Povezanost metaboličkog sindroma i akutne upale gušterače

Kresović, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:214778

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Andrea Kresović

POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA I AKUTNE UPALE GUŠTERAČE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Andrea Kresović

POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA I AKUTNE UPALE GUŠTERAČE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada:

Doc. dr. sc. Goran Poropat, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Goran Hauser, dr.med.

2. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr.med.

3. Doc. dr. sc. Tamara Turk Wensveen, dr.med.

Rad sadrži 45 stranica, 1 sliku, 7 tablica, 48 literaturnih navoda

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru, doc. dr. sc. Goranu Poropatu, dr. med., na pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada, na izdvojenom vremenu i vjerovanju u uspjeh. Hvala Vam na svim danim savjetima i velikom strpljenju.

Zahvaljujem se prijateljima na nesebičnom razumijevanju i podršci kroz nezaboravnih 6 godina druženja.

Konačno, zahvaljujem se svojoj obitelji, majci i sestri, koje su me uvijek podržavale i upućivale na pravi put.

Posebnu zahvalu posvećujem svojoj majci, Nerei, na svemu što mi je pružila i omogućila tokom života i studiranja i bez koje ne bih danas bila ono što jesam.

Njoj posvećujem ovaj diplomski rad.

Sadržaj

1. UVOD 7

1.1 Akutni pankreatitis 7

1.2 Metabolički sindrom 18

2. SVRHA RADA 24

3. ISPITANICI I POSTUPCI 25

4. REZULTATI 27

5. RASPRAVA 32

6. ZAKLJUČAK 35

7. SAŽETAK 36

8. SUMMARY 37

9. ŽIVOTOPIS 38

10. LITERATURA 41

Popis skraćenica i akronima:

ERCP - Endoskopska retrogradna koledopankreatografija

IL-6 - Interleukin 6

IL-8 - interleukin 8

TNF-α - Faktor tumorske nekroze α

SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome

CARS - Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome

CT - Kompjutorizirana tomografija

BISAP - Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

MOF - Multiple Organ Failure

ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy

HDL - high density lipoprotein

OGTT - Oralni glukoza tolerans test

ACE inhibitor - Inhibitor enzima angiotenzin-konvertaza

LDL - Low density lipoprotein

NAFLD - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NAFPD - Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease

GGT - y-glutamil transpeptidaza

ALP - Alkalna fosfataza

IDF - International Diabetes Federation

BMI - Body Mass Indeks

1. UVOD

1.1 Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je upala gušterače koja može dovesti do lokalnog oštećenja gušterače, sistemskog upalnog odgovora i zatajenja organa (1). Uzroci upale mogu biti razni, a možemo ih podijeliti na česte i rijetke. Među česte uzroke spadaju žučni kamenci, prekomjerna konzumacija alkohola, hipertrigliceridemija i ijatrogeni uzroci u koje spada akutni pankreatitis nakon endoskopske retrogradne koledopankreatografije (ERCP) (7). Rjeđi uzroci su lijekovi, autoimune bolesti, trauma i infekcije (8). U Tablici 1 prikazani su uzroci akutnog pankreatitisa s pripadajućim postocima (8). Incidencija akutnog pankreatitisa u Europi varira od 4,6 do 100 novooboljelih na 100 000 stanovnika godišnje, dok je u Republici Hrvatskoj, točnije sjevernoj Jadranskoj regiji, zabilježena godišnja incidencija u periodu od 2000. do 2009. godine bila 24 do 35 novooboljelih na 100 000 stanovnika (7,9). Navedeno istraživanje također pokazuje da su najčešći uzroci akutnog pankreatitisa u sjevernoj Jadranskoj regiji žučni kamenci, koji su češći među ženskom populacijom, te konzumacija alkohola, češća među muškarcima (9).

Tablica 1. Uzročni čimbenici akutnog pankreatitisa (8).

Uzrok	Postotak
Žučni kamenci	40%
Alkohol	30%
Hipertrigliceridemija	2-5%
Post ECRP	5-10%
Lijekovi	< 5%
Infekcija	< 1%
Trauma	< 1%
Autoimune bolesti	< 1%
Idiopatski	10%

1.1.1 Patogeneza i tijek bolesti

Akutni pankreatitis možemo podijeliti na intersticijski, u kojem upala zahvaća intersticijsko tkivo gušterače bez destrukcije i najčešće je samolimitirajuća te nekrotizirajući oblik, u kojem dolazi do oštećenja parenhima gušterače i peripankreatičnog masnog tkiva, kao posljedica poremećaja krvne opskrbe gušterače i ishemičnog oštećenja (1). Trenutno prihvaćena teorija pokretanja upale je autodigestija. Inicijalna noksa dovodi do oslobađanja i aktivacije enzima gušterače (tripsinogena, proelastaza, kimotripsinogena i dr.) unutar samih acinusnih stanica. Aktivirani enzimi, posebice tripsin, razgrađuju tkivo gušterače uzrokujući upalu. Različiti faktori mogu pogodovati aktivaciji enzima, poput endotoksina, egzotoksina, virusnih infekcija, ishemije, oksidativnog stresa, direktne traume, ali se također može dogoditi i spontana aktivacija tripsina koja dovodi do sekundarne aktivacije drugih enzima (1). Upalni odgovor tkiva gušterače dovodi do produkcije proupalnih citokina poput interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8) i faktora tumorske nekroze α (TNF-α) (2). Njihovo otpuštanje započinje upalnu kaskadu, koja može dovesti do sistemskog upalnog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*-SIRS) (15). Aktivacija i otpuštanje pankreasnih enzima dovodi do ozljede acinusnih stanica i stvaranja upalnog odgovora u tkivu gušterače s infiltracijom i aktivacijom leukocita i makrofaga. Oslobođeni enzimi započinju autodigestiju pankreatičnog tkiva koja dovodi do proteolize, edema, intersticijskog krvarenja, vaskularnog oštećenja i tromboze, ishemije i nekroze pankreasnog i okolnog masnog tkiva.

Pretpostavlja se da kod bilijarnog pankreatitisa opstrukcija glavnog kanala gušterače dovodi do poremećaja ekskrecije gušterače i usporenog oslobađanja enzimskih granula (3). Zastoj enzimskih granula rezultira oslobađanjem i aktivacijom enzima u acinusnim stanicama. Nasuprot tome, ekscesivna konzumacija alkohola vjerojatno toksično djeluje na način da

povećava količinu sadržaja u enzimskim granulama i destabilizira njihove membrane, što povećava mogućnost njihovog preranog otpuštanja i aktivacije (10). Mehanizmi oštećenja i pokretanja upale kod ostalih manje čestih uzročnih čimbenika nisu dovoljno poznati i istraženi.

Klinički tijek akutnog pankreatitisa se dijeli u ranu i kasnu fazu (11,12). Rana faza, koja uobičajno traje tjedan dana od početka simptoma, karakterizirana je odgovorom organizma na otpuštanje citokina što može dovesti do SIRS-a. U slučaju da SIRS potraje javlja se povećani rizik za razvoj zatajenja organa, koje može biti prolazno, ukoliko traje manje od 48 sati, ili trajno ako traje duže (12). Lokalne komplikacije se mogu pojaviti tijekom rane faze, ali nisu nezaobilazne za procjenu težine bolesti. U ovoj fazi se težina bolesti procjenjuje prema postojanju i trajanju zatajenja organa (12). SIRS može biti praćen kompenzatornim protuupalnim sindromom (engl. *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* -CARS) koji može povećati rizik od infekcije (12). Kasna faza je popraćena s perzistirajućim simptomima sistemske upale ili postojanjem lokalnih komplikacija (12). U lokalne komplikacije spadaju pseudociste gušterače, akutne tekuće kolekcije, akutne nekrotične kolekcije i organizirana nekroza (11). S obzirom na navedeno možemo reći da se kasna faza javlja samo u težim oblicima bolesti.

1.1.2 Dijagnoza

Svaka bol u abdomenu koja se širi u leđa sugerira mogućnost akutnog pankreatitisa. Prema kriterijima revidirane Atlanta klasifikacije za postavljanje dijagnoze mora biti ispunjeno barem dva od tri slijedeća kriterija: tipična klinička prezentacija i lokalizacija boli u gornjem abdomenu s propagacijom u leđa, minimalno trostruko povišenje serumske koncentracije lipaze i/ili amilaze iznad gornje granice referentne vrijednosti i nalaz kompjutorizirane tomografije (CT) abdomena, koji ukazuje na tipične morfološke promjene za akutni pankreatitis (12). Bolesnici

također mogu imati simptome mučnine, povraćanja, vrućice, zimice, preznojavanja, itd. U fizikalnom nalazu mogu biti prisutni tahikardija, tahipneja, povišena tjelesna temperatura, tremor, kvalitativni i kvantitativni poremećaji stanja svijesti i drugi manje česti znakovi. U slučajevima kada pojava abdominalne boli ukazuje na akutni pankreatitis, ali koncentracija serumske amilaze i/ili lipaze nije dovoljno povišena za zadovoljavanje kriterija za postavljanje dijagnoze, potrebno je napraviti slikovnu dijagnostiku za potvrdu iste (13,14). Diferencijalna dijagnoza obuhvaća akutni kolecistitis, ulkusnu bolest, renalne kolike, inferiorni infarkt miokarda, disekciju aorte i druge. S obzirom na nespecifične simptome za postavljanje dijagnoze potrebni su daljnji dijagnostički postupci.

Tijekom upalnog stanja gušterača pojačano izlučuje enzime amilazu i lipazu, čija povišena koncentracija u serumu može ukazivati na dijagnozu akutnog pankreatitisa (16). Koncentracija amilaze povećava se u roku od 2 do 12 sati nakon početka simptoma i počinje regredirati nakon tri do četiri dana. Serumska lipaza također raste nekoliko sati od početka simptoma (4-8 sati), ali ostaje povišena dulje, od sedam do četrnaest dana (16). Osjetljivost laboratorijskog testa za amilazu je između 81-95%, dok je njena specifičnost relativno niska (17). Razlog je tome što različita stanja mogu utjecati na povišenje koncentracije amilaze, poput opstrukcije crijeva, apendicitisa, peritonitisa, aneurizme abdominalne aorte, bolesti žlijezda slinovnica, ketoacidoze, traume mozga, anoreksije nervose, bulimije i dr. (16). Također, hipertrigliceridemija može uzrokovati lažno negativan nalaz jer povišeni triglyceridi interferiraju s laboratorijskim testom za određivanje koncentracije serumske amilaze. S druge strane, osjetljivost laboratorijskog testa za serumsku lipazu varira između 85-100%, a specifičnost je veća od amilaze (18). Glavna prednost lipaze je veća osjetljivost u alkoholnom pankreatitisu, budući tada koncentracija serumske amilaze može biti unutar referentnih vrijednosti. Također, vrijednost lipaze ostaje dulje povišena te se može koristiti za dijagnozu

kod bolesnika čiji su simptomi započeli pred nekoliko dana, s obzirom da se vrijednost amilaze može normalizirati unutar 24 sata od nastupa simptoma (16). Određena stanja poput ulkusne bolesti, akutnog kolecistitisa, ekstrahepatične bilijarne opstrukcije, akutnog renalnog zatajenja, frakture kostiju i drugih mogu izazvati povišenje koncentracije serumske lipaze (16). Bitno je istaknuti da nema korelacije između razine serumske lipaze i amilaze i težine pankreatitisa (1). Unutar 24 sata od pojave simptoma koncentracije serumske lipaze i amilaze imaju podjednaku dijagnostičku vrijednost.

1.1.3 Procjena i klasifikacija težine bolesti

Prema težini bolesti akutni pankreatitis možemo podijeliti na blagi, umjereno teški i teški oblik sukladno revidiranoj Atlanta klasifikaciji iz 2012. godine (12). U blagom pankreatitisu ne dolazi do razvoja sistemskih i lokalnih komplikacija te se najčešće radi o intersticijskom obliku upale. Bolest je samolimitirajuća i većinom prolazi spontano kroz tri do sedam dana od početka terapije. Umjereno teški oblik pankreatitisa karakterizira prolazno zatajenje organa u trajanju kraćem od 48 sati i/ili razvoj lokalnih ili sistemskih komplikacija bez simptoma zatajenja organa. Teški akutni pankreatitis karakteriziran je perzistetnim zatajenjem organa kontinuiranog trajanja duljeg od 48 sati. Za procjenu težine bolesti uobičajeno se koriste razni sustavi bodovanja poput BISAP (engl. *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*) Ransonovog, Glasgow i APACHE II bodovnih sustava (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) (2). Među najčešće korištene spadaju nešto stariji APACHE II sustav, koji uzima u obzir 12 fizioloških varijabli uz dodatak bolesnikove dobi i preegzistirajućih kroničnih bolesti te BISAP.

APACHE II bodovni sustav uzima u obzir 12 fizioloških varijabli (izmjerenih unutar 24 sata od primitka bolesnika na odjel intenzivne njege) uz bolesnikovu dob i postojeće kronične bolesti

(19). Sastoji se od A, B i C dijela gdje A predstavlja zbroj fizioloških varijabli, B su bodovi dodjeljeni bolesnikovim godinama, dok C predstavlja bodove za kronične bolesti (19). Ukupni APACHE II bodovi dobivaju se zbrajanjem A, B i C dijela te ukupno mogu iznositi od 0 do 71. Zbroj je u korelaciji s težinom bolesti i rizikom intrahospitalne smrtnosti (19). Koristan je za procjenu učinka terapije i uspoređivanje učinka različitih terapija, pa se često koristi u istraživanjima. Nedostatak mu je relativno velik broj varijabli od kojih se većina ne mjeri rutinski, osim na odjelima intenzivne njege. APACHE II bodovni sustav je detaljnije prikazan u Tablici 2 (19).

Tablica 2. APACHE II bodovni sustav (19).

Fiziološka varijabla	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Rektalna temperatura (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Srednji arterijski tlak (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Puls	≥ 180	140-179	110-139		70-109		50-69		≤ 39
Frekvencija disanja	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksigenacija (mmHg)	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
pH	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Natrij u serumu (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Kalij u serumu (mmol/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Kreatinin u serumu (mg/dl)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Broj leukocita (u 1000/mm^2)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
GCS	15-vrijednost Glasgow Coma Score-a								
HCO_3 u serumu	≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15

Godine bolesnika	**Bodovi**	**Kronične bolesti bolesnika**
≤ 44	0	5 bodova za bolesnike nakon hitnih operacija ili za bolesnike čije stanje nije operabilno
45-54	2	
55-64	3	
65-74	5	
≥ 75	6	2 boda za bolesnike nakon elektivnih operacija

BISAP bodovni sustav razvijen je 2008. godine i uključuje pet varijabli (21). Relativno je jednostavan za računanje, a varijable koje se koriste većinom su dostupne kod svih bolesnika primljenih u bolnicu unutar prvih 24 sata (20). Glavna prednost pred APACHE II sustavom mu je jednostavnost i brzina. Varijable koje se koriste u BISAP sustavu su serumska koncentracija ureje, postojanje abnormalnog mentalnog statusa, znakovi SIRS-a, dob bolesnika ≥ 60 godina te prisustvo pleuralnog izljeva (20). Svakoj varijabli se dodjeljuje jedan bod te njihov konačni zbroj može biti od 0 do 5 bodova. BISAP sustav je detaljnije prikazan u Tablici 3 (20). SIRS se definira pomoću četiri kriterija, pri čemu je prisutnost dva ili više temelj za zadovoljavanje definije. U te navedene kriterije spadaju tjelesna temperatura viša do 38 °C ili niža od 36 °C, tahikardija (>90/min), tahipneja (>20/min) te leukocitoza ili leukopenija (8). BISAP sustav bodovanja koristi se za predviđanje unutarhospitalne smrtnosti bolesnika s dijagnozom akutnog pankreatitisa i omogućuje prepoznavanje rizičnih bolesnika prije nastupa zatajenja organa (21).

Tablica 3.- BISAP bodovni sustav (20).

Varijabla	Bodovanje
Koncentracija ureje u serumu	>8,3 mmol/l = 1 bod <8,3 mmol/l = 0 bodova
Mentalni status	Promijenjen = 1 bod Uredan = 0 bodova
Znakovi SIRS-a	Postoje znakovi = 1 bod Nema znakova = 0 bodova
Dob bolesnika	≥60 godina = 1 bod <60 godina = 0 bodova
Pleuralni izljev	Postoje znakovi = 1 bod Nema znakova = 0 bodova

Bez obzira na to što ovi sustavi bodovanja mogu biti od pomoći prilikom inicijalne obrade bolesnika, najbolji pokazatelj težine bolesti jest prisustvo organskog zatajenja ili sistemskog upalnog odgovora. Prisustvo organskog zatajenja se procjenjuje na tri organska sustava (respiratorni, kardiovaskularni i renalni) pomoću modificiranog Marshallovog bodovnog sustava (22). Marshallov sustav bodovanja je detaljnije prikazan u Tablici 4 (12). Organsko zatajenje se definira ako bolesnik ima 2 ili više bodova u bilo kojem organskom sustavu, dok se zahvaćenost dva ili više organska sustava istovremeno definira kao višeorgansko zatajenje (eng. *Multiple Organ Failure, MOF*) (12).

Prema patomorfološkim promjenama na kontrasnom CT-u abdomena u lokalne komplikacije bolesti ubrajaju se akutna tekuća kolekcija, pseudocista gušterače, akutna nekrotična kolekcija i organizirana nekroza (12). Dok su akutna tekuća i akutna nekrotična kolekcija komplikacije rane faze bolesti, koje se razvijaju tijekom prvih nekoliko dana, pseudociste i organizirane nekroze gušterače spadaju u kasne lokalne komplikacije, koje se jasno diferenciraju tek nakon drugog do četvrtog tjedna bolesti. Sistemne komplikacije predstavljaju zapravo pankreatitisom izazvano kliničko pogoršanje prethodno stabilnih kroničnih komorbiditeta poput kroničnog zatajivanja srca, kronične bubrežne bolesti, kronične opstruktivne bolesti pluća i slično.

Tablica 4.- Marshallov sustav bodovanja (12).

Organski sustav	Bodovi				
	0	1	2	3	4
Respiratorni Pao2/Fio2 (mmHg)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renalni (kreatinin, µmol/l)	<134	135-169	170-310	311-439	>439
Kardiovaskularni (sistolički krvni tlak, mmHg)	>90	<90 odgovara na terapiju tekućinama	<90 ne odgovara na terapiju tekućinama	<90 pH <7,3	<90 pH <7,2

1.1.4 Liječenje

Za pravilno pristupanje liječenju akutnog pankreatitisa potrebna je pravovremena i točna dijagnoza, odgovarajuća trijaža te kvalitetna medicinska skrb usmjerena na sprječavanje komplikacija i recidiva bolesti (8).

Gubitak tekućine u treći prostor i vaskularna deplecija volumena su glavni činitelji negativnog ishoda akutnog pankreatitisa (11). Okosnicu liječenja, posebno tijekom prvih 72 sata čini intenzivna nadoknada tekućine parenteralnim putem primjenom prvenstveno kristaloidnih otopina. Preporučuje se nadoknada tekućine brzinom od 200 do 500 ml na sat, odnosno 5 do 10 ml po kilogramu tjelesne težine na sat, što otprilike iznosi između 2500 do 4000 ml u prvih 24 sata (11). Prilikom nadoknade tekućine potrebno je pratiti kardiopulmonalni status bolesnika, razinu hematokrita, koncentraciju ureje i kreatinina u serumu te izlučivanje urina (8). Potencijalni rizik predstavlja opterećenje bolesnikovog organizma tekućinom te je potrebno količinu tekućine prilagoditi volumnoj depleciji, ali i kardiopulmonalnoj rezervi

bolesnika. Rutinska profilaktička upotreba antibiotika ne preporučuje se čak ni u slučajevima teškog pankreatitisa. Naime, razne su studije pokazale da profilaktička upotreba antibiotika nije rezultirala pozitivnim učincima na klinički relevantne ishode (23, 24).

Preporuča se početak oralnog uzimanja hrane vrlo rano, čak unutar 24 sata od hospitalizacije. Kod bolesnika koji ne mogu uzimati hranu *per os*, preporuča se primjena enteralne prehrane i to putem sonde (4). Enteralna prehrana je pokazala pozitivan učinak na održavanje integriteta intestinalne barijere, koja onemogućava prolazak bakterijama iz lumena crijeva u krvotok. Prednost enteralne prehrane nad parenteralnom u smanjenju učestalosti razvoja organskog zatajenja i ukupne smrtnosti dokazana je u više istraživanja (25). U slučaju akutnog pankreatitisa bilijarnog uzroka u liječenje se može uključiti i ERCP kako bi se odstranila opstrukcija izazvana žučnim kamencem. Postoje dva pristupa terapiji pomoću ERCP-a, pri čemu jedan pristup favorizira ranu primjenu (unutar 72 sata), dok drugi pristup predlaže konzervativno liječenje te primjenu ERCP-a u slučaju da postoje znakovi opstrukcije žučnih vodova (26). S obzirom da sama opstrukcija žučnim kamencem uzrokuje upalu gušterače, logično bi bilo za pretpostaviti da rano uklanjanje kamenca djeluje povoljno na ishod bolesti. Međutim, postupak ERCP-a je otežan prilikom upale i njegovo provođenje ju može i pogoršati (26). Trenutne smjernice Europskog udruženja za gastrointestinalnu endoskopiju (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)* preporučuju hitnu primjenu ERCP-a (unutar 24 sata) u bolesnika s bilijarnim pankreatitisom praćenim kolangitisom, dok u onih koji nemaju kolangitis, ERCP je moguće učiniti unutar 72 sata u slučaju perzistirajuće bilijarne opstrukcije (27). Za bolesnike koji nemaju opstrukciju ni kolangitis, ERCP u ranoj fazi nije pokazao pozitivnije učinke u odnosu na konzervativnu terapiju (27).

U liječenju lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa preporuča se postepeni ili *step up* pristup koji obuhvaća endoskopsko, minimalno invazivno i na kraju kirurško liječenje (27-29). *Step up* pristup temelji se na započinjaju terapije s manje invazivnim postupcima poput perkutane ili transgastrične drenaže nekrotičnog tkiva te endoskopskog postavljanja stentova kod organizirane nekroze, dok je kirurški pristup opcija za bolesnike kod kojih nije postignuto poboljšanje prethodnim metodama (28,29). Time se izbjegavaju invazivni postupci i njihove komplikacije poput infekcije kirurških rana, novonastale šećerne bolesti i potrebe za nadoknadom pankreasnih enzima zbog oštećenja zdravog tkiva gušterače (29).

1.2 Metabolički sindrom

Metabolički sindrom definira se prisustvom barem tri od slijedećih pet kriterija: abdominalna pretilost ili centralna pretilost (opseg struka kod muškaraca jednak ili veći od 94 cm te jednak ili veći od 80 cm kod žena), abnormalno povišenje serumske koncentracije triglicerida (> 1,7 mmol/l) ili aktivna primjena hipolipemika, snižene vrijednosti lipoproteina velike gustoće (engl. *high density lipoprotein, HDL*) < 1,03 mmol/l za muškarce i < 1,29 mmol/l za žene, povišeni krvni tlak (≥ 130/85 mmHg) ili aktivna primjena antihipertenziva te šećerna bolest tip 2 (30). Navedene granice opsega struka odnose se na europsku populaciju te one mogu biti drugačije u drugim etničkim skupinama (primjerice za populaciju Sjeverne Amerike granice opsega struka su ≥ 120 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene, dok su za azijsku populaciju ≥ 90 cm za muškarce i ≥ 80 cm za žene) (30). Šećerna bolesti se dijagnosticira pomoću nekoliko kriterija: koncentracija glukoze u serumu natašte > 7 mmol/l, koncentracija glukoze u serumu nakon OGTT-a (oralni glukoza tolerans test) > 11 mmol/l i koncentracija glikoziranog hemoglobina A1c-a u krvi (HbA1c) ≥ 6,5 % (31). Procjenjuje se da 20-25% odrasle svjetske populacije ima

metabolički sindrom te oni imaju tri puta veći rizik za obolijevanje od akutnog infarkta miokarda, a dva puta veći rizik za smrtni ishod (30).

Stanice masnog tkiva rezistentne su na djelovanje inzulina te izlučuju metabolički aktivne citokine poput IL-6 i PAI-1, koji povećavaju inzulinsku rezistenciju drugih stanica, posebice mišićnih (32,33). Inzulinska rezistencija nastaje kada periferne stanicu postaju manje osjetljive na djelovanje hormona inzulina, kojeg izlučuju beta stanice gušterače (5). One povećavaju proizvodnju i izlučivanje inzulina što dovodi do hiperinzulinemije. Beta stanice u jednom trenutku više nisu sposobne proizvoditi povećanu količinu inzulina i tada nastaje šećerna bolest tip 2. Dominatni rizični faktori u metaboličkom sindromu su upravo abdominalna pretilost i inzulinska rezistencija (35). Višak masnog tkiva lokaliziranog u abdomenu se može nakupljati intraperitonealno (visceralno masno tkivo) i subkutano te je ono sklono otpuštanju masnih kiselina (35). Visceralno masno tkivo pokazuje veću povezanost s razvojem inzulinske rezistencije u usporedbi s masnim tkivom bilo koje druge lokalizacije. Inzulinska rezistencija i šećerna bolesti tipa 2 se mogu razviti i kod osoba normalne tjelesne težine te se za njih smatra da zapravo imaju veću količinu visceralnog masnog tkiva (35). Upravo iz tog razloga kao kriterij za dijagnozu metaboličkog sindroma se uzima opseg struka, a ne indeks tjelesne mase.

Metabolički sindrom također je prepoznat kao kronično proupalno stanje upravo zbog produkcije citokina u masnom tkivu (5, 35). Iako bolesnici s metaboličkim sindromom imaju izrazito povećan kardiovaskularni rizik, pretilost i inzulinska rezistencija se povezuju i s raznim drugim patološkim stanjima poput sindroma policističnih jajnika, žučnih kamenaca, nealkoholne masne bolesti jetre i apneje prilikom spavanja te je bitno obratiti pozornost i na navedena stanja (35).

S obzirom na trend povećavanja tjelesne težine i smanjivanja fizičke aktivnosti možemo očekivati znatno veći broj bolesnika s metaboličkim sindromom u budućnosti.

1.2.1 Liječenje

Liječenje metaboličkog sindroma primarno je usmjereno na dva cilja: liječenje uzroka bolesti, koje dominantno obuhvaća promjenu stila života i smanjenje kardiovaskularnog rizika (34). Agresivna promjena stila života koja uključuje smanjenje tjelesne težine, zdravu prehranu i tjelesnu aktivnost najbolji je lijek za metabolički sindrom. Najčešće preporučene dijete su mediteranska dijeta, dijeta sa smanjenim unosom soli, povećanje unosa vlakana i konzumiranje hrane s niskim glikemijskim indeksom. Svim bolesnicima se preporučuje tjelesna aktivnost barem 30 minuta dnevno, koja se kasnije može i povećavati. Cilj je da bolesnici izgube 7 do 10% tjelesne težine u roku od 6 do 12 mjeseci, što se postiže kalorijskom redukcijom od 500 do 1000 kalorija na dan (35).

Adekvatna promjena stila života uz smanjenje tjelesne težine dovesti će do redukcije rizika povezanih uz metabolički sindrom kod većine bolesnika (35). U slučaju da ona nije donijela zadovoljavajuće rezultate, posebice u vidu smanjivanja kardiovaskularnog rizika, potrebo je uvesti medikamentoznu terapiju. Ona se bazira na liječenju velikih čimbenika rizika poput šećerne bolesti, hipertenzije i dislipidemije (35).

Kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 terapiju treba započeti oralnim hipoglikemicima poput metformina, koji povoljno utječe i na inzulinsku rezistenciju (5). Terapija šećerne bolesti bazira se na adekvatnoj kontroli glikemije i postizanju vrijednosti HbA1c manje od 7% (35). U slučaju da to nije postignuto lijekom prvog izbora, metforminom, moguće je uvesti kombinaciju hipoglikemika uz dodavanje lijekova iz drugih skupina, a u krajnjem slučaju kod neadekvatne kontrole glikemije moguće je uvesti i terapiju inzulinom

može. Liječenje hipertenzije temelji se na postizanju ciljne vrijednosti krvnog tlaka manje od 140/90 mmHg, odnosno manje od 130/85 mmHg kod bolesnika koji imaju šećernu bolesti ili kroničnu bolest bubrega (36). Lijekovi prvog izbora pripadaju skupini inhibitora angiotenzin-konvertaze (ACE inhibitori) (36). Cilj terapije dislipidemije je postizanje optimalne vrijednosti lipoproteina male gustoće (engl. *low density lipoprotein, LDL*) koja je < 2,6 mmol/l za bolesnike vrlo visokog i visokog kardiovaskularnog rizika, < 3,4 mmol/l za bolesnike srednjeg rizika i < 4,9 mmol/l za pacijente niskog rizika (34). Lijekovi prvog izbora su skupina antagonista HMG-koenzim A reduktaze, poznatiji kao statini (34).

1.2.2 Povezanost metaboličkog sindroma i akutnog pankreatitisa

Povećan unos hrane uz smanjenu fizičku aktivnost dovodi do neravnoteže između unesene i potrošene energije. Višak energije se nakuplja u obliku masnog tkiva koje postaje metabolički aktivno i proizvodi ranije spomenute citokine, koji dovode tijelo u proinflamatorno stanje. Početno nakupljanje masnog tkiva izaziva hipertrofiju i hiperplaziju masnih stanica u adipoznom tkivu, a daljnom progresijom trigliceridi se počinju nakupljati u ne-adipoznom tkivu poput jetre i gušterače (6). Masna infiltracija jetre, poznata kao nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) posljednih godina je predmet brojnih istraživanja, međutim značajno manje su poznati mehanizmi nastanka i značenje nealkoholne masne bolesti gišterače (engl. *Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease, NAFPD*). NAFPD izaziva poremećaj egzokrine i endokrine funkcije gušterače, može utjecati na pojavu i teži tijek akutnog pankreatitisa, formiranje pankreatične fistule nakon operativnih zahvata na gušterači te potencijalno povećava rizik razvoja karcinoma gušterače (37). S obzirom da ne postoji adekvatni biomarker za detekciju steatoze pankreasa, dijagnoza NAFPD-a se postavlja slikovnim dijagnostičkim metodama, među kojima su se kao najbolji pokazali CT i

transabdominalni ultrazvuk (6). Masna infiltracija gušterače može biti jednolika, pri čemu ona zahvaća cijelu gušteraču podjednako, i nejednolika koja se dijeli u nekoliko tipova ovisno o lokalizaciji (38). Tip 1a označava masno tkivo na području glave gušterače, kod tipa 1b masno tkivo se nalazi na području glave, vrata i tijela gušterače, tip 2a označava masno tkivo na području glave i uncinantnog nastavka, dok tip 2b predstavlja gušteraču u kojoj se masno tkivo nalazi u svim njenim dijelovima (38). Glavni rizični čimbenik za razvoj NAFPD-a je pretilost, dok u ostale rizične čimbenike spadaju još i stariji životna dob, hipertenzija, dislipidemija, konzumacija alkohola i dr. (39). Sukladno navedenom, postoji mogućnost da bolesnici s metaboličkim sindromom imaju povećani rizik razvoja NAFPD-a, a samim time i težih oblika akutnog pankreatitisa s većim brojem komplikacija. Povezanost metaboličkog sindroma i pretilosti s akutnim pankreatitisom je do sada objašnjavana pomoću zajedničkih čimbenika rizika poput žučnih kamenaca, pretjerane konzumacije alkohola, hipertrigliceridemije i drugih (40). Također, metabolički sindrom kao proinflamatorno stanje može pojačati akutnu upalu jednom kada ona započne. Međutim, postavljaju se nove hipoteze o povezanosti ova dva entiteta. Jedna je od njih da steatoza pankreasa može imati ključnu ulogu u patogenezi akutnog pankreatitisa, na isti način kao što NAFLD dovodi do steatohepatitisa. Iako je ova teorija biološki moguća, ona još nije dokazana te je potrebno provesti još istraživanja na tu temu (40). Druga hipoteza pretpostavlja da masno tkivo u pankreasu ima ulogu u težini akutnog pankreatitisa jer ozljedom masnih stanica dolazi do otpuštanja masnih kiselina koje imaju direktan toksični učinak na stanice gušterače i uzrokuju acinarnu nekrozu (41). U prilog ovoj teoriji govori činjenica da je nekroza tkiva gušterače jače izražena u području u kojem je došlo do zahvaćanja okolnog masnog tkiva upalom (41).

S obzirom na veliki utjecaj tjelesne težine na razvoj i tijek akutnog pankreatitisa razvijen je i sustav bodovanja nazvan APACHE-O koji uvodi pretilost (engl. *Obesity*) kao dodatni i zasebni kriterij predviđanja težine i tijeka bolesti (42).

2. SVRHA RADA

Cilj ovog diplomskog rada je utvrditi učestalost metaboličkog sindroma među bolesnicima s akutnim pankreatitisom te istražiti povezanost i utjecaj metaboličkog sindroma na težinu akutnog pankreatitisa i kliničke ishode bolesti, odnosno razvoj lokalnih i sustavnih komplikacija te smrtnost.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem su pretragom digitalizirane baze podataka bolničkog softverskog sustava uključeni svi bolesnici s akutnim pankreatitisom hospitalizirani na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog Bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine. Dijagnoza akutnog pankreatitisa i procjena težine kliničkog tijeka bolesti definirane su ranije spomenutim revidiranim Atlanta kriterijima (12). Kao referentne vrijednosti serumske koncentracije amilaze i lipaze određene su vrijednosti <90 U/L, odnosno <160 U/L. Istraživanje je obuhvatilo sve bolesnike starosti ≥18 godina, neovisno o težini, etiologiji bolesti i prethodnim epizodama akutnog pankreatitisa. Istraživanjem nisu bili obuhvaćeni bolesnici s kroničnim pankreatitisom te bolesnici u kojih su simptomi bolesti započeli >72 sata prije postavljanja dijagnoze. Ukoliko su bolesnici u istraživačkom razdoblju prebolili više od jedne epizode akutnog pankreatitisa, uključena je samo prva epizoda. Bilijarna etiologija akutnog pankretitisa je postavljena dokazivanjem žučnih kamenaca pomoću najmanje jedne slikovne metode (abdominalni ultrazvuk, endoskopski ultrazvuk, magnetska rezonancija ili kompjutorizirana tomografija abdomena) i povišenja serumske koncentracije kolestatskih enzima γ-glutamil transpeptidaze (GGT) i alkalne fosfataze (ALP). Alkoholna etiologija definirana je temeljem anamnestički evidentirane ekscesivne konzumacije alkohola (>14 jedinica alkohola tjedno za žene i >21 jedinice alkohola tjedno za muškarce) te isključivanjem ostalih etioloških čimbenika poput bilijarne etiologije, hipertrigliceridemije, hiperkalcemije, ijatrogene etiologije i drugih potencijalnih uzroka. Prisutnost metaboličkog sindroma definirana je sukladno kriterijima Međunarodnog Dijabetološkog Društva (engl. *International Diabetes Federation, IDF),* koji su također navedeni u uvodnom dijelu (30). Prikupljeni podaci ispitanika obuhvaćaju dob, spol, tjelesna visinu (u metrima), tjelesnu težinu (u kilogramima), indeks tjelesne mase (eng. *Body Mass*

Indeks, BMI), etiologiju bolesti, vrijednost APACHE II bodovnog sustava te prisutnost lokalnih komplikacija, prolaznog i perzistentnog organskog zatajenja, šećerne bolesti tip 2, arterijske hipertenzije i dislipidemije. Primarni ishod istraživanja je utvrditi učestalost metaboličkog sindroma u bolesnika s akutnim pankreatitisom, odnosno učestalost metaboličkog sindroma u pojedinim podskupinama bolesnika ovisno o težini bolesti – blagi, umjereno teški i teški pankreatitis.

Sekundarni ishodi obuhvaćaju utvrditi postojanje značajne razlike u smrtnosti i težini bolesti te razvoja lokalnih komplikacija i organskog zatajenja u ovisnosti o prisustvu metaboličkog sindroma. Također, u sekundarne ishode istraživanja ubraja se usporedba težine bolesti među podskupinama bolesnika ovisno o broju prisutnih komponenti metaboličkog sindroma.

Statistička analiza provedena je primjenom softverskog programa MedCalc Statistical Software verzija 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija). Deskriptivna statistika izražena je pomoću srednje vrijednosti i standardne devijacije, odnosno medijana i pripadajućeg raspona. Kategoričke varijable uspoređivane su primjenom Fisherovog egzaktnog testa ili χ^2 testa, dok su razlike srednjih vrijednosti između nezavisnih grupa ispitanika uspoređivane primjenom Student t-testa ili Mann-Whitney U testa. Korelacija među pojedinim kategoričkim varijablama određena je primjenom Cramerovog V koeficijenta. Razina statističke značajnosti definirana je kao $P<0,05$.

4. REZULTATI

Retrospektivnom analizom baze podataka bolničkog informatičkog sustava evidentirano je ukupno 307 zasebnih hospitalizacija zbog akutnog pankreatitisa. Među navedenim, sedam je bolesnika bilo hospitaliziranom više od jednom pod traženom dijagnozom, pri čemu je pet bolesnika hospitalizirano dvaput, a dva bolesnika triput u razdoblju od interesa. Zbog toga je završna analiza uključivala ukupno 298 ispitanika. Demografski podaci i osnovni laboratorijski podaci ispitanika te srednje vrijednosti APACHE II bodovnog sustava određenog kod prijema u bolnicu prikazani su u Tablici 5. Bolesnici s metaboličkim sindromom su u prosjeku bili značajno stariji od bolesnika bez metaboličkog sindroma te su prosječne vrijednosti serumske razine parametara bubrežne funkcije kod prijema bile značajno više. Također, prosječna vrijednost inicijalnog izračuna APACHE II bodovnog sustava kod prijema u bolnicu je bila značajno viša kod bolesnika s metaboličkim sindromom. Alkohol je kao etiološki čimbenik za akutni pankreatitis bio značajno češće zastupljen u skupine bez metaboličkog sindroma, dok nije bilo značajne razlike u ostalim uzročnim čimbenicima. Dvije se skupine nisu značajnije razlikovale s obzirom na spol, prosječnu vrijednost hematokrita, RDW, leukocite i trombocite.

Tablica 5. Demografski podaci i osnovni laboratorijski parametri bolesnika.

Parametar	Ukupno (N = 298)	Metabolički sindrom + (n=41)	Metabolički sindrom – (n=257)	*P*
Dob, medijan (raspon)	66 (19-94)	72 (41-83)	65 (19-94)	0,009
Muški spol, n (%)	154 (51,68)	23 (56,09)	131 (50,97)	0,615
Etiologija, n (%)	Bilijarna 168 (56,38)	Bilijarna 26 (63,41)	Bilijarna 142 (55,25)	0,397
	Alkoholna 38 (12,75)	Alkoholna 0 (0)	Alkoholna 38 (14,78)	0,004
	Ijatrogena 23 (7,72)	Ijatrogena 1(2,44)	Ijatrogena 22 (8,56)	0,223
	Nepoznata 69 (23,15)	Nepoznata 14 (34,15)	Nepoznata 55 (21,4)	0,109
BMI, srednja vrijednost (SD)	27,641 ± 7,322	31,253 ± 8,415	27,037 ± 6,893	0,0005
Hematokrit, srednja vrijednost (SD)	0,397 ± 0,055	0,385 ± 0,054	0,399 ± 0,055	0,130
RDW, srednja vrijednost (SD)	14,299 ± 1,631	14,176 ± 1,031	14,321 ± 1,708	0,598
Leukociti, srednja vrijednost (SD)	11,336 ± 5,264	10,9 ± 5,826	11,416 ± 5,176	0,561
Trombociti, srednja vrijednost (SD)	211,902 ± 80,349	193,610 ± 70,950	214,244 ± 81,601	0,127
Urea, srednja vrijednost (SD)	7,018 ± 4,851	9,463 ± 7,849	6,653 ± 4,050	0,0005
Kreatinin, srednja vrijednost (SD)	95,745 ± 71,243	127,756 ± 110,847	90,891 ± 61,506	0,002
APACHE II	7,319 ± 4,137	8,897 ± 4,065	7,142 ± 4,167	0,013

Popis kratica: BMI (*engl. Body Mass Index),* RDW *(engl. Red Cell Distribution Width),* APACHE II (*engl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).*

Od ukupnog broja ispitanika metabolički sindrom bio je prisutan u 41 bolesnika, odnosno 14,8%. Većina bolesnika, odnosno njih 202 (67,8%) imalo je blagi oblik akutnog pankreatitisa. Umjereno teški oblik razvilo je 76 (25,5%) bolesnika, a teški oblik 20 (6,7%) bolesnika. Među bolesnicima s metaboličkim sindromom blagi oblik pankreatitisa imalo je 29 (70,7%), umjereno teški 8 (19,5%), a teški 4 (9,8%) bolesnika. Bolesnici bez metaboličkog sindroma imali su blagi pankreatitis u 172 (66,9%), umjereno teški u 68 (26,5%) i teški u 17 (6,6%) slučajeva. Među dvijema grupama nije bilo značajne razlike u učestalosti razvoja blagog (P = 0,762), umjereno teškog (P = 0,446) i teškog oblika akutnog pankreatitisa (P = 0,678).

Bolesnici s metaboličkim sindromom imali su značajno veću učestalost razvoja nekrotizirajućeg oblika akutnog pankreatitisa u odnosu na bolesnike bez metaboličkog sindroma (12/41 naspram 38/257; P = 0,037). Međutim, nije bilo značajne razlike među grupama u učestalosti lokalnih komplikacija, kao i ukupnom broju svih lokalnih komplikacija. Detaljni podaci o zastupljenosti lokalnih morfoloških promjena u sklopu akutne upale gušterače prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Lokalne komplikacije u bolesnika s akutnim pankreatitisom.

Ishod	Ukupno (N = 298)	Metabolički sindrom + (n = 41)	Metabolički sindrom – (n = 257)	*P*
Peri/pankreatična nekroza, n (%)	44 (14,8)	12 (29,3)	38 (14,8)	0,037
Broj bolesnika s lokalnim komplikacijama, n (%)	75 (25,2)	12 (29,3)	68 (26,5)	0,856
Broj lokalnih komplikacija, n	120	17	103	0,985
Peripankreatična tekuća kolekcija, n	67	8	59	0,817
Pseudocista, n	8	0	8	0,521
Akutna nekrotična kolekcija, n	37	4	33	0,759
Organizirana nekroza, n	3	0	3	0,900

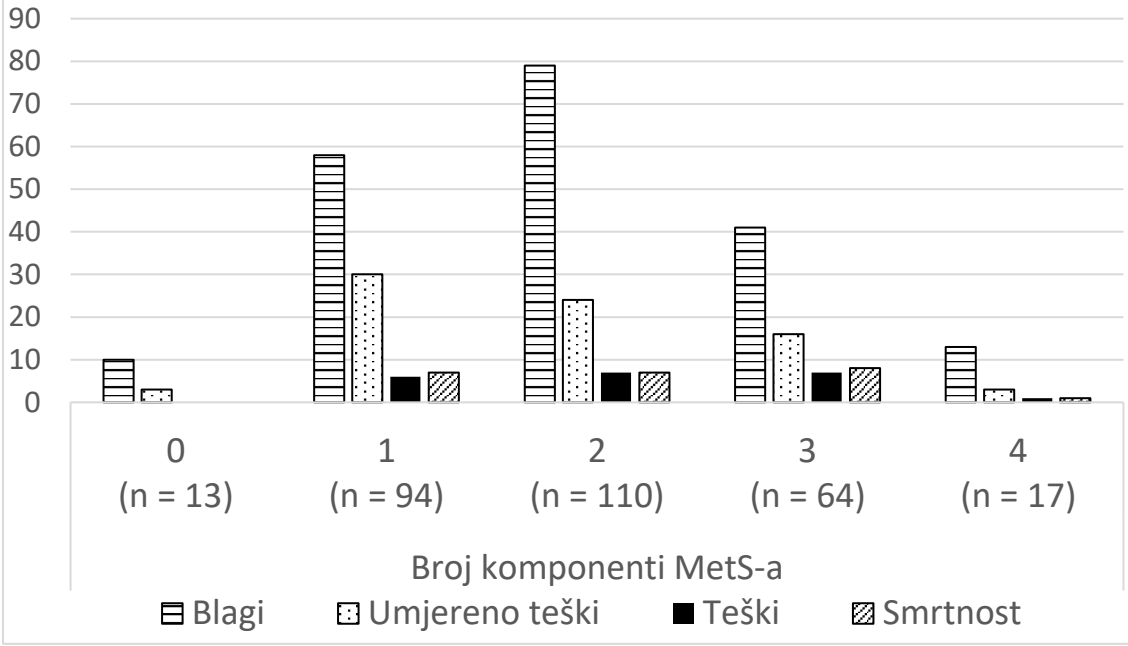
Učestalost razvoja organskog zatajenja bila je slična u bolesnika s metaboličkim sindromom, kao i u onih bez (6/41 naspram 36/257; P = 0,889). Broj smrtnih ishoda bio je sličan u obje skupine bolesnika (3/41 naspram 21/257; P = 0,893). Navedeni podaci, kao i dodatni prikaz specifičnih oblika organskog zatajenja prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Prikaz učestalosti organskog zatajenja i mortaliteta.

Broj bolesnika s organskim zatajenjem, n (%)	42 (14,1)	6 (14,6)	36 (14)	0,889
Tranzitorno organsko zatajenje, n (%)	22 (7,4)	2 (4,9)	19 (7,4)	0,801
Perzistentno organsko zatajenje, n (%)	20 (6,7)	4 (9,8)	17 (6,6)	0,678
Organsko zatajenje, n	81	11	70	0,923
Akutno bubrežno zatajenje, n	26	3	23	0,986
Akutno zatajenje disanja, n	32	5	27	0,943
Hemodinamski šok, n	23	3	20	0,859
Smrtni ishod, n (%)	24 (8,05)	3 (7,32)	21 (8,17)	0,893

Raspodjela pojedinih oblika akutnog pankreatitisa s obzirom na broj prisutnih komponenti metaboličkog sindroma nije se bitno razlikovala. U svakoj skupini, neovisno o broju komponenti metaboličkog sindroma predominiraju blagi oblici akutnog pankreatitisa, potom umjereni i naposlijetku teški oblici. U skupini bolesnika bez i jedne komponente metaboličkog sindroma nije evidentiran teški oblik bolesti, kao ni smrtonosni ishod. Grafički je navedena analiza prikazana na Slici 1.

Slika 1. Težina akutnog pankreatitisa i smrtnost u ovisnosti o broju pojedinih komponenti MetS-a



5. RASPRAVA

Usvajanje široko raširenog zapadnjačkog stila života i prehrane dovelo je do povećane incidencije metaboličkog sindroma među odraslom populacijom. Njegove glavne negativne karakteristike su povećan unos energije putem hrane bogate ugljikohidratima i zasićenim masnim kiselina, slaba fizička aktivnost i visoke razine stresa (43). Kao što je ranije spomenuto, metabolički sindrom se povezuje s povećanim rizikom nastanka kardiovaskularnih bolesti, različitih tumora, ali i akutnog pankreatitisa.

Glavni rizični čimbenik razvoja akutnog pankreatitisa u bolesnika s metaboličkim sindromom je povećana tjelesna težina. Pretilost se dovodi u svezu s povećanom incidencijom organskog zatajenja i produljenim boravkom u bolnici (44). Točan mehanizam putem kojeg pretilost utječe na nastanak i teži ishod akutnog pankreatitisa nije poznat, međutim postoji nekoliko teorija koje su opisali Mikolašević i sur. (45). Prva teorija pretpostavlja da proinflamatorno stanje u kojem se konstantno nalaze pretili bolesnici pogoršava upalne promjene gušterače jednom kad one nastanu. Također, veliku ulogu u patofiziologiji akutnog pankreatitisa ima peripankreatično masno tkivo, kojeg pretili bolesnici imaju više, što pogoduje napredovanju upalnog procesa. S druge strane, nealkoholna masna bolest jetre smanjuje sposobnost jetre da metabolizira medijatore upale što rezultira njihovim produljenim djelovanjem. Naposlijetku, pretili pacijenti imaju povećan intraabdominalni tlak i podignutu dijafragmu što uzrokuje poremećaj u omjeru ventilacije i perfuzije pluća. Taj učinak je pojačano izražen u upalnim stanjima, poput akutnog pankreatitisa, kada može dovesti do smanjenje oksigenacije gušterače koja pogoduje nastanku pankreatične ozljede. Ove teorije se spominju i u sličnim istraživanjima gdje je tražena povezanost između metaboličkog sindroma i/ili pretilosti i akutnog pankreatitisa (46-48). Istraživanje Krishne i sur. (48) pokazuje da morbidna pretilost

negativno utječe na duljinu hospitalizacije i povezana je s češćom pojavom komplikacija i smrtnosti.

Među bolesnicima uključenim u ovo istraživanje razlike u osnovnim laboratorijskim vrijednostima bile su statistički značajne za vrijednosti ureje i kreatinina. Razlog tome vjerojatno je veća učestalost šećerne bolesti kod bolesnika s metaboličkim sindromom koja dovodi do mikroangiopatskih i makroangiopatskih promjena što u konačnici može rezultirati dijabetičkom nefropatijom. Za pretpostaviti je da određen broj bolesnika ima dijabetičku nefropatiju, koja utječe na smanjenu funkciju bubrega i dovodi do povišenja koncentracije ureje i kreatinina u plazmi. Također, značajna razlika postoji i u vrijednosti APACHE II sustava bodovanja. APACHE II sustav, kao što je spomenuto u uvodu, u obzir uzima velik broj varijabli koje govore o stanju bolesnika i o postojećim kroničnim bolestima. Bolesnici s metaboličkim sindromom češće imaju kardiovaskularne bolesti poput arterijske hipertenzije i ishemijske bolesti srca te već spomenutu dijabetičku nefropatiju. Navedena stanja mogu utjecati na bodovanje varijabli poput srednjeg arterijskog tlaka, koncentracije ureje i kreatinina u serumu i drugih parametara, što onda dovodi do ukupno veće vrijednosti u samom bodovnom izračunu. Bolesnici s metaboličkim sindromom su u prosjeku stariji, što je i očekivano s obzirom da se metabolički sindrom povezuje sa srednjom i starijom životnom dobi radi svoje dugotrajnije patogeneze. Ustanovljen je veći broj nekroza gušterače u bolesnika s metaboličkim sindromom što može biti povezano s povećanim obujmom masnog tkiva oko gušterače koje pogoduje progresiji upale i težeg nekrotizirajućeg oblika bolesti. Međutim, iako nekrotizirajući oblik pankreatitisa pogoduje nastanku lokalnih komplikacija te se povezuje s intenzivnijim upalnim odgovorom, što potencijalno može rezultirati većom učestalošću organskog zatajenja i smrtnosti, rezultati ovog rada isto nisu potvrdili. Nedosljednost naših rezultata s dosadašnjim publikacijama i istraživanja prvenstveno je posljedica relativno malog

uzorka ispitanika. Istraživanja na većem uzorku potvrdila su navedenu korelaciju i važnost prisustva metaboličkog sindroma s težinom i kliničkim ishodima akutnog pankreatitisa (45), dok primjerice studija Savalhija i sur. (47) provedena na 140 bolesnika nije potvrdila navedenu povezanost, što je najvjerojatnije posljedica isključivo slučajne pogreške zbog nedostatne veličine uzorka. Prednost ovog rada je definitivno činjenica da je klasifikacija težine akutnog pankreatitisa provedena pomoću sustava revidirane Atlanta klasifikacije, što uvelike mijenja terminologiju komplikacija u sklopu akutnog pankreatitisa u odnosu na ranije studije te uvodi novu kategoriju umjereno teškog akutnog pankreatitisa, koji se jasno razlikuje od teških oblika. Time se usporedba i povezanost pojedinih kategorija težine akutnog pankreatitisa s metaboličkim sindromom testiraju na dodatno manjem uzorku, odnosno podgrupi. To nije slučaj s nekim ranijim istraživanjima u kojim se težina akutnog pankreatitisa prije svega definirala vrijednošću APACHE II bodovnog sustava, čime je automatizmom veći broj ukupno uključenih ispitanika spadao u kategoriju teških oblika bolesti i time je testiranje hipoteze vršeno na ukupno većem broju ispitanika, odnosno većem udjelu od ukupnog broja uključenih.

6. ZAKLJUČAK

Prisutnost metaboličkog sindroma među bolesnicima uključenim u ovo istraživanje je pokazala veću pojavu nekrotizirajućeg pankreatitisa, više vrijednosti koncentracije ureje i kreatinina u serumu i veće APACHE II vrijednosti. Statistički značajna razlika među ostalim parametrima nije pronađena vjerojatno zbog relativno malog broja ispitanika. Kako bi se dokazao učinak metaboličkog sindroma na tijek i komplikacije akutnog pankreatitisa potrebno je je obuhvatiti veći uzorak. Metabolički sindrom i akutni pankreatitis prema učestalosti i kliničkim implikacijama predstavljaju važan opći zdravstveni entitet, kako u smislu morbiditeta i mortaliteta, tako i sa stajališta farmakoekonomike. S obzirom da je na komponente metaboličkog sindroma moguće utjecati promjenom životnih navika i /ili farmakološkom terapijom, od velikog je značaja uvidjeti njegov negativni utjecaj na razna patološka stanja kako bi se omogućila pravodobna intervencija.

7. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost metaboličkog sindroma među bolesnici s akutnim pankreatitisom te njegov utjecaj na klinički tijek bolesti, pojavu lokalnih i sistemnih komplikacija te ishod bolesti.

Ispitanici i postupci: Provedeno je retrospektivno istraživanje u koje su uključeni svi bolesnici sa dijagnozom akutnog pankreatitisa postavljenom temeljem revidiranih Atlanta kriterija, hospitalizirani u Kliničkom Bolničkom centru Rijeka od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine.

Rezultati: Istraživanje je uključilo 298 ispitanika od kojih 41 ima metabolički sindrom. Statistički značajne razlike među skupinama bolesnika koji imaju metabolički sindrom i onih koji nemaju su nađene u vrijednostima koncentracije ureje i kreatinina u serumu, pojavi nekroze gušterače (12/41 naspram 38/257; P = 0,037) i vrijednosti APACHE II bodovnog sustava . Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti smrtnog ishoda, organskog zatajenja i lokalnih komplikacija između bolesnika s i bez metaboličkog sindroma. Također, težina pankreatitisa nije se značajno razlikovala u ovisnosti o broju prisutnih pojedinih komponenti metaboličkog sindroma.

Zaključak: Ovim istraživanjem nismo potvrdili utjecaj metaboličkog sindroma na razvoj težih oblika akutnog pankreatitisa. Preciznija istraživanja zahtjevaju uključivanje većeg uzorka ispitanika.

Ključne riječi: pankreatitis, metabolički sindrom, upala, inzulinska rezistencija, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease.

8. SUMMARY

Aim: The aim of this study was to determine the frequency of metabolic syndrome among patients with acute pancreatitis and its effect on clinical course of the disease, the occurrence of local and systemic complications and the outcome of the disease.

Patients and methods: A retrospective study was conducted involving all patients with acute pancreatitis diagnosis based on revised Atlanta criteria, hospitalized at the Clinical Hospital Center of Rijeka from 1 January 2016 to 31 December 2017.

Results: The survey included 298 subjects, 41 of them with metabolic syndrome. Statistically significant differences between groups of patients with metabolic syndrome and those without were found in urea and creatinine serum concentrations, pancreatic necrosis (12/41 vs 38/257, P = 0.037) and APACHE II score system. There was no significant difference in the incidence of fatal outcome, organic failure and local complications between patients with and without metabolic syndrome. Also, the severity of pancreatitis did not differ significantly depending on the number of individual components of the metabolic syndrome.

Conclusion: This study did not confirm the influence of metabolic syndrome on the development of more severe acute pancreatitis. More precise research requires inclusion of a larger sample of respondents.

Key words: pancreatitis, metabolic syndrome, inflammation, insulin resistency, Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease.

9. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije

Ime i prezime: Andrea Kresović

Datum rođenja: 02.06.1994.

Adresa: Vrtače 89, Marčelji, 51216 Viškovo

Mobitel: 00385 91 154 74 86

E-pošta: kresovic.andrea@gmail.com

Obrazovanje i ospobljavanje

2013.- danas Studij medicine pri Medicinskom fakultetu Rijeka

1.9.2017.- 30.9.2017. Studentska razmjena na Odjelu za kardiotorakalnu kirurgiju, Coimbra (Portugal)

1.7.2015.- 31.7.2015. Studentska razmjena na Zavodu za anatomiju, Girona (Španjolska)

Radno iskustvo

1.10.2018.- danas Član Nadzornog odbora Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska- CroMSIC

1.10.2018.- danas Član Skupštine Studentskog Zbora Sveučilišta u Rijeci

1.10.2016.- 1.10.2018. Predsjednica Izvršnog odbora Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska- CroMSIC

1.10.2017.- 1.10.2018. Član Fakultetskog Vijeća Medicinskog Fakulteta Rijeka

1.2.2017.- 1.6.2017. Demonstrator Katedre za Internu Medicinu Medicinskog Fakulteta Rijeka

4.12.2015.- 1.10.2016. Local Exchange Officer (LEO) Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska- CroMSIC

Projekti i kampanje

- Natjecanje u kliničkim vještinama, veljača 2018., Rijeka
- Ljetna škola medicine ronjenja, srpanj 2018., Rijeka
- Balkan SCOPH weekend, listopad 2018., Zagreb
- Pharmaceutical and Medical Showdown, svibanje 2018., Split
- Kampanja "Neznanje šteti zdravlju", 2015.-danas, Rijeka, Split, Zagreb i Osijek
- Cijepljenje kao dragulj u prevenciji zaraznih bolesti, 2018., Rijeka
- mRAK kampanja, 2015.-danas, Rijeka, Split, Zagreb i Osijek

Znanstveni radovi

- Antun Lončarić, Valentina Kršić, **Andrea Kresović**, Alen Ružić, Luka Zaputović, Teodora Zaninović-Jurjević: Klinički i epidemiološki profil pacijenata liječenih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka s dijagnozom infekcijskog endokarditisa u periodu od pet godina. Medicina Fluminensis. 54. 406-412.10.21860/medflum2018_207359.
- Goran Poropat, **Andrea Kresović**, Davor Štimac: Bias u kliničkim istraživanjima. Medicina Fluminensis, Vol.53 No.4: 461-466. 10.21860/medflum2017_187366.

Kongresi i seminari

- Veljača 2019. Simpozij Hormoni i glikemija u multiorganskim poremećajima, Opatija
- Prosinac 2018. 1st European Conference of Young Gastroenterologists, Zagreb
- Studeni 2018. STEPP Trauma edukacija, Zagreb
- Travanj 2018. 7. Hrvatski kongres debljine, Opatija
- Listopad 2017. 8. Hrvatski kongres endokrinologije, Opatija
- Lipanje 2017. 10th ISABS Conference on Forenzic and Anthropologic Genetics

- Ožujak 2017. IFMSA March Meeting, Budva
- Ožujak 2016. IFMSA March Meeting, St. Paul's Bay

10. LITERATURA

1. Jameson L, Fauci A, Kasper D et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 izd. McGraw Hill Education;2018.

2. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S et al. Acute Pancreatitis at the Beginning of the 21st Century: The State of the Art. World J Gastroenterol 2009;15(24):2945-59.

3. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute Pancreatitis. Lancet 2015;386:85-96.

4. Crockett SD, Wani S, Gardner TB et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2018;154:1096-101.

5. Meigs JB. The Metabolic Syndrome (Insulin Resistance Syndrome or Syndrome X). U: UpToDate, Nathan DM, Wolsdorf JI, Kunins L ed. UpToDate (Internet). Dostupno na https://www.uptodate.com

6. Alempijevic T, Dragasevic S, Zec S et al. Non-alcoholic Fatty Pancreas Disease. Postgrad Med J 2017;93:226-30.

7. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology 2017;2:155-65.

8. Forsmark CE, Swaroop Vege S et Mel Wilcox C. Acute Pancreatitis. N Engl J Med 2016;375:1972-81.

9. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I et al. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia During the Last Ten Years. Gastroenterol Res Pract 2013;956149.

10. Apte MV, Wilson JS, Korsten MA et al. Effects of Ethanol and Protein Deficiency on Pancreatic Digestive and Lysosomal enzymes. Gut 1995;36:287-93.

11. Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013; doi:10.1038/ajg.2013.218.

12. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of Acute Pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus. Gut 2013;62:102-11.

13. Arvanitakis M, Delhaye M, De MV et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. Gastroenterology 2004;126:715-23.

14. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. Update on Acute Pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Features. Semin Ultrasound CT MRI 2007;28:371-83.

15. Norman J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. Am J Surg 1998;175:76-83.

16. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A Critical Evaluation of Laboratory Tests in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2002;97:1309-18.

17. Keim V, Teich N, Fiedler F et al. A Comparison of Lipase and Amylase in the Diagnosis of Acute Pancreatitis in Patients with Abdominal Pain. Pancreas 1998;16:45-9.

18. Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND et al. Diagnostic Assays in Acute Pancreatitis. Ann Intern Med 1985;102:576-80.

19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a Severity of Disease Classification System. Crit Care Med 1985;13:818-29.

20. Chandra S, Murali A, Bansal R et al. The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis: a Systematic Review of Prospective Studies to Determine Predictive Perfomance. J Community Hosp Intern Med Perspect 2017;7:208-13.

21. Wu BU, Johannes RS, Sun X et al. The Early Prediction of Mortality in Acute Pancreatitis: a Large Population Based Study. Gut 2008;57:1698-703.

22. Marshall JC, Cook DJ, Christnou NV et al. Multiple Organ Dysfunction Score: a Reliable Descriptor of a Compley Clinical Outcome. Crit Care Med 1995;23:1638-52.

23. Xu T, Cai Q. Prophylactic Antibiotic Treatment in Acute Necrotizing Pancreatitis: Results from a Meta-Analysis. Scand J Gastroenterol 2008;43:1249-58.

24. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic Therapy for Prophylaxis Against Infection of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD002941.

25. Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ et al. Nutrition in Acute Pancreatitis: a Critical Review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016;10:571-80.

26. Tse F, Yuan Y. Early Routine Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Strategy Versus Early Conservative Management Strategy in Acute Gallstone Pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2012;16:CD009779.

27. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J et al. Endoscopic Management of Acute Necrotizing Pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Evidence-Based Multidisciplinary Guidelines. Endoscopy 2018;50:524-46.

28. Rana SS, Sharma V, Sharma R et al. Endoscopic Ultrasound Guided Transmural Drainage of Walled off Pancreatic Necrosis Using a "Step - up" approach: a Single Centre Experience. Pancreatology 2017;17:203-208.

29. Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A Step-up Approach or Opean Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. N Engl J Med 2010;362:1491-1502.

30. George K, Alberti MM, Zimmet P et al. The Metabolic Syndrome- a New Worldwide Definition. Lancet 2005;336:1059-62.

31. Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S et al. Evidence for Current Diagnostic Criteria for Diabetes Mellitus. World J Diabetes 2016;7:396-405.

32. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory Markers and the Metabolic Syndrome: Insights from Therapeutic Interventions. J Am Coll Cardiol 2005;46:1978-85.

33. Hu FB, Meigs JB, Li TY et al. Inflammatory Markers and Risk of Developing Type 2 Diabetes in Women. Diabetes 2004;53:693-700.

34. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

35. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-52.

36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560 –2572.

37. Ou HY, Wang CY, Yang YC et al. The Association Between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. PloS ONE 2013;8:e62561.

38. Matsumoto S, Mori H, Miyake H et al. Uneven Fatty Replacement of the Pancreas: Evaluation with CT. Radiology 1995;194:453-8.

39. Pezzilli R, Calculi L. Pancreatic Steatosis: Is it Related to Either Obesity or Diabetes Mellitus? World J Diabetes 2014;5:415-9.

40. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A et al. Exploring the Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. World J Gastroenterol 2016;22:7660-75.

41. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of Pancreatic Fat in the Outcomes of Pancreatitis. Pancreatology 2014;14:403-8.

42. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H et al. Obesity Increases the Severity of Acute Pancreatitis:Performance of the APACHE-O Score and Correlation with the Inflammatory Response. Pancreatology 2006;6:279-85.

43. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. Mediators Inflamm 2010;2010.

44. Wang SQ, Li SJ, Feng QX et al. Overweight is and Additional Prognostic Factor in Acute Pancreatitis: a Meta Analysis. Pancreatology 2011;11:92-8.

45. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L et al. Metabolic Syndrome and Acute Pancreatitis. European Journal of Internal Medicine 2016;32:79-83.

46. Frossard JL, Lescuyer P, Pastor CM. Experimental Evidence of Obesity as a Risk Factor for Severe Acute Pancreatitis. World J Gastroenterol 2009;15:5260-5.

47. Sawalhi S, Al-Maramhy H, Abdelrahman AI et al. Does the Presence of Obesity and/or Metabolic Syndrome Affect the Course of Acute Pancreatitis: a Prospective Study. Pancreas 2014;43:565-70.

48. Krishna SG, Hinton A, Oza V et al. Morbid Obesity is Associated with Adverse Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: a Propensity-Matched Study. Am J Gastroenterol 2015;110:1608-19.