriální saturace O ₂ pod 60 mm Hg	1
Vzestup urey o více než 1,8 mmol / l i přes i.v. podání tekutin	1
Base Excess více než - 5 mmol / l	1
Vypočtená sekvestrace tekutin více než 4 l	1

Tabulka 3: Ranson score - hodnocení

Závažnost pankreatitidy	
Skóre < 3	Nepravděpodobná těžká pankreatitida
Skóre ≥ 3	Pravděpodobná těžká pankreatitida
Mortalita	
Skóre 0 – 2	2 %
Skóre 3 – 4	15 %
Skóre 5 – 6	40 %
Skóre 7 – 8	100 %

Obecným skórovacím systémem pro závažné stavy jakékoliv etiologie je rozsáhlé APACHE II skóre (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), jako těžká akutní pankreatitida je brána hodnota 8 a více bodů.

Tabulka 4: APACHE II score

Parametr	Nad fyziologickou normou				Fyziologická mez	Pod fyziologickou formou				Body
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4	
Tělesná teplota - rektum (°C)	≥ 41,0°C	40,9 - 39		38,9 - 38,5	38,4 - 36	35,9 - 34	33,9 - 32	31,9 - 30	≤ 29,9	
Krevní tlak (mm Hg)	≥ 160	159 - 130	129 - 110		109 - 70		69 - 50		≤ 49	
Srdeční frekvence	≥ 180	179 - 140	139 - 110		109 - 70		69 - 55	54 - 40	≤ 39	
Dechová frekvence	≥ 50	49 - 35		34 - 25	24 - 12	11 - 10	9 - 6		≤ 5	
Saturace O ₂ (mm Hg)					≥ 71	70 - 61		60 - 55	≤ 54	
pH arteriální krve	≥ 7,7	7,69 - 7,6		7,59 - 7,5	7,49 - 7,33		7,32 - 7,25	7,24 - 7,15	< 7,15	
bikarbonát ve venózní krvi	≥ 52	51,9 - 41		40,9 - 32	31,9 - 22		21,9 - 18	17,9 - 15	< 15	
Sérový Na (mmol/l)	≥ 180	179 - 160	159 - 155	154 - 150	149 - 130		129 - 120	119 - 111	≤ 110	
Sérový K (mmol/l)	≥ 7	6,9 - 6		5,9 - 5,5	5,4 - 3,5	3,4 - 3	2,9 - 2,5		< 2,5	
Sérový kreatinin (umol/l) - zdvojnásobit body u akutního renálního selhání	≥ 305	308 - 170	169 - 130		129 - 54		≤ 53			
Hematokyt (%)	≥ 60		59,9 - 50	49,9 - 46	45,9 - 30		29,9 - 20		< 20	
Leukocyty (počet/mm ³)	≥ 40		39,9 - 20	19,9 - 15	14,9 - 3		2,9 - 1		< 1	
Glasgow coma scale (15 - GCS)										

Tabulka 5: Glasgow coma scale

Úkony a odpovědi	Skóre
Otevření očí	
Spontánní otevření	4
Otevření očí při oslovení	3
Otevření očí při aplikaci bolestivého podnětu	2
Neotevře očí	1
Motorická reakce	
Vyhoví všem příkazům	6
Účelně reaguje na bolestivý podnět	5
Neúčelně reaguje na bolestivý podnět	4
Dekortikační reakce	3
Decerebrační reakce	2
Bez reakce	1
Verbální projev	
Orientace místem, osobou i časem	5
Komunikuje, může být zmatený	4
Odpovědi neadekvátními slovními výrazy	3
Nesrozumitelné zvuky	2
Žádná odpověď	1

K posouzení morfologických změn pankreatu a jeho okolí je možné použít Balthazar skóre a doprovodný CT severity index. Jedná se o skórovací systémy, které na základě kontrastního CT vyšetření břicha odhadují tíži stavu a možnou mortalitu. Jako těžká pankreatitida je považováno Balthazar skóre vyšší než stupeň C (celé skóre viz příloha).

Tabulka 6: Balthazar score

CT vyšetření	Body
Stupeň akutní pankreatitidy – nativní CT	
A – normální pankreas	0
B – fokální nebo difúzní zvětšení pankreatu	1
C – nehomogenní pankreas či peripankreatický zánět	2
D – zvětšený pankreas s kolekcí tekutiny v předním pararenálním prostoru	3
E – kolekce tekutiny alespoň ve dvou kompartmentech	4
Stupeň pankreatické nekrózy – CT s kontrastem	
Nekróza 0 %	0
Nekróza 30 % a méně	2
Nekróza 30 – 50 %	4
Nekróza nad 50 %	6

Tabulka 7: CT severity index

CT Severity index	Mortalita	Komplikace
0 – 1	0 %	0 %
2 – 3	3 %	8 %
4 – 6	6 %	35 %
7 – 10	17 %	92 %

Ke stanovení závažnosti lze též využít PANC3 skóre. Jedná se o jednoduché skóre (HTK nad 44%, BMI nad 30kg/m², přítomnost pleurálních výpotků na RTG plic) stanovované při přijetí, cílem je stratifikace rizikovosti pacienta (26).

2.2.5 LÉČBA

Léčba akutní pankreatitidy, jako u všech, nejen interních chorob, by měla být komplexní. Její intenzita a rozsah se pak odvíjí od klinického stavu pacienta, laboratorních nálezů a tíže pankreatitidy.

Volumoterapie patří mezi základní léčebné postupy. Cílem je udržení intravaskulárního volumu, zabránění sekvestraci tekutin, která doprovází těžší formy pankreatitidy a zlepšení oxygenace periferních tkání. V úvodu je doporučována agresivní hydratace krystaloidy 250 – 500ml/h, v případě nutnosti lze podat bolus tekutin. Hydratace má největší prospěch v prvních 12 – 24 hodinách od přijetí. Dle většiny prací je preferovaný Ringer Laktát. Jako monitoraci efektivity hydrátování využíváme základní parametry hemodynamiky a tkáňové perfuze současně s diurézou, která by měla být alespoň 0,5ml/kg/h (27, 28).

U akutní pankreatitidy je dále velmi častým příznakem dyskomfort či **bolest** v abdominální oblasti, která nezřídka dosahuje velké intenzity. Bolest podporuje stresovou reakci organismu, zvyšuje metabolické nároky a je spojena s horší rekonvalescencí pacienta. Ve většině studií i v praxi jsou využívány petidin, pentazocin nebo buprenorfin, který má dostatečný analgetický efekt a zároveň nezvyšuje tonus Oddiho svěrače (29). Užití morfinu, který naopak tonus Oddiho svěrače zvyšuje, je diskutabilní, nejsou k dispozici žádné randomizované studie, které by prokázaly, že jeho užití zhoršuje průběh akutní pankreatitidy. U velmi intenzivní bolesti je pak na zvážení zavedení epidurálního katetru s kombinací lokálního anestetika a opiátu (např. bupivakain + fentanyl), kdy dochází k přímému přerušení vedení nociceptivních podnětů aferentními vlákny do mozku. Souhrnně tedy neexistuje jednoznačný důkaz stran superiority některého z analgetik, je však jisté, že určitý druh analgezie dle aktuálního stavu by měl v prvních 24 hodinách dostat každý pacient (30).

Probiotika jsou dle definice WHO živé mikroorganismy, které při podání v přiměřeném množství poskytují zdravotní přínos svému hostiteli. Lactobacillus a bifidobakterie jsou nejčastěji používaná probiotika. Předpokládaným účinkem je posílení rovnováhy střevních mikroorganismů. **Prebiotika** jsou nestravitelné složky potravin, které podporují růst nebo aktivitu střevních mikroorganismů. Zpravidla se jedná o oligosacharidy, které se v tlustém střevě stávají substrátem pro bifidobakterie. Mezi přirozená prebiotika patří např. inulin, mezi syntetická pak laktulóza. **Symbiotika** jsou pak kombinací probiotik a prebiotik. Do použití zmiňovaných přípravků u akutní pankreatitidy byly vkládány velké naděje, kdy očekávaným přínosem mělo být snížení komplikací a zlepšení klinického výsledku pacientů. Během let probíhalo několik studií, které porovnávaly pacienty s probiotiky a s placebem. Tyto práce měli celou řadu limitací a povětšinou nevyšly významné rozdíly mezi skupinami ve výskytu komplikací či délkou hospitalizace (31). Definitivní rozuzlení problému pak přinesla nizozemská studie na velkém počtu pacientů, kde bylo prokázáno zvýšení mortality a komplikací u pacientů užívajících probiotika (32). Podávání pro-, pre- či symbiotik tedy nepatří mezi doporučené postupy.

Profylaktické podávání *antibiotik* je taktéž velmi diskutovanou problematikou již od 70. let. Při užití antibiotik s dobrou penetrací do tkáně slinivky se předpokládalo snížení infekčních komplikací u pacientů s nekrózou prokázanou na CT. Existuje celá řada studií, které se zabývaly právě tímto tématem. Ve většině z nich však vyšlo, že podávání antibiotik nesnižuje výskyt infikovaných nekróz ani mortalitu (33). Dle současných guidelines tedy není doporučeno profylaktické podávání antibiotik (34).

ERCP vyšetření patří mezi léčebné metody užívané u biliární pankreatitidy, kdy je zapotřebí uvolnit obtulované žlučové cesty např. implantováním stentu či papilosfinkterotomií. Akutní ERCP (do 24 - 48 hod. od přijetí) je indikováno v případech jasně prokázané biliární pankreatitidy s obstrukcí žlučových cest a s přítomnou cholangitidou. U nestabilních pacientů neschopných podstoupit ERCP vyšetření, je indikováno provedení perkutánní transhepatické drenáže (11).

Chirurgická intervence patří mezi léčebné postupy u akutní pankreatitidy pouze ve výjimečných případech jako je např. střevní infarkt nebo perforace střeva, krvácení do utiny břišní či abdominální kompartment syndrom. Pouze samotná přítomnost pankreatických nekróz není indikací k chirurgickému zásahu.

2.3 VÝŽIVA U AKUTNÍ PANKREATITIDY

2.3.1 ZAHÁJENÍ NUTRIČNÍ PODPORY

U lehké akutní pankreatitidy se jeví jako bezpečné časné zahájení per os příjmu i když přesné načasování není jednoznačně stanoveno. Ve většině případů je doporučováno perorální příjem zahájit mezi třetím a sedmým dnem hospitalizace po odeznění abdominální symptomatiky v podobě bolestí, nauzey či zvracení (35). Nebyl však prokázán zvýšený výskyt komplikací, mortality či délky hospitalizace ani při okamžitém zahájení perorálního příjmu ihned po přijetí do nemocnice u pacientů, u nichž byly příznaky akutní pankreatitidy po dobu kratší než 48 hodin (36). U těžké akutní pankreatitidy, kde je od počátku onemocnění předpoklad dlouhodobější neschopnosti dostatečného perorálního příjmu, je doporučeno zahájení nutriční podpory během prvních 48 – 72 hodin (37).

2.3.2 VOLBA DRUHU VÝŽIVY

V případě lehké akutní pankreatitidy je bezpečný a preferovaný perorální příjem pankreatické diety. Zatímco dříve byla upřednostňována jako začátek rozjídání pouze tekutá strava a až následně klasická nízkotučná strava, nyní je prokázáno, že i pokud zahájíme per os příjem nízkotučnou dietou, jedná se o bezpečný postup, který je navíc spojen s kratší dobou hospitalizace (38). U těžké akutní pankreatitidy je parenterální výživa indikována pouze v případě, že nelze podávat výživu do střeva (např. z důvodu ileu), celkově je nákladnější a v porovnání s enterální výživou je spojena s delší dobou hospitalizace a větším množstvím infekčních komplikací (39). Enterální výživa je tedy v současné době parenterální nadřazena, je spojena s menším množstvím komplikací, nižší mortalitou i kratší dobou hospitalizace (40).

2.3.3 SLOŽENÍ ENTERÁLNÍ VÝŽIVY

Rozeznáváme 3 základní typy enterálních formulí – elementální, které obsahují aminokyseliny, jednoduché cukry a mastné kyseliny. Semielementální formule, které již vyžadují určitý stupeň enzymatického štěpení. Obsahují peptidy s různou délkou řetězců, jednoduché cukry, polymery glukózy a středně dlouhé řetězce triglyceridů. A nakonec polymerní formule s obsahem neštěpených proteinů, složitých cukrů a dlouhých řetězců triglyceridů. Při srovnávání elementálních a semielementálních přípravků oproti polymerním druhům nebyl nalezen signifikantní rozdíl v toleranci výživy, délce hospitalizace a výskytu komplikací, polymerní formule jsou proto první volbou při zahajování enterální výživy (41).

2.3.4 CESTA PODÁVÁNÍ ENTERÁLNÍ VÝŽIVY

Zpočátku byla upřednostňována nasojejunální sonda, která obchází duodenum. Bylo potvrzeno, že zatažení sondy 20cm za Treitzovo ligamentum nemá vliv na zvýšení pankreatické sekrece (42). Následně bylo prokázáno, že podávání výživy do nasogastrické sondy je u těžké akutní pankreatitidy bezpečné a dobře tolerované. Právě pro jednoduchost zavádění nasogastrické sondy je tato nyní v našich končinách pravděpodobně více užívaná.

Pokud pacient netoleruje podávání výživy do žaludku, je nutné ověřit, zda v distální části žaludku není překážka, v případě, že ano, měl by být proveden pokus o zavedení nasojejunální sondy.

2.3.5 ENTERÁLNÍ VÝŽIVA – DÉLKA PODÁVÁNÍ

V současné době není na toto téma příliš mnoho dat a prozatím neexistuje jednoznačná odpověď. Většinou přistupujeme k postupnému rozjídání při vymizení bolestí břicha, nevolností a návratu chuti k jídlu, někdy je brána v potaz i hladina amylázy. U lehké akutní pankreatitidy je podávána enterální výživa spíše výjimečně, k obnovení per os příjmu dochází většinou ještě před dimisí. Rozjídání je zahajováno přímo nízkotučnou pankreatickou dietou a ukazuje se jako bezpečné (43). U těžké akutní pankreatitidy nemáme k dispozici data, která by jednoznačně určovala, kdy začít s per os příjmem. Dle našich zkušeností bývá enterální výživa ponechávána řádově několik týdnů.

2.4 SEKUNDÁRNÍ DIABETES MELLITUS

2.4.1 OBECNÝ ÚVOD, ETIOLOGIE

Sekundární diabetes mellitus je onemocnění, které se manifestuje stejným klinickým obrazem jako primární typy diabetu (ať již DM2, DM1 nebo jiné dědičné formy diabetu jako např. LADA či MODY), tj. poruchou metabolismu glukózy a hyperglykemií. Na rozdíl od primárních forem diabetu bývá sekundární diabetes spojen s určitým identifikovatelným vyvolávajícím faktorem. Dle WHO se jedná o diabetes, který je zařazován do 3. Skupiny podtypů diabetu. Spektrum tíže sekundárního diabetu je značně variabilní - od forem, které bychom mohli přirovnat k porušené glukózové toleranci, a které nevyžadují specifickou léčbu, až po velmi labilní formy, u kterých je zapotřebí si uvědomit, že zde může docházet i k porušení sekrece ostatních pankreatických hormonů jako např. glukagon a pacienti se pak stávají extrémně citlivými k působení inzulínu. Stejně tak variabilní je i spektrum příčin sekundárního diabetu. Prevalence sekundárního diabetu bývá již léta uváděna kolem 1-2% ze všech typů diabetu, nicméně toto číslo se zdá být podhodnoceno, jak dokazují některé epidemiologické práce, ve kterých je výskyt až kolem 9% (44).

Etiologické faktory, které mohou vyvolat sekundární diabetes jsou uvedeny v tabulce níže. (Tabulka 8)

Tabulka 8: Některé vybrané příčiny sekundárního diabetu

Genetické defekty ovlivňující působení inz.	Nemoci exokrinní části pankreatu
Typ A inzulínové rezistence	Pankreatitida
Leprechaunismus	Traumata nebo stavy po operaci slinivky
Rabson – Mendenhallův syndrom	Nádory
Lipoatrofický diabetes mellitus	Cystická fibróza
Ataxia teleangiectasia	Hemochromatóza
Léky a toxické látky	Endokrinopatie
Glukokortikoidy	Akromegalie
Tyreoidální hormony	Cushingův syndrom
β – adrenergní agonisté	Glukagonom
Thiazidová diuretika	Feochromocytom
Interferon γ	Hyperthyreóza
Kyselina nikotinová	Somatostatinom
Pentamidin	Aldosteronom
Infekce	Vzácné formy imun. podmíněného diabetu
Rubeola kongenitálně	Stiff-manův syndrom
Cytomegalovirus	Protilátky proti inzulínovým receptorům
Další genetické syndromy, které se mohou sdružovat s diabetem	
Downův syndrom	Huntingtonova chorea
Klinefelterův syndrom	Laurence-Moon-Biedl syndrom
Turnerův syndrom	Myotonická dystrofie
Wolframův syndrom	Porfyrie
Friedreichova ataxie	Prader-Williho syndrom

2.4.2 DIAGNOSTIKA SEKUNDÁRNÍHO DIABETU

Diagnostika se odvíjí od vyvolávající příčiny, nicméně platí stejná kritéria stran glykemií jako u primárních typů diabetu (tj. záchyt lačné glykémie $\geq 7,0$ mmol/l nebo záchyt glykémie $\geq 11,1$ mmol/l kdykoliv během dne nebo záchyt glykémie $\geq 11,1$ mmol/l ve 2. hodině oGTT) (45). Stav se může vyvíjet subklinicky pouze zvýšenými hodnotami glykémie, ale i prudkou manifestací s významnou hyperglykemií (či dokonce ketoacidózou) s typickými klinickými projevy.

2.4.3 AKUTNÍ PANKREATITIDA A SEKUNDÁRNÍ DIABETES

Epidemiologicky nejsou přesná čísla stran výskytu sekundárního diabetu po prodělané akutní pankreatitidě. Vyšší riziko je jistě po těžkých nekrotizujících pankreatitidách, po chirurgických intervencích na pankreatu a při přechodu akutní pankreatitidy do chronické formy. Zde probíhá dlouhodobě zánětlivý proces, který vyúsťuje ve fibrozu a ireverzibilnímu poškození exokrinní i endokrinní části pankreatu. Zda bude docházet k akutním relapsům chronické pankreatitidy či nikoliv pak závisí na řadě faktorů – např. pokračující konzumace alkoholu, nedodržování pankreatické diety a sklon k metabolickému syndromu, ale též genetické predispozice daného jedince (46, 47).

2.4.4 MOŽNOSTI LÉČBY PANKREATOGENNÍHO DIABETU

Zatím neexistují guidelines pro léčbu sekundárního diabetu. Zásady léčby jsou v zásadě stejné jako doporučení pro diabetes mellitus 2. typu. Mezi základní léky patří Metformin, který ale nemusí být vždy dobře tolerován pro jeho nežádoucí gastrointestinální účinky (nevolnosti, plynatost, průjemy, atd.). Sama pankreatická dysfunkce je schopna vyvolávat obdobný abdominální sykomfort a Metformin toto může jen prohlubovat. Léčba založená na působení inkretinů (tj. GLP-1 analoga a inhibitory DPP-4) se též považuje za ne zcela vhodnou. Obě skupiny léků jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku akutní pankreatitidy a stejně jako Metformin mají řadu nežádoucích gastrointestinálních účinků (pocití plnosti, nauzea, nechutenství, váhový úbytek) (48). Lékové skupiny derivátů sulfonylurey, glinidy nebo thiazolidiny se u sekundárního diabetu nevyužívají. Pro velkou část pacientů je tedy nezbytná inzulinoterapie, při které je volen režim i druh inzulinu dle stability glykemických profilů. U extrémně labilních forem sekundárního diabetu je indikována léčba inzulinovou pumpou.

3. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

1) Hlavním cílem studie je porovnání tolerance enterální vs. perorální pankreatické diety a vznik komplikací spojených s podáváním zvoleného druhu výživy jak časně během hospitalizace, tak v časovém horizontu 1 roku.

2) Vedlejším cílem studie je porovnat vliv dlouhodobé enterální výživy versus pankreatické diety na délku hospitalizace, vývoj nutričních parametrů během hospitalizace a po dimisi a vývoj hmotnosti po dimisi.

Studie porovnává časně zahájenou enterální výživu a pankreatickou dietu u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou. Prezentujeme pilotní data, studie stále probíhá ve Fakultní nemocnici v Plzni od roku 2012. Účast ve studii je dobrovolná, studie byla schválena etickou komisí FN Plzeň a pacienti jsou před vstupem do studie seznámeni s protokolem studie a podepisují informovaný souhlas.

Předpokládáme stejnou bezpečnost a efektivitu obou způsobů výživy. K tomuto nás vede dosavadní vývoj poznatků o výživě u akutní pankreatitidy. Jakousi obavu pacienty s těžkou akutní pankreatitidou vůbec živit do trávicího traktu a teorie o „bowel rest“ ze 70. let vystřídala v průběhu času jasně potvrzená efektivita enterální výživy. Dále též léta staré fyziologické studie zabývající se stimulací pankreatu v různých částech trávicího traktu neukázaly nebezpečí podávání výživy do žaludku. Polymerní enterální výživa vzhledem k jejímu složení vyžaduje „natrávení“ a tedy stimulaci pankreatu. I tak je považována za nadřazenou nad semielementárními formulemi. Proto se domníváme, že i šetrně podávaná a individualizovaná pankreatická dieta nepovede k zásadním komplikacím jak krátkodobým, tak dlouhodobým.

4. METODIKA

4.1 INCLUSION A EXCLUSION CRITERIA

Inclusion kritéria:

- 1) pacient starší 18-ti let, horní věková hranice není omezena
- 2) pacient s první manifestací těžké akutní pankreatitidy jakékoliv etiologie - Ranson score po 48 hod. ≥ 3 , APACHE II score ≥ 8 , Balthazar score $> B$

Exclusion kritéria při vstupu do studie:

- 1) pacient mladší 18-ti let
- 2) pacient nespĺňující diagnostická kritéria pro těžkou akutní nekrotizující pankreatitidu
- 3) pacient s chronickou pankreatitidou nebo relapsem akutní pankreatitidy
- 4) pacienti odmítající enterální výživu cestou nasogastrické nebo nasojejunální sondy
- 5) pacienti s prokázanou pseudocystou, která vyžaduje drenážní výkon a dlouhodobou hospitalizaci
- 6) pacienti v dlouhodobém dialyzačním programu, s potvrzeným maligním nádorem, těžký imunodeficit

Exclusion kritéria v průběhu studie:

- 1) druhá epizoda intolerance výživy dle přidělené skupiny během hospitalizace
- 2) nespolutpráce pacienta

4.2 PROTOKOL - Management během hospitalizace

Po splnění inclusion kritérií a podepsání informovaného souhlasu byli pacienti zařazeni do studie. Na vstupu byla stanovena pravděpodobná etiologie onemocnění a stav byl klasifikován na základě skórovacích systémů stanovujících závažnost onemocnění (viz. výše). Následně byli pacienti léčeni podle platných guidelines pro terapii akutní pankreatitidy a po zvládnutí akutní fáze onemocnění s volumoterapií, popř. krátkodobou parenterální nutricí po max. 10 dní, byli nepozději 14. den randomizováni do dvou skupin: Skupina A s plánem enterální výživy a skupina B s plánem časného perorálního příjmu.

Pacienti, kteří byli na naše pracoviště přeloženi z jiných klinik či zdravotnických zařízení, měli též možnost být zařazeni do studie, pokud přišli ve fázi, kdy ještě nebyla zahájena nutriční podpora nebo pokud byla vedena parenterálním způsobem maximálně 10 dní. V takovémto případě byli pacienti ihned randomizováni a byla zahájena výživa dle přidělené skupiny.

Pakliže se pacient dostavil s již zavedenou výživnou sondou a tímto způsobem byla výživa zajištěna maximálně 5 dní, bylo randomizací rozhodnuto, zda bude pacient pokračovat v zavedené výživě (tedy skupina A) nebo, zda bude sonda zrušena a zahájen per os příjem (tedy skupina B).

Skupině A byla zavedena nasogastrická sonda a výživa realizována stand. polymerní formulí (1kcal/1ml) podávanou kontinuálně. Energetický příjem byl nastaven jako 1,5 x bazální metabolismus (výpočet pomocí Harris-Benedictovy formule), u všech pacientů toto odpovídalo 25 – 30kcal/kg/den. V případě intolerance výživy cestou nasogastrické sondy (bolesti břicha, nevolnosti, zvracení) jsme postupovali dle aktuálního klinického stavu, laboratorních výsledků a popř. kontrolních grafických vyšetření. Při nezávažných potížích to byla symptomatická léčba (antiemetika, analgetika, popř. krátkodobé snížení rychlosti podávané výživy na několik hodin). Při významných potížích bylo možné pozastavit enterální výživu a pacienta ponechat po dobu max. 2 dnů na infuzních roztocích (v tomto případě již bez parenterální výživy). Takovouto epizodu závažné intolerance mohl pacient podstoupit pouze 1x, při opakovaném výskytu závažné intolerance byl ze studie vyřazen. V případě příznivého průběhu onemocnění byli pacienti edukováni v obsluze enterální pumpy, vybaveni adekvátním množstvím výživy propuštění domů.

U **skupiny B**, byl po randomizaci zahájen per os příjem pankreatické diety. Jídelníček byl individuálně sestaven nutričním terapeutem s postupným navyšováním množství potravy i kaloráže. Základem pro normostenické pacienty bez takových komorbidit, které by vyžadovaly specifická dietní omezení, byla pankreatická dieta s omezením tuků (2200kcal, 350g sacharidů, 80g bílkovin, 55g tuků). U pacientů s diabetem (ať již preexistujícím či nově vzniklým sekundárním diabetem) byla jako první volena dieta diabetická šetřící (2200kcal, 350g sacharidů, 80g bílkovin, 55g tuků), před propuštěním byli pacienti edukováni na „klasickou“ diabetickou dietu (1800kcal, 200g sacharidů, 90g bílkovin, 70g tuků). U obézních a morbidně obézních pacientů byla základem redukční dieta (1300kcal, 150g sacharidů, 75g bílkovin, 45g tuků). Vzhledem k předpokládanému deficitu exokrinní funkce pankreatu po prodělání akutní pankreatitidy, byla skupině B podávána substitute pankreatických enzymů komerčně vyráběnými přípravky pankreatických enzymů. V případě, že během hospitalizace došlo při postupném zatěžování GIT k intoleranci per os příjmu, postupovali jsme identicky jako u skupiny A (viz. výše), opět byla přípustitelná pouze jedna epizoda závažné intolerance výživy. Pacienti vyedukováni v určené dietě byli v případě dobrého klinického stavu dimitováni domů.

V průběhu hospitalizace jsme sledovali toleranci zvoleného druhu výživy, charakter komplikací a jejich závažnost, délku hospitalizace u jednotlivých skupin a vývoj nutričních parametrů (celková bílkovina, albumin).

4.3 *PROTOKOL - Management po propuštění*

Celková doba sledování pacienta po propuštění z nemocnice byla 12 měsíců. Během této doby jsme sledovali u obou skupin počet a druh komplikací. Subjektivních, které nevyžadovaly přijetí do nemocnice (tolerance výživy (intolerance byla stanovena jako snížení energetického příjmu na méně než 75% vypočítané hodnoty po dobu delší než 5 dnů) či pocity dyskomfortu (bolesti břicha, průjemy, nevolnost, zvracení)), tak závažných, které byly spojeny s rehospitalizací. Dále byl sledován vývoj nutričních parametrů (celková bílkovina, albumin) a vývoj hmotnosti.

Pacient během ročního sledování absolvoval celkem 6 ambulantních kontrol. Během prvních 6ti týdnů se jednalo o 3 kontroly vždy s odstupem 14 dnů. Po uplynutí této doby byli pacienti ze skupiny A, pakliže to jejich klinický stav dovolil, převáděni ve spolupráci s nutričními terapeutky na perorální příjem. Pokud v této době pacient nebyl schopen perorálního příjmu, byla mu enterální výživa ponechána do max. hranice 12 týdnů jejího podávání. Pacientům ze skupiny B byla po 6 týdnech vysazena substituce pankreatických enzymů. Další kontroly byly realizovány vždy po 3 měsících. V případě jakýchkoliv potíží měli pacienti možnost okamžité mimořádné kontroly.

Během všech kontrol se pacienti setkávali s týmž lékařem. Při každé návštěvě jsme hodnotili subj. pocity pacienta, byl vyplněn dotazník týkající se vnímaných komplikací (Obrázek 4 a 5), pacient byl zvážen, vyšetřen lékařem a provedli jsme odběr krve. Event. kontrolní grafická vyšetření byla prováděna dle aktuálního stavu pacienta. Před každou návštěvou si pacienti ze skupiny A zapisovali po 3 dny rychlost, kterou aplikovali enterální výživu a pacienti ze skupiny B zapisovali potraviny, které zkonsumovali během posledních 3 dnů. Z těchto hodnot jsme stanovovali energetický příjem každého pacienta.

Po dimisi jsme se soustředili na toleranci zvoleného druhu výživy, charakter nezávažných komplikací, počet rehospitalizací, vývoj nutričních parametrů (celková bílkovina, albumin) a vývoj hmotnosti.

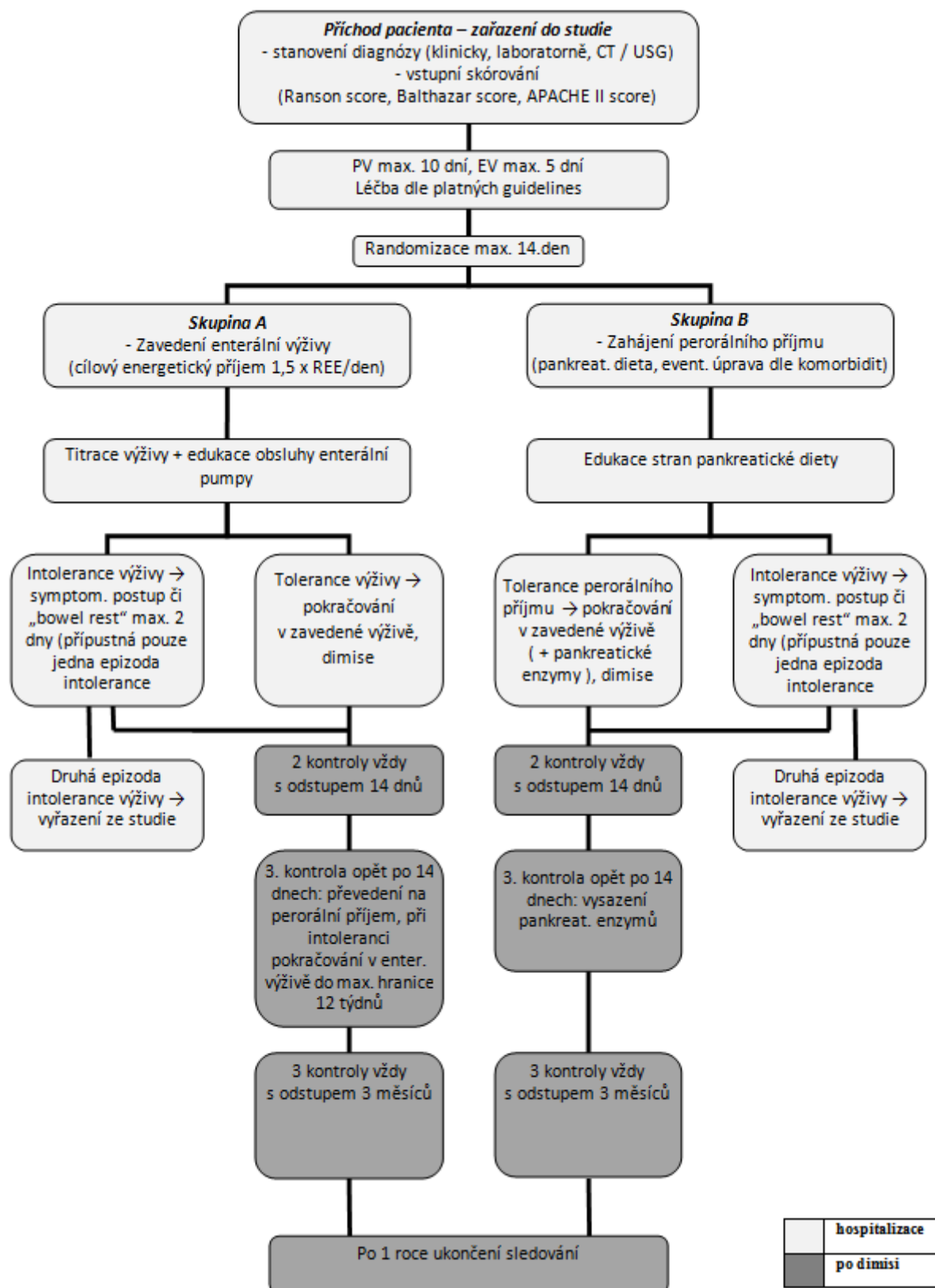
Obrázek 4: Dotazník komplikací - skupina A

<p>Dotazník</p> <p style="text-align: center;">Skupina A</p> <p>Enterální výživa cestou nasogastrické nebo nasojejumální sondy</p> <p>Jméno: _____ Příjmení: _____ RČ: _____ VISIT č.: _____ Datum: _____</p> <p>přítomnost komplikací v průběhu studie „Porovnání dlouhodobé enterální výživy a pankreatické diety u pacientů s těžkou akutní nekrotizující pankreatitidou. Jaký bude celkový stav pacienta a rozvoj komplikací?“</p> <p>1) Měl/a jste od poslední návštěvy bolesti břicha?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Lokalizace: kolem pupku <input type="checkbox"/> pravé podžebří <input type="checkbox"/> v nadbříšku <input type="checkbox"/> v podbříšku <input type="checkbox"/> celé břicho <input type="checkbox"/></p> <p>Charakter bolesti: ostrá <input type="checkbox"/> tupá <input type="checkbox"/></p> <p>Intenzita bolesti: velmi intenzivní <input type="checkbox"/> střední intenzita <input type="checkbox"/> slabá bolest <input type="checkbox"/> pouze citlivost <input type="checkbox"/></p> <p>Trvání bolesti: kratší než 1 den <input type="checkbox"/> 1-2 dny <input type="checkbox"/> nad 2 dny – kolik</p> <p>2) Měl/a jste od poslední návštěvy bolesti v jiné lokalizaci?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Kde.....</p> <p>3) Měl/a jste od poslední návštěvy horečky?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Teploty do 37,8°C <input type="checkbox"/> Doba trvání</p> <p>Teploty nad 37,8°C <input type="checkbox"/> Doba trvání</p> <p>Současné přítomné zimnice nebo třesavky: Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/></p>	<p>4) Jaký byl od poslední návštěvy Váš příjem potravy?</p> <p>STEJNÝ <input type="checkbox"/> rychlost aplikované výživy</p> <p>SNÍŽENÝ <input type="checkbox"/> trvání dnů rychlost aplikované výživy</p> <p>ZVÝŠENÝ <input type="checkbox"/> trvání dnů rychlost aplikované výživy</p> <p>5) Měl/a jste od poslední návštěvy průjmů?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Kolikrát za den: 1 – 2 x <input type="checkbox"/> 3 – 5 x <input type="checkbox"/> 6 – 8 x <input type="checkbox"/> 9 x a více <input type="checkbox"/></p> <p>6) Měl/a jste od poslední návštěvy stolici, která Vám připadala olejovitá, intenzivního zápachu?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/></p> <p>7) Trpěl/a jste od poslední návštěvy pocitem nevolnosti?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Četnost: řídké <input type="checkbox"/> kolikrát často <input type="checkbox"/> kolikrát</p> <p>Měla nevolnost návaznost na rychlost aplikované výživy? ne <input type="checkbox"/> i při snížení rychlosti trvala nevolnost ano <input type="checkbox"/> při snížení rychlosti se ulevilo</p> <p>Trvání nevolnosti: krátkodobé (hodiny) <input type="checkbox"/> kolik dlouhodobé (dny) <input type="checkbox"/> kolik</p> <p>8) Zvracel/a jste od poslední návštěvy?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Mělo zvracení návaznost na rychlost aplikované výživy? ne <input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> při snížení rychlosti / zastavení výživy se ulevilo</p> <p>Četnost: řídké <input type="checkbox"/> kolikrát často <input type="checkbox"/> kolikrát</p> <p>9) Vaše další poznatky, pocity:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
--	--

Obrázek 5: Dotazník komplikací - skupina B

<p>Dotazník</p> <p style="text-align: center;">Skupina B</p> <p>Časný perorální příjem potravy</p> <p>Jméno: _____ Příjmení: _____ RČ: _____ VISIT č.: _____ Datum: _____</p> <p>přítomnost komplikací v průběhu studie „Porovnání dlouhodobé enterální výživy a pankreatické diety u pacientů s těžkou akutní nekrotizující pankreatitidou. Jaký bude celkový stav pacienta a rozvoj komplikací?“</p> <p>1) Měl/a jste od poslední návštěvy bolesti břicha?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Lokalizace: kolem pupku <input type="checkbox"/> pravé podžebří <input type="checkbox"/> v nadbříšku <input type="checkbox"/> v podbříšku <input type="checkbox"/> celé břicho <input type="checkbox"/></p> <p>Charakter bolesti: ostrá <input type="checkbox"/> tupá <input type="checkbox"/></p> <p>Intenzita bolesti: velmi intenzivní <input type="checkbox"/> střední intenzita <input type="checkbox"/> slabá bolest <input type="checkbox"/> pouze citlivost <input type="checkbox"/></p> <p>Trvání bolesti: kratší než 1 den <input type="checkbox"/> 1-2 dny <input type="checkbox"/> nad 2 dny – kolik</p> <p>2) Měl/a jste od poslední návštěvy bolesti v jiné lokalizaci?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Kde.....</p> <p>3) Měl/a jste od poslední návštěvy horečky?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Teploty do 37,8°C <input type="checkbox"/> Doba trvání</p> <p>Teploty nad 37,8°C <input type="checkbox"/> Doba trvání</p> <p>Současné přítomné zimnice nebo třesavky: ano <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/></p>	<p>4) Jaký byl od poslední návštěvy Váš příjem potravy?</p> <p>PŘÍBLÍŽNĚ STEJNÝ <input type="checkbox"/></p> <p>SPÍŠE SNÍŽENÝ <input type="checkbox"/> trvání dnů</p> <p>SPÍŠE ZVÝŠENÝ <input type="checkbox"/> trvání dnů</p> <p>5) Měl/a jste od poslední návštěvy průjmů?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Kolikrát za den: 1 – 3 x <input type="checkbox"/> 4 – 6 x <input type="checkbox"/> 6 – 8 x <input type="checkbox"/> 9 x a více <input type="checkbox"/></p> <p>6) Měl/a jste od poslední návštěvy stolici, která Vám připadala olejovitá, intenzivního zápachu?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/></p> <p>7) Trpěl/a jste od poslední návštěvy pocitem nevolnosti?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Četnost: řídké <input type="checkbox"/> kolikrát často <input type="checkbox"/> kolikrát</p> <p>Měla nevolnost návaznost na jídlo? ne <input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> jak dlouho po jídle..... po jakém jídle</p> <p>Trvání nevolnosti: krátkodobé (hodiny) <input type="checkbox"/> kolik dlouhodobé (dny) <input type="checkbox"/> kolik</p> <p>8) Zvracel/a jste od poslední návštěvy?</p> <p>NE <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> Mělo zvracení návaznost na jídlo? ne <input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> jak dlouho po jídle..... po jakém jídle</p> <p>Četnost: řídké <input type="checkbox"/> kolikrát často <input type="checkbox"/> kolikrát</p> <p>9) Vaše další poznatky, pocity:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
--	---

Obrázek 6: Protokol studie



5. VÝSLEDKY

Studie probíhá již 4. rokem a doposud bylo zařazeno 30 pacientů, kteří splnili inclusion criteria a měli zájem o účast ve studii. Prezentujeme pilotní data, studie dále probíhá. Počet zařazených pacientů je relativně nízký, což je dáno tím, že se jedná o monocentrickou studii a řada pacientů též nesplnila základní kritéria v podobě první manifestace akutní pankreatitidy dostatečné tíže.

Do studie je zatím zařazeno celkem 30 pacientů – 22 mužů a 8 žen. Ve skupině A (enter. výživa) je celkem 16 pacientů 3 ženy a 13 mužů), ve skupině B (per os příjem pankreatické diety) je 14 pacientů (5 žen a 9 mužů) (rozdíly statisticky nevýznamné, chi square test). Průměrný věk všech zařazených pacientů je 53,7 let (SD ± 16,5), u mužů je prům. věk 51,2 roku (SD ± 16), u žen je prům. věk 60,5 roku (SD ± 15,8). Prům. věk u skupiny je A 54,6 let (SD ± 4,3), u skupiny B 52,6 let (SD ± 18,7).

Etiologicky bylo zařazeno 14 pacientů s biliární etiologií, 7 pacientů s ethylickou příčinou, 5 pacientů s hypertriacylgliceridemií a 4 pacienti s idiopatickou pankreatitidou.

Závažnost pankreatitidy byla hodnocena 3 skorovacími systémy – Ranson score posuzující určené laboratorní parametry při příjmu a 48 hod. po přijetí, Blthazar score, které je zaměřeno na morfologické změny na pankreatu a jeho okolí při CT zobrazení a dále APACHE II score jakožto obecný systém určující celkovou závažnost akutního stavu.

Hodnocení jednotlivých etiologických faktorů a skórovacích systémů u obou skupin shrnuje Tabulka č. 9.

Tabulka 9: Charakteristika pacientů

	Skupina A - 16 pacientů		Skupina B - 14 pacientů	
pohlaví	<i>muži</i>	13	<i>muži</i>	9
	<i>ženy</i>	3	<i>ženy</i>	5
věk	54,6 (SD ± 14,3)		52,6 (SD ± 18,7)	
etiologie	<i>biliární</i>	8 pacientů	<i>biliární</i>	6 pacientů
	<i>ethylická</i>	3 pacienti	<i>ethylická</i>	4 pacienti
	<i>hyperTAG</i>	3 pacienti	<i>hyperTAG</i>	2 pacienti
	<i>idiopatická</i>	2 pacienti	<i>idiopatická</i>	2 pacienti
APACHE II	11 (IR 9 ; 12,5)		11,5 (IR 11 ; 13,7)	
Ranson score	<i>3 body</i>	9 pacientů	<i>3 body</i>	9 pacientů
	<i>4 body</i>	5 pacientů	<i>4 body</i>	5 pacientů
	<i>5 bodů</i>	2 pacienti	<i>5 bodů</i>	0 pacientů
Balthazar score	<i>Balthazar C</i>	10 pacientů	<i>Balthazar C</i>	6 pacientů
	<i>Balthazar D</i>	6 pacientů	<i>Balthazar D</i>	8 pacientů

Průměrná délka hospitalizace bez ohledu na skupiny byla 22 dnů (IR 17; 26), u skupiny A 23 dnů (IR 16; 26) a u skupiny B 19 dnů (IR 17; 26). Délka hospit. u obou skupin nebyla statisticky významně odlišná (nepárový t-test, $p=0,9$).

Stran tolerance výživy byl v obou skupinách vždy 1 pacient, který netoleroval během hospitalizace první pokus o zahájení zvoleného druhu nutriční podpory. Důvodem byly u obou pacientů bolesti břicha a nausea. U obou pacientů jsme neregistrovali žádné významné změny laboratorních nálezů, nebylo zapotřebí ani doplnění kontrolního grafického vyšetření. S odstupem nejdéle 48 hodin byl učiněn druhý pokus o zavedení výživy, který byl již úspěšný.

Z komplikací týkající se samotné pankreatitidy, které mohly mít vliv na zahájení nutriční podpory, jsme se zaměřili na rozvoj nekroz (ať již na vstupu či v průběhu hospitalizace), pseudocyst a vznik sekundárního diabetu. U skupiny A jsme registrovali 9 pacientů s nekrozami pankreatu, u skupiny B to bylo 10 pacientů. Ve skupině A se rozvinuly pseudocysty u 6 pacientů, ve skupině B 2 pacienti. Sekundární diabetes s nutností inzulinoterapie se objevil u 4 pacientů ze skupiny A (2 pacienti zůstali trvale na inzulinoterapii), ve skupině B byli celkem 2 pacienti se sekundární diabetem (1 pacient zůstal trvale na inzulinoterapii).

Dále jsme sledovali vývoj nutričních parametrů u jednotlivých skupin. Obě skupiny se významně nelišily ve vstupních hodnotách albuminu (skupina A median 41,95 (IR 36,9 ; 45,6), skupina B median 42,1g/l (IR 39,9 ; ;45)) i celkové bílkoviny (skupina A medián 72g/l (IR 68,7 ; 76,2), skupina B medián 70,95g/l (IR 66,8 ; 73,3)). Významně se nelišil ani nejnížší dosažený bod nutričních parametrů během hospitalizace (CB skupiny A medián 68,2g/l (IR 56,6 ; 71,1), CB skupiny B medián 59,9g/l (IR 55,7 ; 65,1), albumin skupiny A medián 32,9g/l (IR 27,2 ; 39), albumin skupina B medián 29,2g/l (IR 26,7 ; 36)). Liší se však hladiny albuminu i celkové bílkoviny v okamžiku dimise. Skupina A měla při dimisi signifikantně vyšší hladinu celkové bílkoviny ve srovnání se skupinou B (median 71g/l (IR 67 ; 74,5) versus 65,55g/l (IR 60,4 ; 66,2), $p=0,009$), hraničně signifikantní byla i hladina albuminu (medián 35,85g/l (IR 33,1 ; 43,6) versus 32,05g/l (IR 29,4 ; 38,3), $p=0,06$). U skupiny A byla i větší změna hladiny albuminu mezi nejnížší dosaženou hodnotou a hodnotou při dimisi (Mann-Whitney Rank Sum test, $p=0,01$). Není korelace mezi délkou hospitalizace a hladinou albuminu nebo celkové bílkoviny. Není ani korelace mezi délkou hospitalizace a změnami hladin celkové bílkoviny nebo albuminu (Spearmanova korelace).

Po dimisi jsme z vyhodnocených dotazníků zaznamenali u obou skupin pouze nevýznamné krátkodobé epizody gastrointestinálního dyskomfortu, které si nevyžádaly přerušení zvoleného způsobu výživy ani mimořádnou kontrolu (Tabulka 10).

Tabulka 10: Nevýznamné komplikace

Komplikace	Skupina A	Skupina B
Bolesti břicha	2 pacienti	1 pacient
Průjmy	1 pacient	1 pacient
Nevolnost	2 pacienti	2 pacienti
Zvracení	Žádný pacient	Žádný pacient

Nezaznamenali jsme žádný případ závažné intolerance výživy, který by přímo souvisel s podávanou nutriční. Pokud byla výživa netolerována (4 pacienti ze skupiny A, 4 pacienti ze skupiny B, kdy dva z nich s více hospitalizacemi), vždy se jednalo o stavy spojené s hospitalizací a vždy pouze o následek změny somatického stavu. Jednotlivé důvody pro rehospitalizace jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11: Důvody rehospitalizací pacientů

Skupina A	Skupina B
Recidiva pankreatitidy nejasné etiologie	Recidiva pankreatitidy při hyper TAG Odvykávací léčba od alkoholismu
Krvácení ze žaludečního vředu	Fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí
Clostridiová enterokolitis	SAS s akcelerací arteriální hypertenze Krvácení do GIT při těžké gastritidě
Elektivní přijetí k extrakci stentu ve žlučových cestách	Recidiva akutní pankreatitidy po alkoholu Recidiva akutní pankreatitidy po alkoholu Recidiva akutní pankr. po dietní chybě Dekompensace sekundárního diabetu

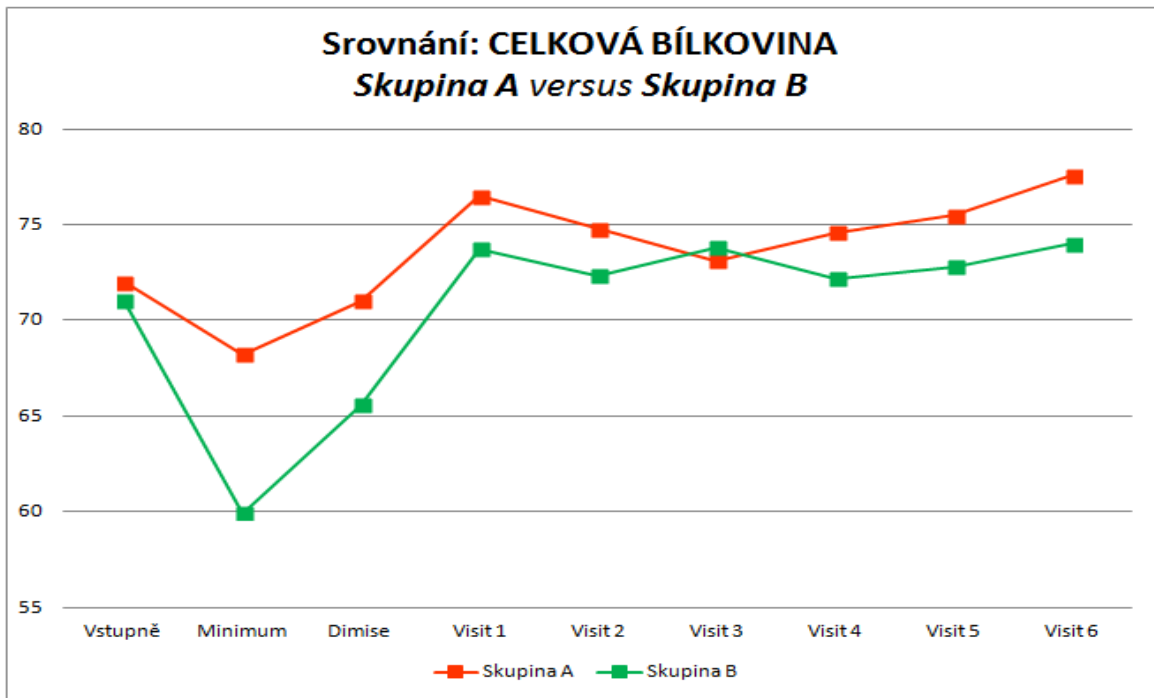
Průměrná délka sondové výživy do obnovení per os příjmu u skupiny A byla 46,2 dnů (IR 42;46,5) , převedení na per os příjem pankreatické diety proběhlo u všech pacientů nekomplikovaně. U skupiny B jsme nezaznamenali žádnou změnu v tolerance výživy po vysazení pankreatických enzymů.

Stran vývoje nutričních parametrů po dimisi byla hraničně signifikantně vyšší hladina celkové bílkoviny při Visit 1 u skupiny A (medián A 76,5g/l (IR 72,4 ; 80,1) versus medián B 73,7g/l (IR 66,4 ; 75,9)), Mann-Whitney Rank Sum test, $p=0,06$). Při visit 1 nebyla signifikantní změna mezi hladinami albuminu u obou skupin (medián A 43,2g/l (IR 40,4 ; 45,1) versus medián B 42,25g/l (IR 40,2 ; 46,6), Mann-Whitney Rank Sum test, $p=1$). Zaregistrovali jsme signifikantně vyšší hladinu celkové bílkoviny při Visit 4, tj. 3 měsíce po dimisi (medián A 74,6g/l (IR 72,4 ; 78,3) versus medián B 72,2g/l (IR 69,4 ; 73,2), Mann-Whitney Rank Sum test, $p=0,04$), hladina albuminu zde byla nesignifikantní (medián A

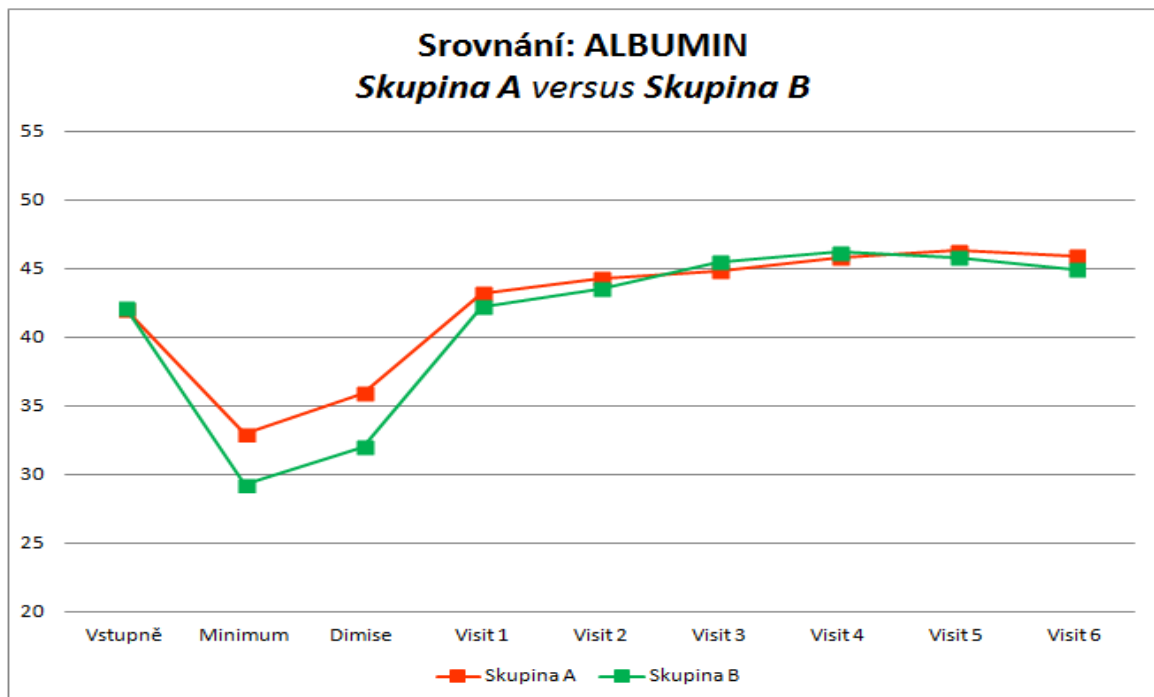
45,8g/l (IR 43,5 ; 47,3) versus median B 46,2g/l (IR 43,2 ; 47,1), Mann-Whitney Rank Sum test, $p=0,8$). Vývoj nutričních parametrů během hospitalizace a po dimisi shrnují Obrázky 7 a 8.

Hmotnost se v průběhu ročního sledování u obou skupin statisticky významně neměnila (Obrázek 9).

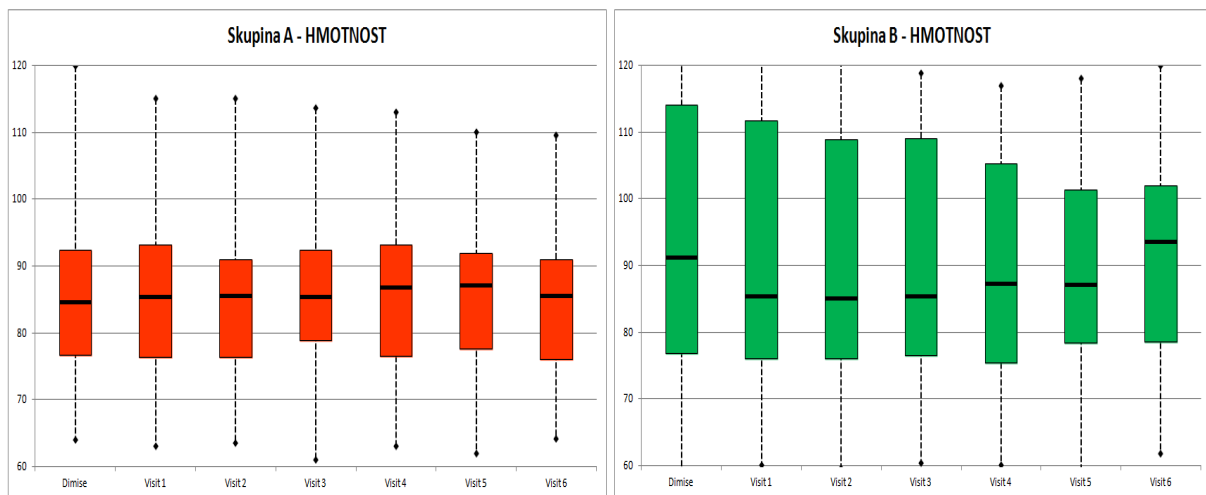
Obrázek 7: Graf - vývoj celkové bílkoviny



Obrázek 8: Graf - vývoj albuminu



Obrázek 9: Graf - vývoj hmotnosti



6. DISKUSE

V prospektivní randomizované monocentrické studii jsme sledovali, zda je rozdíl ve výskytu komplikací a tolerance mezi časně zahájenou pankreatickou dietou a enterální výživou u pacientů s první manifestací těžké akutní pankreatitidy. Pacienti byli zařazeni do studie bez rozdílu etiologie pankreatitidy, kteří splňovali definovaná kritéria těžké pankreatitidy, která byla hodnocena třemi skórovacími systémy – Ranson score nad 3, Balthazar score nejméně C a Apache II score minimálně 8. Bakker ve studii z r.2014 (49) srovnává časně zahájenou EV a per os příjem použil jako hlavní kritérium APACHE II score, dále modifikované Glasgow a Imrie skóre a též hodnotu CRP. Dle guidelines pro akutní pankreatitidu jsou pro diagnózu těžké akutní pankreatitidy důležité morfologické změny na pankreatu a vývoj některých laboratorních parametrů naznačujících orgánové dysfunkce (11). CRP ani Glasgow score zde nejsou zmiňované. V naší studii jsme využili Ranson score, které sleduje org. dysfunkce během prvních 48 hodin, dále Balthazar score sledující morfologické změny pankreatu a jeho okolí během akutní pankreatitidy a APACHE II skóre jakožto obecný skórovací systém k určení závažnosti stavu pacienta bez ohledu na základní diagnózu. V dalších studiích zabývajících se výživou u těžké akutní pankreatitidy (např. YuoLong Tao 2016) (50) nebyly nikde využity všechny tři takto obsáhlé skorovací systémy. Ačkoliv bylo nastavení skorovacích systémů v naší studii poměrně mělké, tak počet doposud zařazených pacientů je relativně malý – řada pacientů již při admisi do nemocnice měla pouze lehkou pankreatitidu, která lehkou zůstala, ale relativně velký počet pacientů vyvinul po několika dnech pobytu těžkou akutní pankreatitidu. Tyto pacienty jsme však již do naší studie nezahrnovali, jelikož nenaplnili vstupní počet bodů v Ranson score.

V naší studii byla průměrná délka hospitalizace bez ohledu na skupinu 22 dnů (IR 17, 26). V dalších randomizovaných studiích zabývajících se enterální výživou u těžké akutní pankreatitidy byla délka hospitalizace obdobná – Eatockova studie z r. 2005 (51) se srovnáním NGS versus NJS s obdobným počtem pacientů (27 pacientů) i obdobnou tíží pankreatitidy (APACHE II 10 (IR 7-18)) měla průměrnou délku hospitalizace u pacientů ve větví živené nasogastrickou sondou 16 dnů (IR 10; 22). V naší studii byla prům. délka hospit. U skupiny A 23 (IR 16;26). Kumarova studie z r. 2006 (43) u 16 pacientů sledující toleranci časně zahájené enterální výživy (APACHE II 10,5 \pm 3,8) měla prům. dobu hospitalizace u pacientů živených nasogastrickou sondou 21,1 \pm 14,4dnů a ve studii Singh 2012 (52) (srovnání časně zahájené enterální výživy nasogastrickou versus nasojejunální sondou) s 39 pacienty s APACHE II 8,5 (2 až 19) byla průměrná délka hospitalizace u pacientů s NGS 17 dnů (1 až 73). Naše studie, resp. délka hospitalizace u pacientů s těžkou AP, kteří jsou hospitalizováni ve FN Plzeň, je tedy zřejmě přibližně stejná jako v zahraničí. Zmiňované studie jsou však navzájem v zásadě nesrovnatelné, protože v každé práci jsou použita jiná kritéria pro definici těžké akutní pankreatitidy a široké rozpětí APACHE II skóre.

Stran tolerance výživy byla v naší studii výživa dobře tolerována, v každé skupině (skupina A se 16 pacienty a skupina B se 14 pacienty) byl vždy jen 1 pacient s krátkodobou

intolerancí zvoleného způsobu výživy. Jednalo se o bolesti břicha a nauzeu, která odezněla po krátkém bowel restu, poté byl již nekomplikovaně zaveden zvolený způsob výživy. Kumar 2006 měl ve své studii též 1 epizodu intolerance enterální výživy via NGS a Eatock 2005 (51) 2 epizody abdominálních bolestí jako známky intolerance enterální výživy. Kumar 2006, Eatock 2005 i Singh 2012 (43, 51, 52) zaznamenali ve svých studiích vždy kolem 3-4 epizod průjmů během aplikace enterální výživy nasogastrickou sondou. V naší studii nebyla registrována žádná epizoda průjmu jakožto projevu intolerance enterální výživy, na druhou stranu nám trvalo přibližně dvojnásobek dnů k dosažení adekvátního energetického příjmu (v naší studii cca 3-4 dny, ve zmiňovaných studiích byla doba titrace dávky enterální výživy průměrně 2,5 dne). Dalším možným faktorem dobré tolerance EV i per os příjmu v naší studii je, že ve studii byla enterální výživa zahajována v průměru po 8,1 dnech (per os příjem po 6,6 dnech), zatímco v jiných studiích – např. Bakker 2014 (49) aplikoval daný druh výživy již po 24 hodinách (enterální výživa) nebo po 72 hodinách (per os příjem) od přijetí. Nejednalo se však výhradně o pacienty s těžkou akutní pankreatitidou (skupina s enter. výživou vyvinula těžkou AP v 63%, skupina per os příjmu v 62%). Závažná intolerance výživy zde byla mnohem vyšší – ve skupině per os příjmu netolerovalo tento způsob výživy 31% pacientů, musela jim být zavedena NJS a zahájena enterální výživa. V obou skupinách zmiňované studie (jak časně zavedená EV, tak per os příjem) se též často vyskytovaly epizody GIT intolerance, které nenutily k ukončení výživy, ale pro pacienty byly jistě zatěžující (zvracení u enter. výživy v 19% , 25% ve skupině s per os příjmem, nausea u enter. výživy ve 32%, 36% ve skupině s per os příjmem, průjmy ve skupině enter. výživy v 21%, 28% ve skupině per os příjmu). Intoleranci enterální výživy v této studii si vysvětlujeme možnou aplikací výživy s vyšším obsahem proteinů do tenkého střeva via nasojejunální sondu, roli může též hrát i rychlejší titrace dávky výživy do cílových hodnot (viz výše - titrace dávky výživy průměrně 2,5 dne). Per os příjem nebyl kryt substitucí pankr. enzymů. Otazná je též připravenost trávicího traktu na takto časný per os příjem (nastoupání do energetického příjmu bylo cca za 4 dny, v naší studii déle – cca 7 dnů). V naší studii jsme epizody nezávažných gastrointestinálních potíží pozorovali až během ambulantního sledování. Nejednalo se o stavy, které by nutily k přerušení výživy.

Počet rehospitalizací byl v naší studii u obou skupin vyrovnaný. Ve skupině A (enter.výživa) se jednalo o 4 pacienty (1x recidiva akutní pankreatitidy z nejasné etiologie, dale 3 pacienti z důvodu nesouvisejícím s prodělanou těžkou pankreatitidou – clostridiová enterokolitis, elektivní odstranění stentu ze žlučových cest, krvácení ze žaludečního vředu). Ve skupině B (per os příjem) byli rehospitalizováni též 4 pacienti (4x u jednoho pacienta – 2 recidivy pankreatitidy po alkoholovém excesu, 1 recidiva po dietní chybě, 1 rehospitalizace pro dekompenzaci diabetu, další rehospitalizace pak u dalších tří pacientů – recidiva pankreatitidy při hypertriacylglyceridémii, hospitalizace k odvykací léčbě od alkoholu, posl. pacient 3x hospitalitován pro fibrilaci síní, těžký syndrom spánkové apnoe a krvácení do GIT při těžké gastritidě). Uvedené rehospitalizace jednotlivých pacientů jsou v časovém horizontu

1 roku od dimise. V žádné jiné randomizované studii zabývající se porovnáním enterální výživy a per os příjmu pankreatické diety (či vůbec srovnáváním různých způsobů výživy) u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou není zahrnuto sledování pacientů po dimisi. Takto dlouhá dispenzarizace nám umožnila sběr dat pro zhodnocení dalších níže komentovaných paramaterů.

Stran nástupu nutričních markerů (v naší studii celková bílkovina a albumin) se též jedná o parametr, který nebyl u žádné studie sledován. U obou skupin byla stejná výchozí situace (při admisi do nemocnice) a pokles do nejnižšího bodu. U skupiny A (enter. výživa) je během hospitalizace vzestup z nejnižšího bodu nutričních paramaterů signifikantně rychlejší. Toto si vysvětlujeme rozdílným počtem dnů do zahájení zvolené nutriční podpory u každé ze skupin a také rozdílnou dobou do dosažení cíleného denního energetického příjmu. Průměrný počet dnů do zahájení nutriční podpory byl u pacientů s enterální výživou 8,1 dnů (SD \pm 3,3), u pacientů na per os příjmu pankreatické diety 6,7 dnů (SD \pm 4), sice se nejedná o statisticky významný rozdíl ($p=0,3$), ale u pacientů ve skupině enterální výživy byla tedy zhruba o jeden den déle podávána parenterální výživa. Po zahájení nutriční podpory byl průměrný počet dnů do dosažení energetického příjmu cíleného na hmotnost u skupiny A 3-4 dny (energet. příjem zde byl stanoven na 25-30kCal/kg/den), u skupiny B 7-8 dní (energet. příjem byl stanoven dle typu diety – dieta šetřící s omezením tuků – 300g sacharidů, 2200kCal/den nebo diabetická dieta – 300g sacharidů, 2400kCal/den u pacientů s diabetem, diabetická redukční dieta – 200g sacharidů, 1800kCal/den u obézních pacientů s diabetem). Lze jistě spekulovat, zda námi zvolené nutriční parametry jsou hodnotitelné jako dostatečně relevantní. Jsme si vědomi limitace, že první hodnota u každého pacienta je již ve stadiu SIRS v rámci akutní pankreatitidy, nemáme hodnoty těchto markerů v “klidovém stavu”, k reálnému posouzení nutričního stavu by jistě bylo zapotřebí dalších informací (např. vstupní hmotnost a BMI), lze spekulovat i o event využití jiných nutričních parametrů (např. prealbumin či cholesterol). Jsme si vědomi i toho, že námi zvolené nutriční parametry jsou negativní reaktanty akutní fáze, které byli ovlivněny jednak samotnou pankreatitidou, ale i event. přidruženými noskomiálními infekty (v obou skupinách byli 4 pacienti s noskomiálním infektem, který vyžadoval antibiotickou terapii).

Vývoj hmotnosti po dimisi se u obou skupin signifikantně nelišil. Opět se jedná o parametr, který nebyl nikde jinde sledován. Limitací je, že nemáme vstupní hmotnost pacientů, nemůžeme tedy soudit z jakého váhového úbytku se pacienti navraceli do své původní hmotnosti. Dále je zapotřebí si uvědomit, že řada pacientů byla edukována na diety s nižší kalorází s cílem váhového úbytku při obezitě. Řada dalších pacientů uvítala pokles hmotnosti po akutním stonání a již necílili svůj hmotnostní nárůst v období rekonvalescence na původní hodnoty.

V naší studii bylo postupováno dle guidelines pro akutní pankreatitidu. Nutriční podpora byla u všech pacientů zahájena do 24 – 48 hodin po přijetí do nemocnice. Řada pacientů byla do studie referována z jiných pracovišť, kde prvotní nutriční intervence byla

formou parenterální výživy. Randomizace do jednotlivých skupin proběhla přibližně po týdnu pobytu v nemocnici (medián bez rozdílu skupin 7 dní, IR 5;10). Nelze tedy říci, že se jedná o časně zahájenou výživu v pravém slova smyslu. Na druhou stranu je naše studie zaměřená na praxi – v době randomizace nebyl brán zřetel na aktuální hodnotu CRP, na nález nekroz či pseudocyst na CT ani na klinicky nevýznamné pocity abdominálního dyskomfortu (např. pocit tlaku při přítomné nekomplikované pseudocystě). Pacienti byli zavzati do studie bez rozdílu věku, pohlaví či etiologie.

7. ZÁVĚR

Hlavní cíl studie:

Primárním cílem studie bylo porovnat relativně časně zahájení enterální výživy vs. orálně podané pankreatické diety stran tolerance výživy a vzniku komplikací. V průběhu trvání studie jsme nenalezli signifikantní rozdíly v toleranci enterální výživy a perorálně aplikované pankreatické diety. Rovněž vznik komplikací se v průběhu 12 měsíců trvání studie se nelišil.

Vedlejším cíle studie:

Mezi sekundární cíle studie patřilo sledování délky trvání hospitalizace a sledování vývoje nutričních paramaterů a hmotnosti. Nenalezli jsme statisticky signifikantní rozdíl v délce trvání hospitalizace u obou skupin. Stran vývoje nutričních parametrů vycházely obě skupiny z hodnot, které se od sebe statisticky významně nelišily. Pokles nutričních parametrů byl též u obou skupin stejný. Rozdíl byl v nástupu nutričních parameter do původních hodnot, který byl rychlejší u skupiny enterální výživy. V rámci ročního sledování pacientů po dimisi jsme nenalezli žádné statisticky významné kolísání hmotnosti ani rozdíly v hmotnosti mezi jednotlivými skupinami.

Jedná se o jednu z prvních studií s designem srovnávajícím zmiňované způsoby výživy u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou, která sleduje jak období hospitalizace, tak dlouhodobý časový horizont jednoho roku po dimisi. Studie je designovaná čistě do praxe – nabírá pacienty bez rozdílu věku či etiologie akutní pankreatitidy. V okamžiku randomizace nezohledňujeme aktuální hodnotu CRP či jiné laboratorní parametry, které by mohly bez kontextu současného klinického stavu budit dojem nemožnosti zahájení nutriční podpory do trávicího traktu. Při srovnání obou popisovaných skupin jsme nenašli významné rozdíly v bezpečnosti či počtu komplikací jak v krátkodobém časovém horizontu (myšleno ještě za hospitalizace), tak během dlouhodobého sledování po dobu jednoho roku. Stejně tak jsme prokázali, že pacienty po prodělané těžké akutní pankreatitidě, kteří jsou živeni cestou enterální výživy lze bezpečně převést na per os příjem již po přibližně 6 týdnech (ze zkušeností víme, že není vyjímkou, když jsou pacienti živeni enterální cestou přes tři měsíce). Délka podávání enterální výživy není zmíněna v žádných guidelines, proto považujeme tento údaj za důležitý. Výsledky studie mají tedy velký praktický význam a naznačují mimo jiné jako možnost nutriční podpory u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou i šetrnou aplikaci pankreatické diety ještě na nemocničním lůžku.

8. LITERATURA

1. Vege SS, Yadav D, Chari ST, Talley NJ, Locke GR, Saito YA: Eds. *GI Epidemiology*, 1st ed. Chapter 30. Malden, MA, Pancreatitis. USA: Blackwell Publishing, 2007: p221-225. (ISBN 978-1-4051-4949-5).
2. Dhiraj Y, Lowenfels A.B. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144(6):1252–1261.
3. Chih-Yuan F, Chun-Nan Y, Jun-Te H, Yi-Yin J, Tsann-Long H. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(13):1966–1969.
4. Špičák J. Akutní pankreatitida. Grada, 2005, str. 15-24. (ISBN 80-247-0942-2).
5. Fontana J a kol. Funkce buněk lidského těla. Multimediální skripta, projekt za podpory FRVŠ 637/2013 a 236078/IPUK/2015; kapitola XI – podkapitola 5: Endokrinní funkce pankreatu.
6. Spanier BWM, Bruno MJ, Mathus-Vliegen EMH. Enteral Nutrition and Acute Pancreatitis: A Review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011; Article ID 857949, 9 pages. doi:10.1155/2011/857949.
7. Slavíková J, Švíglerová J. Fyziologie gastrointestinálního traktu. Karolinum, 2008. (ISBN 9788024615264,32-46).
8. Samer Al-Kaade, Romesh. Exocrine Pancreatic Insufficiency. 2016 Aug 03. <http://emedicine.medscape.com/article/2121028>.
9. Hlavsa J. Nádory pankreatu. *Medicína Pro Praxi*. 2008; 5(10):388-392.
10. Peery AE, Dellon ES, Lund J et al. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*. 2012; 143:1179–1187.
11. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1400–1415.
12. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008; 168(6):649-56.

13. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006; 33(4):323-30.
14. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, Bishop MD, Baillie J, Sherman S, DiSario J, Burton FR, Gardner TB, Amann ST, Gelrud A, Lawrence C, Elinoff B, Greer JB, O'Connell M, Barmada MM, Slivka A, Whitcomb DC. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. North American Pancreatic Study Group. *Arch Intern Med*. 2009; 169(11):1035-45.
15. Apte MV, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, Pirola RC. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med*. 1995; 125(5):634-40.
16. Baillie J. Management of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011; 7(6):390-392.
17. Uchino R et al. Detection of painless pancreatitis by computed tomography in patients with post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia. *Pancreatology*. 2014; 14(1):17-20.
18. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology*. 2012; 12(4):317-24.
19. Diallo I, Fall CA1, Ndiaye B, Mbaye M, Diedhiou I, Ndiaye AR, Diawara PS, Fall F, Mbaye PS, Gning SB. Primary Hyperparathyroidism and Pancreatitis: A Rare Association with Multiple Facets. *Int Sch Res Notices*. 2016; 2016:7294274.
20. Grigorescu M. Genetic factors in pancreatitis. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005; 14(1):53-61.
21. Mark RJ, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Review. *Ochsner J*. 2015; 15(1):45-51.
22. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 13(4):356-71.
23. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgström A. A Prospective Cohort Study of Smoking in Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2008; 8(1):63-70.
24. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016; 59(2):128-140.

25. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, Kihara Y, Koizumi M, Hirota M, Ito T, Kataoka K, Kitagawa M, Inui K, Takeyama Y. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(35):5798–5805.
26. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(9):855-8.
27. Bortolotti P, Saulnier F, Colling D et al. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology.*2014; 20:16113–16122.
28. Stigliano S, Sternby H, Madariac E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Digestive and Liver Disease.* 2017; 49(6):585–594.
29. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery.* 2006; 13:42–47.
30. Pendharkar SA, Petrov MS. Bringing patient-centered care to the fore in diseases of the pancreas. *Gastroenterology Research and Practice.* 2015; 459214.
31. Oláh A, Belágyi T, Pótó L, Romics L, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54:590–594.
32. Besselink MG, Santvoort HC. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2008; 371: 651–659.
33. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *American Journal of Gastroenterology.* 2010; 105:705-707.
34. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, Billi P, Butturini G, Calculli L, Cannizzaro R, Carrara S, Crippa S, De Gaudio R, De Rai P, Frulloni L, Mazza E, Mutignani M, Pagano N, Rabitti P, Balzano G. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2015; 47(7):532-43.

35. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Practical Guidelines for Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2010; 10:523–535.
36. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Annals of Surgery*. 2006; 244(6): 959–965.
37. Spanier BWM, Bruno MJ, Mathus-Vliegen EMH. Enteral Nutrition and Acute Pancreatitis: A Review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011; Article ID 857949, 9 pages.
38. Moraes JM , Felga GE , Chebli LA et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization; results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 517–522.
39. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33(3):277-316.
40. Yi F, Ge L, Zhao J et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med*. 2012; 51:523–30.
41. Petrov MS, Loveday BPT, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips ARJ, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2009; 96(11):1243 – 1252.
42. Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O’Keefe SJD. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas*. 2005; 31(4):353–359.
43. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006; 40(5):431–434.

44. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28(4):338-42.
45. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2011; 34(1):S62–S69.
46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association., European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(1):193-203.
47. Whitcomb DC. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology.* 2013; 144:1292-1302.
48. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 98(2):271-84.
49. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Witteman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014; 371(21):1983-93.
50. Tao Y, Tang Ch, Feng W, Bao Y, Yu H. Early nasogastric feeding versus parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: A retrospective study. *Pak J Med Sci.* 2016; 32(6):1517–1521.
51. Eatock FC, Chong P, Menezes N et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100(2): 432–439.
52. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas.* 2012; 41(1):153-9.

Přehled vlastních publikací a prezentací

Publikace s IF a publikace související s tématem disertační práce

Publikace – **Vojtech Cesak**, Hedvika Cesakova, Jitka Brozova, Zdenek Jankovec, Zdenek Rusavy and Martin Matejovic. Insulin Pump Termination in Adult Patients. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2015; 6:10. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000606> (**IF 1,54**)

Publikace – Jankovec Z, **Česák V**, Krčma M, Žourek M, Rušavý Z: Can we predict success of insulin pump therapy: Can we predict success of insulin pump therapy? *Journal of Diabetes* 2014; 6: 384 – 386. (**IF 2.349**)

Publikace – Česak V, Zourek M, Krcma M, Pickova K, Cesakova H, Kovarova K, Rusavy Z.: Early enteral nutrition versus pancreatic diet in patients with severe acute pancreatitis - pilot data from a prospective randomized trial. (t.č. odesláno do časopisu Nutrition)

Publikace – **Česák V.**, Koláčková H. Akutní pankreatitida - etiologie, diagnostika a léčba. *Plzeňský lékařský sborník*, 2013, vol. 2013, s. 97-113. ISSN 0551-1038.

Publikace – **Česák V.**, Česáková H., Žourek M., Kovářová K., Rušavý Z. Výživa u akutní pankreatitidy. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2015, vol. 18, s. 136-140. ISSN 1211-9326.

Ostatní publikace

Publikace – Z. Jankovec, D. Čechurová, **V. Česák**, M. Krčma, M. Žourek, Z. Rušavý. Vede fyzická aktivita při přerušení dodávky inzulínu inzulinovou pumpou u pacientů s diabetem 1. typu ke klinicky významným změnám? I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň. *Vnitř Lék* 2013; 59(9): 764-768

Postery:

Česáková H., **Česák V.**, Jankovec Z., Rušavý Z.: Insulin Pump Therapy discontinuation in Adult Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 15, Supplement 1, 2013 (6th International Conference on Advanced Technologies and Treatment For Diabetes - ATTD 2013 – Paris).

Česáková H, **Česák V**: Subjective versus objective evaluation of microcirculation in septic patients. University Hospital Pilsen. Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition. 5th International Conference on Advanced Technologies and Treatment For Diabetes - ATTD 2012 – Barcelona.

Česák V, Česáková H, Jankovec Z, Rušavý Z: Ukončení léčby inzulinovou pumpou u dospělých. 49. Diabetologické dny, *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 2013; Suppl 1: s.36.

Česáková H, **Česák V**: Subjektivní versus objektivní hodnocení stavu mikrocirkulace u septických pacientů. Fakultní nemocnice Plzeň. Oddělení diabetologie, endokrinologie a nutriční. 48. Diabetologické dny v Luhačovicích, *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 2013; Suppl 1: s.38.

Česák V., Česáková H.: Ukončení léčby inzulinovou pumpou u dospělých. Technologie v Diabetologii 2013, Hotel Darovanský Dvůr.

Česák V., Česáková H.: Ukončení léčby inzulinovou pumpou u dospělých – nová data. Technologie v Diabetologii 2014, Hotel Darovanský Dvůr.

Česák V., Brožová J.: Pacient s inzulinorezistencí nejasné etiologie – kazuistika. Technologie v Diabetologii 2014, Hotel Darovanský Dvůr.

Česák V., Česáková H.: Kazuistika - De Quervainova thyreoiditis. Technologie v Diabetologii 2015, Hotel Darovanský Dvůr.

Česák V., Česáková H.: Kazuistika – „Horký chlapec“. Technologie v Diabetologii 2016, Hotel Darovanský Dvůr.

Česáková H., Česák V.: Kazuistika – Když RZP veze dušnost... Technologie v Diabetologii 2016, Hotel Darovanský Dvůr.

Česák V., Česáková H., Žourek M., Kovářová K., Rušavý Z.: Porovnání dlouhodobé enterální výživy a pankreatické diety u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou - pilotní data prospektivní randomizované studie. XXXI. MEZINÁRODNÍ KONGRES SKVIMP 2014, Hradec Králové.

Česák V., Česáková H.: Co chybí našim diabetikům. Technologie v Diabetologii 2017, Parkhotel Plzeň.

Přednášky:

Česák V., Žourek M., Čechurová D., Kovářová K., Rušavý Z. Porovnání dlouhodobé enterální výživy a pankreatické diety u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou, pilotní data prospektivní randomizované studie. XXXI. MEZINÁRODNÍ KONGRES SKVIMP a 1. česko-slovenský kongres klinické výživy 2015, Hradec Králové.

Edukační kongres & workshop 2012, Přednáška: Česák V. Diabetes mellitus 2. typu a pohybová aktivita. Edukační kongres & workshop, hotel Primavera Plzeň, 2012.

Česák V. Porovnání různých způsobů výživy u akutní pankreatity – retrospektivní studie. SVOČ LFP 2012.

Česák V. Porovnání dlouhodobé EV a pankreatické diety u pacientů s nekrotizující pankreatitidou – pilotní data randomizované studie. SVOČ LFP 2013.

Česák V. Porovnání dlouhodobé EV a pankreatické diety u pacientů s nekrotizující pankreatitidou – pilotní data randomizované studie. SVOČ LFP 2014.

Česák V., Česáková H., Žourek M., Kovářová K. Kazuistiky pacientů s enterální a parenterální výživou – ukázky pozitivních i negativních aspektů výživy. XXXII. mezinárodní kongres SKVIMP, 17.3. - 19.3.2016

9. PŘÍLOHY