

Received: 02.04.2019
Accepted: 10.09.2019
Published: 2.12.2019

Cukrzyca typu 2 i przewlekła choroba nerek jako czynniki rokownicze w ostrym zapaleniu trzustki

Type 2 diabetes and chronic kidney disease as important prognostic factors in acute pancreatitis

Anna Rostropowicz-Honka^{1,3}, Marian Klinger^{2,3}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Instytut Medycyny Uniwersytetu Opolskiego i Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Opole

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii w Opolu

³Instytut Medycyny Uniwersytetu Opolskiego i Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Opole

Streszczenie

Przeprowadzono analizę czynników rokowniczych ostrego zapalenia trzustki (OZT). Dokonano krytycznego przeglądu najważniejszych skali rokowniczych OZT: Apache II, Ransona, BISAP, Sofa, Marshalla. Wskazano na ich ograniczenia, ale i przydatność kliniczną we wczesnej stratyfikacji prognostycznej OZT. W diagnostyce różnicowej należy wyodrębnić etiologię alkoholową i żółciopochodną. Występująca przed zachorowaniem cukrzyca typu 2 i przewlekła choroba nerek znamienne pogarszają przebieg OZT i powinny być włączone do skali rokowniczych. Wykazano, że obecność cukrzycy z poziomem HBA1C powyżej 6,5% wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wśród chorych na OZT i wydłuża się okres hospitalizacji o 5 dni. Zaobserwowano również, że przewlekła choroba nerek istotnie zwiększa częstość powikłań infekcyjnych OZT i podnosi 3-miesięczną śmiertelność.

Słowa kluczowe:

ostre zapalenie trzustki • skale ciężkości i rokowania • cukrzyca typu 2 • przewlekła choroba nerek • znaczenie rokownicze

Summary

This study includes an analysis of acute pancreatitis (AP) prognostic factors as well as a critical review of the most important AP prognostic scales (APACHE II, Ranson, BISAP, SOFA, Marshall). The limitations of each scale were described. Simultaneously, the clinical applicability in the early prognostic AP stratification was presented, along with the clinical value of the alcoholic and gallstones etiology in the differential diagnosis. Pre-existing type 2 diabetes and chronic kidney disease significantly worsen the course of AP and should be included in the prognostic scale. It was shown that the diabetes coexisting with a HBA1C level above 6.5% significantly increases the mortality of AP patients and prolongs the period of hospitalization for 5 days. It was also observed that chronic kidney disease significantly increases the frequency of infective AP complications and raises 3-months mortality.

Keywords:

acute pancreatitis • severity and prognostic scale • diabetes type 2 • chronic kidney disease • prognostic significance

GICID	01.3001.0013.6093
DOI:	10.5604/01.3001.0013.6093
Word count:	4324
Tables:	5
Figures:	–
References:	41

Adres autorki: Anna Rostropowicz-Honka, Instytut Medycyny Uniwersytetu Opolskiego i Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, ul. Kosmonautów 6, 45-627 Opole; e-mail: annahonka@o2.pl

INFORMACJE OGÓLNE, OBJAWY KLINICZNE, WSKAŹNIKI LABORATORYJNE

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest jednym z najpoważniejszych ostrych stanów w gastroenterologii. Najczęstszą przyczyną OZT jest kamica żółciowa, odpowiedzialna za około 40% zachorowań, następnie alkohol – 30%, przyczyny jatrogenne, takie jak: powikłania po zabiegach cholangiopankreatografii wstecznej, po biopsjach trzustki, po operacjach – 10%, hipertriglicydemia jest przyczyną około 5% przypadków OZT, podobnie jak niektóre leki i toksyny. W dalszej kolejności jest niedrożność dróg żółciowych lub trzustkowych wywołanych przez guza trzustki lub brodawkę Vatera, zwężenie nie-nowotworowe przewodu trzustkowego, zmiany anatomiczne trzustki – tzw. trzustka dwudzielna, trzustka obrączkowata. Do rzadkich przyczyn należy hiperkalce mia, infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, zapalenie autoimmunologiczne. Znaczenie może mieć również predyspozycja genetyczna. Udział czynników genetycznych jest szczególnie dobrze udokumentowany w OZT występującym rodzinnie, w nawracających OZT i OZT rozwijających się u dzieci. Prowadzące do OZT mutacje zidentyfikowano w genach kodujących kationowy i anionowy trypsynogen (PRSS1-PRSS2), trzustkowego inhibitora wydzielania trypsyny (SPINK1), kodującym białko tworzące kanał chlorkowy (CFTR), chymotrypsyny C (CTRC), receptora wrażliwego na stężenie wapnia (CASR) oraz kodującym białko łączy międzykomórkowych kładynę-2 (CDLN) [7, 37]. W części przypadków nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego, mówi się wówczas o idiopatycznym zapaleniu trzustki [23].

Choroba charakteryzuje się nagłym, silnym bólem w nadbrzuszu, często promieniującym do pleców, co najmniej trzykrotnym wzrostem aktywności amylazy lub lipazy we krwi oraz zmianami tego narządu w badaniach obrazowych [3]. Bardziej swoistym i czułym enzymem jest lipaza, rozkładająca triglicerydy do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu. Jest wytwarzana tylko w trzustce. Natomiast amylaza, rozkładająca skrobię, oprócz trzustki, jest wytwarzana także w innych narządach, przede wszystkim w śliniankach; śladową aktywność wykazuje także w dwunastnicy, jelicie czczym, krętym, grubym, w płucach, jajowodzie, tarczycy. Jej aktywność znamienne wzrasta także

w zapaleniu ślinianek i w innych ostrych stanach chorobowych jamy brzusznej: perforacji wrzodu trawiennego, niedrożności przewodu pokarmowego, zatorze tętnicy kręzkowej, zapaleniu otrzewnej, guzach, urazach, ciąży pozamacicznej i innych [38].

SKALE CIĘŻKOŚCI I ROKOWANIA OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

W praktyce klinicznej rozpoznanie stawia się najczęściej na podstawie typowego wywiadu oraz stwierdzeniu odchyłań w badaniach laboratoryjnych. W pierwszych godzinach hospitalizacji diagnostyka obrazowa przeważnie ogranicza się do USG jamy brzusznej w celu oceny dróg żółciowych i obecności kamicy. Stwierdzenie etiologii żółciopochodnej określa dalsze postępowanie, czyli wykonanie zabiegu cholangiopankreatografii wstecznej w ciągu pierwszych 24 godzin od początku objawów [5]. Tomografię komputerową jamy brzusznej wykonuje się w 3.–4. dobie od początku objawów, aby określić postać OZT i ewentualny obszar martwicy trzustki [31].

Kliniczny przebieg ostrego zapalenia trzustki jest obecnie oceniany według zmodyfikowanej w 2012 r. klasyfikacji z Atlanty. Wyróżnia się w niej postać łagodną, umiarkowaną ciężką oraz ciężką. Postać łagodna przebiega bez niewydolności narządowej, nie obserwuje się powikłań miejscowych i ogólnoustrojowych, a choroba mija zwykle w ciągu tygodnia. Śmiertelność w tej postaci jest niewielka i nie przekracza 1%. W postaci umiarkowanej ciężkiej dochodzi do przejściowej – poniżej 48 godzin – niewydolności narządowej i/lub miejscowych lub ogólnoustrojowych powikłań, bez niewydolności narządowej. Powikłania ogólne to zaostrzenie chorób przewlekłych pacjenta z OZT, na przykład choroby niedokrwiennej serca, obturacyjnej choroby płuc i innych chorób przewlekłych. Śmiertelność w tej postaci wzrasta do około 8%. W postaci ciężkiej rozwijają się objawy niewydolności układu sercowo-naczyniowego, niewydolności oddechowej lub niewydolności nerek, które utrzymują się powyżej 48 godzin. Ryzyko zgonu wzrasta wówczas do 36–50% [1]. Skrajnie wysoka śmiertelność, sięgająca nawet 100%, dotyczy chorych z niewydolnością wielonarządową i zakażoną martwicą trzustki [26].

Przez wiele lat próbowano skonstruować wieloczynnikowe skale jako narzędzia pomocnicze w klasyfikowa-

niu chorych i prognozowaniu przebiegu choroby. Skale te uwzględniały badania laboratoryjne, obrazowe oraz inne dane, takie jak: wiek, wartość ciśnienia tętniczego, wydolność układu oddechowego, BMI, obecność wysięku opłucnowego, stopień zaburzeń świadomości chorego i inne. Ograniczeniem większości dotychczasowych skali jest liczba uwzględnianych zmiennych – od 3 (skala Marshalla) do 14 (skala APACHE II) – oraz konieczny czas obserwacji. Mają one umiarkowaną przydatność kliniczną, gdyż część z nich obejmuje zbyt mało elementów klinicznych, nie identyfikując z odpowiednią czułością stopień ciężkości i rokowanie. Inne są zbyt wieloczynnikowe i ze względu na ich złożoność, mało przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Pierwsza skala ciężkości i rokowania w OZT została opracowana przez Johna Ransona w 1974 r. [30], jest używana w niezmięnionej postaci do dzisiaj. Ujęto w niej dwukrotną analizę wybranych parametrów – w chwili przyjęcia do szpitala i po 48 godzinach. Pierwszej ocenie podlegają: wiek powyżej 55 lat, leukocytoza, stężenie glukozy, aktywność LDH oraz Aspat, ujęte w Tabeli 1. Każde stwierdzone odchylenie uzyskuje 1 punkt. Uzyskanie co najmniej 3 punktów wskazuje na ciężki przebieg OZT już na początku choroby i determinuje dalsze postępowanie. Po 48 godzinach ocenia się kolejne parametry: hematokryt, stężenie azotu mocznika, wapnia, pO_2 , niedobór zasad, sekwestracja płynów, przedstawione w Tabeli 2. Jeżeli w wyniku ponownej oceny chory uzyskuje co najmniej 3 punkty, oznacza to stan zagrożenia życia, wymagający kontynuacji leczenia w oddziale intensywnej terapii.

Skala Ransona w wersji omówionej wyżej zawiera 11 parametrów i w tej postaci dotyczy ostrych zapaleń trzustki na tle alkoholowym. Jej zmodyfikowana wersja, 10-parametrowa, służy ocenie chorych z żółciopochodnym OZT. Przy przyjęciu ocenia się: wiek powyżej 70 lat, leukocytoza powyżej 18000 kom/mm³, stężenie glukozy powy-

żej 220 mg/dl, aktywność Aspat powyżej 250 IU/L, LDH powyżej 400 IU/L. Po upływie 48 godzin ocena dotyczy następujących 5 parametrów: stężenie wapnia w surowicy poniżej 8 mg/dl, zmniejszenie hematokrytu o więcej niż 10%, wzrost stężenia azotu mocznika o co najmniej 2 mg/dl, niedobór zasad powyżej 5 mEq/l, sekwestracja płynów powyżej 4 litrów. Każde stwierdzone odchylenie w tych badaniach również oceniane jest na 1 punkt. Skala Ransona pozwala także na oszacowanie ryzyka zgonu. Śmiertelność wzrasta wraz z uzyskaniem większej liczby punktów: 3-4 pkt – 15%, 5-6 pkt – 40%, 7-8 pkt – śmiertelność 100%. Słabością tej skali jest konieczność wykonania wszystkich 11 badań i 48-godzinna obserwacja chorego. Mimo tych ograniczeń skala Ransona nadal jest przydatna w codziennej praktyce lekarskiej i ułatwia decyzję o leczeniu chorego w oddziale intensywnej terapii. Przydatne kalkulatory wyliczające ryzyko dla pacjenta można znaleźć w Internecie i w prosty, szybki sposób dokonać stratyfikacji ryzyka.

Inną przydatną skalą prognostyczną jest skala Marshalla, która ocenia stopień wydolności trzech najważniejszych układów: sercowo-naczyniowego, oddechowego i nerek [13]. W klasyfikacji z Atlanty użyto zmodyfikowanej skali Marshalla, która pozwala w stosunkowo prosty sposób i szybko zidentyfikować pacjentów z OZT o niepomyślnym przebiegu. Jej zaletą jest wykorzystanie niewyszukanych parametrów, powszechnie dostępnych, niewymagających złożonej aparatury i zaawansowanego monitorowania. Powtarzalność pomiarów w tej skali pozwala na klasyfikowanie chorych z OZT o łagodnym przebiegu, umiarkowanie ciężkim i ciężkim oraz obiektywne weryfikowanie ich stanu klinicznego.

Przetrwala niewydolność narządową definiuje się wtedy, gdy u chorego wylicza się co najmniej 2 punkty dla przynajmniej jednego z ocenianych układów, utrzymującą się powyżej 48 godzin. Śmiertelność wzrasta wraz z cza-

Tabela 1. Ocena przy przyjęciu do szpitala

1	Wiek	>55 lat
2	Liczba leukocytów	>16 tys. mm ³
3	Stężenie glukozy	>200 mg/dl (>11 mmol/L)
4	Aktywność LDH	>350 j.m./L
5	Aktywność Aspat	>250 j.m./L

Tabela 2. Ocena po 48 godzinach

1	Hematokryt	Zmniejszenie o $\geq 10\%$
2	Mocznik	Zwiększenie o ≥ 5 mg/dl lub stężenie $\geq 1,8$ mmol/L
3	Wapń	<8 mg/dl (<2 mmol/L)
4	pO_2	<60 mmHg
5	Niedobór zasad	>4 mmol/L
6	Sekwestracja płynów	>6000 ml

Tabela 3. Zmodyfikowana skala Marshalla

Układ	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Oddechowy (PaO ₂ / FiO ₂)	>400	301–400	201–300	101–200	<101
Nerki (kreatynina w surowicy mg/dl)	<1,4	1,4–1,8	1,9–3,6	3,6–4,9	>4,9
Sercowo-naczyniowy (skurczowe RR, mmHg)	>90	<90, odpowiedź na resuscytację płynową	<90, brak odpowiedzi na resuscytację płynową	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2

sem trwania niewydolności narządowej i jeżeli przechodzi w niewydolność wielonarządową. Niekorzystne pod względem rokowania jest również współistnienie niewydolności narządowej już w chwili rozpoznania OZT lub gdy rozwija się w ciągu pierwszych 24 godzin [33].

Alternatywą dla zmodyfikowanej skali Marshalla może być uproszczona wersja znanej od 1998 r. skali o nazwie SOFA (sequential organ failure assessment score), która ocenia niewydolność wielonarządową u chorych z sepsą przyjmowanych do oddziału intensywnej terapii i ułatwia później codzienną ocenę ich stanu. Ocenie w tej skali podlegają układy: oddechowy, krążenia, hemostaza, funkcja wątroby, nerek oraz układ nerwowy [36].

Jej uproszczona wersja – quick SOFA – pozwala szybko wyłonić pacjentów z podejrzeniem zakażenia lub z potwierdzonym zakażeniem, którzy zagrożeni są rozwinięciem się sepsy, a przebywają na innych oddziałach szpitalnych. Wystąpienie co najmniej dwóch nieprawidłowości, takich

jak: skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mmHg, przyspieszenie oddechu >22/min, zaburzenia świadomości (ocenione klinicznie lub według skali Glasgow <15 punktów) wskazują na istotne ryzyko rozwoju sepsy i pozwalają chorego zakwalifikować do dalszego leczenia w OAIT [27].

Skala APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – jest najpowszechniej używaną skalą w Stanach Zjednoczonych. Łączy ocenę 14 parametrów klinicznych i laboratoryjnych. W Polsce skala jest używana przede wszystkim w oddziałach intensywnej terapii, a jej wykonanie jest czasochłonne. Może być wykorzystana w każdym momencie hospitalizacji chorego. Uzyskanie co najmniej 8 punktów w tej skali rokuje niekorzystnie. Skalę APACHE II przedstawia Tabela 4 [34].

W ostatnich latach coraz częściej stosuje się prostą skalę BISAP – the bedside index for severity in acute pancreatitis. Jest to 5-punktowa skala, według której pacjenta można ocenić już w pierwszej dobie hospitalizacji. Za

Tabela 4. Skala APACHE II

Oceniane parametry	Wskaźniki nadmiernie wysokie					Wskaźniki nadmiernie niskie					Pkt
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
Temp. w odbytnicy (st. C)	≥41	39–40,9	38,3–38,9	37,5–38,2		34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9		
Średnie RR (mmHg)	≥160	130–159	110–129				50–69		≤49		
AS (uderzeń/min)	≥180	140–179	13–139	110–129		60–69	55–59	40–54	≤39		
Częstość oddechu (1/min)	≥50	35–49		25–34		10–11	6–9		≤5		
aPO ₂	≥500	350–499	200–349								
PO ₂ (mmHg)						61–70		55–60	≤55		
pH tętnicze	≥7,7	7,6–7,69	7,5–7,59				7,25–7,32	7,16–7,24	≤7,15		
HCO ₃ w surowicy (mmol/L)	≥52	41–51,9	31–40,9	27–30,9		22–23,9	18–21,9	15–17,9	≤15		
Na w surowicy (mEq/l)	≥180	170–179	155–169	150–154			120–129	111–119	≤110		
K w surowicy (mEq/l)	≥7	6–6,9		5,5,9		3–3,4	2,5–2,9		≤2,5		
Kreatynina w surowicy (mg/100ml)	≥3,5	2–3,4	1,5–1,9				≤0,6				
Hematokryt (%)	≥60		50–59,9	46–49,9			20–29,9		≤20		
Leukocytoza (x10 ³ /mm ³)	≥40		20–39,9	15–19,9			1–2,9		≤1		

Stopień świadomości wg Glasgow <15 pkt

Tabela 5. Skala BISAP

Parametr	Kryterium
Stężenie azotu mocznika w surowicy krwi	>25 mg %
Stan świadomości	upośledzony (<15 punktów w skali Glasgow)
SIRS	obecny
Wiek pacjenta	>60 lat
Wysięk opłucnowy	obecny w badaniach obrazowych

każdy obecny u chorego parametr liczy się 1 punkt. Wynik ≥ 3 punktów wskazuje na ciężki przebieg OZT. W ten sposób stosunkowo wcześniej można zidentyfikować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [25]. Skalę BISAP przedstawiono w Tabeli 5.

Obecnie korzysta się aż z 18 różnych skal prognostycznych w ostrym zapaleniu trzustki, z których wyżej omówiono kilka najważniejszych. Posługiwanie się w codziennej praktyce klinicznej skalami rokowniczymi z pewnością ułatwia obserwację chorego, interpretację wyników badań i ułatwia podejmowanie dalszych decyzji terapeutycznych. Opisanie stanu chorego za pomocą punktów w danej skali jest ponadto uniwersalnym kodem, rozumianym przez lekarzy z innych oddziałów i szpitali, zajmujących się chorymi z ostrym zapaleniem trzustki.

Nasuwa się pytanie, która z wyżej przytoczonych skali najtrafniej ocenia stan kliniczny pacjenta i jego rokowanie. Najczęściej analizowanymi pod tym względem skalami były APACHE II i Ransona. Mediany czułości i swoistości pierwszej z nich przy progu 7 punktów wynosiły odpowiednio 100 i 63%. Skala Ransona wykazywała przy progu 2 punktów medianę czułości 90% i swoistości 67%. Analizowane grupy chorych były zróżnicowane – od 188 do ponad 3500 pacjentów w różnych badaniach [4].

W 2002 r. Halonen i wsp. przeanalizowali przydatność zmodyfikowanej skali Marshalla w grupie 234 fińskich chorych z OZT o ciężkim przebiegu. Po 72 godzinach śmiertelność została przewidziana z 59% czułością i 91% swoistością, dorównując skali APACHE II (65% czułość i 91% swoistość). Ci sami autorzy przeprowadzili również ocenę porównawczą skal Marshalla i SOFA w retrospektywnym badaniu w grupie 113 chorych. Obie skale prognozowały ryzyko zgonu w podobnym stopniu. W porównaniu do skali Marshalla, skala SOFA ma tę przewagę, że uwzględnia w swojej prognozie także aspekty terapeutyczne, np. konieczność zastosowania sztucznego oddychania i wsparcia układu krążenia katecholaminami, tym samym definiuje ciężki stopień niewydolności podstawowych układów. Uzyskanie powyżej 4 punktów w skali SOFA przewiduje śmiertelność po 48 godzinach z 86% czułością i 79% swoistością [9].

Reasumując, wydaje się, że żadna z dotychczas powszechnie używanych skali nie prognozuje wystarczająco szybko i z wystarczającą czułością i swoistością dalszego przebiegu OZT oraz nie pozwala szybko oszacować ryzyka zgonu. Nie-

które skale, ze względu na swoją złożoność, są niepraktyczne, część wymaga długiego czasu obserwacji chorego. Wskazane jest dalsze poszukiwanie narzędzi umożliwiających szybką i trafną ocenę stanu chorego i wdrożenie adekwatnych działań terapeutycznych [14, 15, 16]. Być może uwzględnienie drugiej co do częstości etiologii – alkoholowej – przyznając dodatkowy punkt – poprawiłoby czułość skali. Wiadomo bowiem, że nadużywanie alkoholu, zwłaszcza przewlekłe, ma liczne niekorzystne działania ogólnoustrojowe oraz w samej trzustce.

Prognozy co do przebiegu ostrego zapalenia trzustki są oparte na analizie wielu czynników – wynikach badań laboratoryjnych, obrazowych, danych klinicznych. Stopień aktywności enzymów trzustkowych – amylazy i lipazy – oraz nasilenie dolegliwości bólowych brzucha nie są czynnikiem determinującym przebieg choroby. Spośród pojedynczych parametrów laboratoryjnych przede wszystkim czule białka ostrej fazy: stężenie CRP (>150 mg/dl) oraz prokalcytoniny (>3,5 ng/ml), znacznie podwyższone już na początku objawów, mogą być zwiastunem ciężkiego przebiegu [20, 24]. Podobne znaczenie ma także podwyższone stężenie hematokrytu powyżej 44%, świadczące o sekwestracji płynów oraz stężenie azotu mocznika >20 mg/dl [12, 35].

W celach prognostycznych u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki głównymi parametrami laboratoryjnymi podlegającymi ocenie są wskaźniki zapalne – leukocytoza, białka ostrej fazy, równowaga kwasowo-zasadowa, funkcja nerek. Mniejszą uwagę zwraca się na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które często towarzyszą ostremu zapaleniu trzustki. Hiperglikemia może wynikać z cukrzycy wcześniej istniejącej i leczonej, może być objawem choroby dotychczas nierozpoznanej lub też może występować u pacjentów bez cukrzycy jako wyraz ostrej reakcji zapalnej i/lub ciężkości uszkodzenia wysp trzustkowych. Ma to związek z aktywacją hormonów osi przysadkowo-nadnerczowej – kortyzolu i katecholamin, a także zwiększoną insulinoopornością wynikającą z wpływu cytokin prozapalnych [6]. Hiperglikemia wywołuje wiele niekorzystnych zjawisk: nasila reakcje zapalne przez wzrost stężenia głównie interleukiny-6, zmniejsza liczbę limfocytów we krwi, zmienia niekorzystnie mikrokrążenie, wywołuje apoptozę komórek [39].

Chorzy z cukrzycą typu 2 mają wyższe ryzyko zachorowania na OZT, co wynika z wielu czynników: otyłości, współistniejącej hipertriglicydemii, częstszego występowania

kamicy żółciowej [22]. Otyłość u tych chorych jest skutkiem stylu życia, kaloryczności diety, małej ilości ruchu, zespołu metabolicznego nasilającego insulinooporność. Ponadto obecność nadmiernej tkanki tłuszczowej jest źródłem wielu mediatorów zapalnych, niekorzystnie wpływających na przebieg innych chorób. Badania obserwacyjne wskazują jednocześnie na gorszy przebieg OZT u chorych z cukrzycą typu 2. Chorzy ci są przeważnie obciążeni innymi poważnymi chorobami przewlekłymi: układu sercowo-naczyniowego, schorzeniami neurologicznymi, niewydolnością nerek, które wpływają niekorzystnie na rokowanie. Chorzy z cukrzycą i OZT częściej generują lokalne powikłania, częściej dochodzi u nich do przetrwałej niewydolności jednego lub więcej układów i w związku z tym częściej wymagają leczenia w oddziałach intensywnej terapii [32]. Uwzględniając klasyfikację z Atlanty, chorzy z cukrzycą typu 2 mają prawie 60% większe ryzyko przyjęcia do oddziału intensywnej opieki, wdrożenia procedur ratujących życie, takich jak mechaniczna wentylacja, dializy [10]. Wykazano, że obecność cukrzycy, z poziomem HbA1C powyżej 6,5%, wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wśród chorych na OZT. Ci sami autorzy wykazują także, że wydłuża się okres ich hospitalizacji o 5 dni [41].

Ściśle związana z cukrzycą typu 2 jest przewlekła choroba nerek (PChN). Wieloletnia cukrzyca, zwłaszcza niedostatecznie kontrolowana, jest obecnie najczęstszą przyczyną rozwoju przewlekłej choroby nerek, zajmując pierwszą pozycję w programach dializoterapii.

Istotnym rokowniczo czynnikiem w przebiegu OZT jest stopień wydolności nerek; jest to parametr uznany i wykorzystywany w większości skali prognostycznych. Prawie 25% pacjentów z cukrzycą typu 2, hospitalizowanych z powodu OZT, cierpi jednocześnie na przewlekłą chorobę nerek, która zwiększa śmiertelność w przebiegu tej choroby [29]. U tych chorych zdecydowanie częściej rozwija się ciężka postać OZT, z niewydolnością wielonarządową oraz martwicą trzustki. Za ten niekorzystny przebieg odpowiadają liczne mediatory zapalne, przede wszystkim cytokiny, fosfolipaza A, metabolity kwasu arachidowego, czynnik aktywujący płytki. Spośród cytokin główną rolę odgrywa czynnik martwicy nowotworów TNF- α , interleukiny oraz transformujący czynnik wzrostu TGF [40]. TNF- α jest wydzielany przez aktywowane granulocyty obojętnochłonne i jest głównym czynnikiem sprawczym kaskady niekorzystnych zdarzeń w obrębie mięszu trzustki: powoduje mikrokatary w naczyniach, niedokrwienie, krwawienie, obrzęk i martwicę komórek trzustki. Granulocyty obojętnochłonne naciekają tkanki narządów mięszowych, m.in. trzustki i nerek, dochodzi do katabolizmu i fagocytozy. TNF- α aktywuje ponadto cytokiny prozapalne: IL 1, -6, -8, które wywołują ogólnoustrojową reakcję zapalną (systemic inflammatory reaction syndrome, SIRS) [21].

Przebieg ostrego zapalenia trzustki i rokowanie w tej chorobie w dużej mierze jest uzależnione od chorób towarzyszących. Chorzy z ostrym zapaleniem trzustki

i przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza w schyłkowym stadium, mają gorszy przebieg i gorsze rokowanie co do przeżycia. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez V. Chouhan i wsp., obejmującym grupę 1045 chorych z OZT, wykazano, że już stosunkowo niewielki ubytek GFR poniżej 60 ml/min (3 okres PChN) jest istotnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu OZT w porównaniu z grupą osób z prawidłową funkcją nerek. U tych chorych zwiększa się ryzyko powikłań infekcyjnych, ponadto wykazano większą 3-miesięczną śmiertelność po epizodzie OZT w porównaniu z grupą kontrolną. Inna obserwacja dotyczyła wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych w związku z powikłaniami po przebytych OZT, które u chorych z PChN były znacznie częstsze [2].

Schyłkowa niewydolność nerek i dializoterapia predysponują jednocześnie do OZT, wpływają na to czynniki związane z PChN: toksyny mocznicowe, wtórna nadczynność przytarczyc, hiperkalcemia, hipertriglicydemia. Szczególną grupą ryzyka OZT są chorzy leczeni dializą otrzewnową. Zaobserwowano, że osoby leczone tą metodą mają częściej ciężki przebieg OZT, z martwicą trzustki. Uważa się, że wpływ ma płyn dializacyjny, obecność w jamie otrzewnowej cewnika do dializ, powikłania infekcyjne (zapalenia otrzewnej, infekcje w tunelu cewnika) oraz zmiany stężeń wapnia, który dyfunduje przez błonę otrzewnową, co może wpływać na powstanie miejscowych zwapnień w trzustce [17]. Rozważa się także wpływ zwiększonej aktywności enzymów przewodu pokarmowego, jak cholecystokinina, glukogonozależny peptyd insulinotropowy (GIP), glukagon, które mogą stymulować zwiększenie wydzielania enzymów trzustkowych i tym samym prowadzić do OZT [8].

Szczególnym czynnikiem etiologicznym OZT, predysponującym jednocześnie do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, jest alkohol. Jego nadużywanie prowadzi do innych patologii: rozwoju nadciśnienia, miażdżycy, hiperurykemii, insulinooporności, cukrzycy. W ten sposób wcześniej uszkodzone naczynia mikrokrążenia w narządach mięszowych są bardziej podatne na niekorzystny wpływ różnych mediatorów ostrej reakcji zapalnej i łatwiej dochodzi do niedokrwienia [11].

Cukrzyca typu 2 i przewlekła choroba nerek nieuchronnie prowadzą do nieodwracalnych zmian w mikrokrążeniu. Inicjują zwiększoną aktywność cytokin zapalnych; dochodzi do podtrzymywania przewlekłej reakcji zapalnej śródbłonna naczyniowego, co w sytuacji nagłego niedoboru płynów, ich sekwestracji w przebiegu OZT, hipowolemii powoduje niedokrwienie i niedotlenienie tkanek i narządów. W wyniku tych niekorzystnych zdarzeń chorzy z OZT z towarzyszącą cukrzycą i/lub niewydolnością nerek częściej generują SIRS, są w gorszym stanie klinicznym i częściej wymagają hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii. Jest to szczególna populacja chorych, obarczona wysokim ryzykiem zgonu w porównaniu do analogicznej grupy chorych z OZT bez tych chorób towarzyszących [18].

Istotna wartość rokownicza podwyższonego stężenia kreatyniny nie podlega dyskusji i jest od dawna jednym z elementów ocenianych w skalach rokowniczych OZT. Wydaje się jednak, że hiperglikemia podobnie pogarsza przebieg i rokowanie. Populacja chorych z cukrzycą szybko rośnie, rośnie także liczba chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Celowe jest więc ujęcie obu tych przewlekłych chorób w czynnikach prognostycznych pacjentów z OZT i traktowanie ich jako chorych z grupy wysokiego ryzyka, zagrożonych ciężkim przebiegiem i wysokim ryzykiem zgonu. Problemem może być identyfikacja chorych z wcześniej istniejącą cukrzycą lub PChN w sytuacji braku takich danych z wywiadu. Na zaostrzenie PChN może wskazywać znacznie głębsze pogłębienie ubytku filtracji kłębuszkowej niż uzasadniałoby to ciężkość OZT. Podobną wskazówką na rzecz wcześniej istniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej może być znaczna hiperglikemia, niewspółmiernie wysoka do obrazu klinicznego OZT. Pomocniczym badaniem w różnicowaniu pochodzenia hiperglikemii może być HbA1C. Wprawdzie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie uznaje HbA1C jako badania diagnostycznego, na podstawie którego rozpoznaje się cukrzycę, to jednak odsetek HbA1C powyżej 6,5–7% przemawia za wcześniej istniejącą cukrzycą. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne już wprowadziło ten parametr do

standardu diagnostycznego. W różnych krajach Europy też toczy się dyskusje na ten temat [19, 28]. Za element potwierdzający można uznać utrzymywanie się ubytku filtracji kłębuszkowej i zaburzeń metabolizmu glukozy po ustąpieniu OZT. Problem ten z pewnością wymaga dalszych badań i ustaleń.

PODSUMOWANIE

- Ostre zapalenie trzustki ma zróżnicowane rokowanie i w najcięższych postaciach nadal łączy się z bardzo wysoką śmiertelnością.
- Skale prognostyczne – przy wszystkich ograniczeniach – są przydatne klinicznie, wcześniej wyodrębniając pacjentów o najmniej pomyślnym rokowaniu, wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii.
- Cukrzyca typu 2 i przewlekła choroba nerek w bardzo istotnym stopniu pogarszają przebieg ostrego zapalenia trzustki.
- Obie te choroby nie są, a powinny być uwzględniane w skalach prognostycznych ostrego zapalenia trzustki.
- Istotne w ocenie zagrożenia powikłaniami ogólnoustrojowymi ostrego zapalenia trzustki jest odróżnienie etiologii alkoholowej i zółciopochodnej.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group: Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013; 62: 102–111
- [2] Chouhan V., Monachese M., Saleh M.A., Richardson A., Lee P., Lopez R., Chak A., Glessing B., Stevens T.: Baseline chronic kidney disease is a risk factor for severity and mortality in acute pancreatitis: a multicenter study. *Gastroenterology*, 2018; 154 (Suppl. 1): 288
- [3] Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.: American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2018; 154: 1096–1101
- [4] Di M.Y., Liu H., Yang Z.Y., Bonis P.A., Tang J.L., Lau J.: Prediction models of mortality in acute pancreatitis in adults. A systematic review. *Ann. Intern. Med.*, 2016; 165: 482–491
- [5] Fisher J.M., Gardner T.B.: The „Golden Hours” of management in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107: 1146–1150
- [6] Garg R., Chaudhuri A., Munschauer F., Dandona P.: Hyperglycemia, insulin and acute ischemic stroke. A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*, 2006; 37: 267–273
- [7] Głuszek S., Kozieł D.: Genetic determination of pancreatitis. Determinacja genetyczna zapaleń trzustki. *Medical Studies/Studia Medyczne*, 2018; 34: 70–77
- [8] Golay V., Roychowdhary A.: Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren. Fail.*, 2012; 34: 1338–1340
- [9] Halonen K.I., Pettilä V., Leppäniemi A.K., Kempainen E.A., Puolakkainen P.A., Haapiainen R.K.: Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit. Care Med.*, 2002; 30: 1274–1279
- [10] Kikuta K., Masamune A., Shimosegawa T.: Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2015; 21: 7367–7374
- [11] Kumar R., Pahwa N., Jain N.: Acute kidney injury in severe acute pancreatitis: An experience from a tertiary care center. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2015; 26: 56–60
- [12] Kwong W.T., Ondrejko A., Vege S.S.: Predictors and outcomes of moderately severe acute pancreatitis – Evidence to reclassify. *Pancreatol.*, 2016; 16: 940–945
- [13] Lankisch P.G., Weber-Dany B., Maisonneuve P., Lowenfels A.B.: Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 1401–1405
- [14] Lipiński M., Rydzewska G.: Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome. *Gastroenterol. Rev.*, 2017; 12: 140–144
- [15] Lipiński M., Rydzewska-Rosolowska A., Rydzewski A., Cicha M., Rydzewska G.: Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) – Progress in prediction of AP severity. *Pancreatol.*, 2016; 17: 24–29
- [16] Lipiński M., Rydzewska-Rosolowska A., Rydzewski A., Rydzewska G.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of disease severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2015; 44: 448–452
- [17] Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J.: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.*, 1995; 23: 1638–1652
- [18] Miko A., Farkas N., Garami A., Szabo I., Vincze A., Veres G., Bajor J., Alizadeh H., Rakonczay Z., Vigh E., Márta K., Kiss Z., Hegyi P., Czako L.: Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreas*, 2018; 47: 917–923
- [19] Milczarczyk A., Franek E.: Hemoglobina glikowana w rozpoznawaniu cukrzycy. Glycated haemoglobin in the diagnosis of diabetes. *Choroby Serca i Naczyń*, 2012; 9: 161–163

- [20] Mofidi R., Suttie S.A., Patil P.V., Ogston S., Parks R.W.: The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*, 2009; 146: 72–81
- [21] Naqvi R.: Acute kidney injury in association with acute pancreatitis. *Pak. J. Med. Sci.*, 2018; 34: 606–609
- [22] Noel R.A., Braun D.K., Patterson R.E., Bloomgren G.L.: Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes; a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 2009; 32: 834–838
- [23] Pagliari D., Brizi M.G., Saviano A., Mancarella F.A., Dal Lago A.A., Serricchio M.L., Newton E.E., Attili F., Manfredi R., Gasbarrini A.: Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019; 23: 771–787
- [24] Palliser A., Jorba R., Ramia J.M., Rodriguez J.A., Subirana H., Ortiz de Zarate L., Gonzalez J.A., Navarro S.: Biological markers of severity in acute pancreatitis. *Central Eur. J. Med.*, 2014; 9: 550–555
- [25] Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.K., Slivka A., Whitcomb D.C.: Comparison of BISAP, Ransons, APACHE II and CTSI Scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; 105: 435–441
- [26] Petrov M.S., Shanbhag S., Chakraborty M., Phillips A.R., Windsor J.A.: Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2010; 139: 813–820
- [27] Plevin R., Callcut R.: Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg. Acute Care Open*, 2017; 2: e000088
- [28] Potyrska M., Sojka E., Strojek K.: Wartość HbA1c jako narzędzie do rozpoznawania cukrzycy. *Diabet. Prakt.*, 2011; 12: 202–209
- [29] Radcliffe N.J., Seah J.M., Clarke M., MacIsaac R.J., Jerums G., Ekin E.: Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J. Diabetes Investig.*, 2017; 8: 6–18
- [30] Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C.: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1974; 139: 69–81
- [31] Rosołowski M., Lipiński M., Dobosz M., Durlak M., Głuszek S., Kuśnierz K., Lampe P., Małecka-Panas E., Nowakowska-Duńska E., Nowak-Niezgoda M., Radomańska B., Talar-Wojnarowska R., Wereszczyńska-Sięmiątkowska U., Rydzewska G.: Management of acute pancreatitis (AP) – Polish Pancreatic Club recommendations. *Gastroenterol. Rev.*, 2016; 11: 65–72
- [32] Shen H.N., Lu C.L., Li C.Y.: Effect of diabetes on severity and hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Diabetes Care*, 2012; 35: 1061–1066
- [33] Sureka B., Bansal K., Patidar Y., Arora A.: Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited. *Gastroenterol. Rep.*, 2016; 4: 16–23
- [34] Suvarna R., Pallipady A., Bhandary N., Hanumanthappa: The clinical prognostic indicators of acute pancreatitis by APACHE II Scoring. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2011; 5: 459–463
- [35] Takeda T., Nakai Y., Mizuno S., Suzuki T., Sato T., Hakuta R., Ishigaki K., Saito K., Saito T., Watanabe T., Takahara N., Mouri D., Kogure H., Ito Y., Hirano K. i wsp.: Fluid sequestration is a useful parameter in the early identification of severe disease of acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2019; 54: 359–366
- [36] Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G.: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 1996; 22: 707–710
- [37] Weiss F.U., Hesselbarth N., Párnicky A., Mosztbacher D., Lämmerhirt F., Ruffert C., Kovacs P., Beer S., Seltsam K., Griesmann H., Böhme R., Kaune T., Hollenbach M., Schulz H.U., Simon P. i wsp.: Common variants in the *CLDN2-MORC4* and *PRSS1-PRSS2* loci confer susceptibility to acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2018; 18: 477–481
- [38] Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S.: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002; 97: 1309–1318
- [39] Zechner D., Spitzner M., Müller-Graff T., Vollmar B.: Diabetes increases pancreatitis induced systemic inflammation but has little effect on inflammation and cell death in the lung. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2014; 95: 411–417
- [40] Zhang X.P., Wang L., Zhou Y.F.: The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: A review of current knowledge. *Dig. Dis. Sci.*, 2008; 53: 297–306
- [41] Zhao X., Chang M.H., Chen L., Jiang L., He M., Chen J., Hu Z., Ye H., Hu H., Zhou L., Li Y., Hu R.: An increased level of haemoglobin A1C predicts a poorer clinical outcome in patients with acute pancreatitis. *Clin. Endocrinol.*, 2012; 77: 241–245

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.