

Autotransplantace ostrůvků v prevenci hypoglykemií po totální pankreatektomii

Autotransplantation of islets in the prevention of hypoglycemia after total pancreatectomy

Peter Girman

Klinika diabetologie, Centrum diabetologie, IKEM, Praha

✉ doc. MUDr. Peter Girman, Ph.D. | peter.girman@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručené do redakce 25. 6. 2024

Přijaté po recenzii 31. 7. 2024

Abstrakt

Pankreatoprivní diabetes je sekundární forma se stejnou prevalencí v evropské populaci jako diabetes mellitus 1. typu. Nejčastější příčinou je chronická pankreatitida, se kterou úzce souvisí i resekcční výkony. Extrémně labilní formou je diabetes po totální pankreatektomii. Tento typ diabetu je charakterizován častým výskytem hypoglykemií, a to i těžkých epizod. Účinnou prevencí vzniku diabetu je autotransplantace ostrůvků, která se provádí od roku 1980. Tato léčba efektivně brání vzniku diabetu u třetiny pacientů a u ostatních nemocných významně snižuje výskyt hypoglykemií. Pokud tento výkon nelze provést, je vhodné pacienty monitorovat pomocí senzorů a pokusit se je léčit hybridními smyčkami. V budoucnu přicházejí do úvahy také bihormonální pumpy.

Klíčové slova: autotransplantace – hypoglykémie – ostrůvky – pankreatektomie

Abstract

Pancreaticobiliary diabetes is a secondary form with the same prevalence in the European population as type 1 diabetes mellitus. The most common cause is chronic pancreatitis, with which resection procedures are closely related. An extremely labile form is diabetes after total pancreatectomy. This type of diabetes is characterized by frequent occurrence of hypoglycemia and even severe episodes. An effective prevention of diabetes is islet autotransplantation, which has been performed since 1980. This treatment effectively prevents diabetes in one third of patients and significantly reduces the incidence of hypoglycemia in the remaining patients. If this procedure cannot be performed, it is advisable to monitor patients with sensors and try to treat them with hybrid loops.

Key words: autotransplantation – hypoglycemia – islets – pancreatectomy

Pankreatoprivní diabetes

Diabetes, který vznikne sekundárně v důsledku postižení exokrinní části slinivky, se klasifikuje jako typ 3c nebo pankreatoprivní. V každodenní praxi se na tento typ diabetu myslí vzácně a často se zaměňuje za typ 1 nebo 2. Podle starších prací jeho prevalence byla 0,5–1,5 % ze všech diabetiků. Novější data z Německa odhadují prevalenci pankreatoprivního diabetu na 9 % ze všech pacientů s potvrzenou poruchou exokrinní funkce slinivky a současně patologickým nálezem na pankreatu dokumentovaným některou ze zobrazovacích metod. Podobný výsledek publikovali autoři na 1 992 pacientech s negativním autoprotilátkami a sou-

časnou poruchou exokrinní funkce pankreatu. Z této kohorty mělo 76 % pacientů chronickou pankreatitidu, 8 % hemochromatózu, 9 % adenokarcinom slinivky, 4 % cystickou fibrózu a 3 % pacientů bylo po resekcčním výkonu na pankreatu [1]. Frekvence výskytu chronické pankreatitidy je vyšší v zemích s vysokou konzumací alkoholických nápojů a v tropických krajinách. Prevalence pankreatoprivního diabetu v asijských státech dosahuje až 20 % ze všech diabetiků, zejména v důsledku fibrokalikulózní pankreatitidy.

Diagnóza je založena na kombinaci několika vyšetření, na jejichž základě musí být vyloučena přítomnost autoimunitní destrukce B-buněk a současně potvrzeno

poškození slinivky. Je samozřejmé, že u některých pacientů se diagnostická kritéria budou překrývat, zejména v případech koincidence diabetes mellitus 1. typu (DM1T) a chronické pankreatitidy (tab. 1).

Chronická pankreatitida je nejčastější příčinou, která sekundárně způsobuje vznik diabetu typu 3c. Jde o závažné onemocnění žlázy, které postihuje jak exokrinní, tak endokrinní tkáň. Lidské B-buňky mají obrovskou sekreční kapacitu a jsou dlouho schopny kompenzovat zničenou endokrinní tkáň, proto je diabetes typu 3c diagnostikován až v pokročilých stádiích. Dat z dlouhodobých observačních studií je málo, o to větší mají hodnotu. Malka et al [2] sledovali prospektivně vznik diabetu u přibližně 460 dospělých jedinců s chronickou pankreatitidou po dobu 20 let. Zjistili, že diabetes byl diagnostikován u téměř 80 % jedinců a v průběhu sledování celkem 60 % pacientů v konečném důsledku vyžadovalo léčbu inzulínem. Riziko vzniku diabetu a závislosti na exogenním inzulínu dále zvyšují operační výkony na slinivce. K největší ztrátě slinivky dochází po distální pankreatektomii. Až polovina pacientů bude mít nově diagnostikovaný diabetes do 5 let od operace a třetina všech nemocných bude léčena inzulínem. Chirurgické odstranění celé slinivky nebo její části se provádí i z jiných důvodů, než je chronická pankreatitida. Obvykle to jsou benigní nádory, poranění či malignity slinivky. Po odstranění postižené části žlázy by, na rozdíl od pacientů s chronickou pankreatitidou, měla zůstat v těle zdravá část pankreatu. Proto se i výskyt diabetu může lišit a závisí také na typu resekce. Jednotliví autoři reportují výskyt diabetu od 0 do 30 %. Nejvyšší výskyt je pozorován u pacientů po duodenopankreatektomii a distální pankreatektomii, nejnižší pak u pacientů s centrální resekci [3–5]. Důležitou roli sehrává i délka sledování. Průřezové studie poskytují zkreslený výsledek, naopak prospektivní sledování přesněji určují riziko vzniku diabetu v časovém období [6].

Extrémně labilní forma pankreatogenního diabetu vzniká po odstranění celé žlázy. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR bylo v roce 2014 provedeno celkem 30 výkonů a o 3 roky později se tento počet zdvojnásobil. Nejnovější data však ukazují na pokles počtu výkonů v důsledku nenádorových onemocnění. V letech 2021–2022 bylo ročně provedeno pouze 14 totálních pankreatektomií.

Metabolické změny

Úplné odstranění pankreatu vede okamžitě k doživotní závislosti na léčbě inzulínem. V krevním oběhu zcela chybí endogenní inzulín a C-peptid. Infuze argininu neindukuje žádnou sekreci inzulínu, v porovnání s pacienty s chronickou pankreatitidou po částečných resekcích, u kterých lze pozorovat oslabenou odpověď. K dosažení stejné produkce glukózy játry je potřeba nižších plazmatických koncentrací inzulínu u pankreatomovaných pacientů v porovnání s diabetiky 1. typu [7].

Bazální koncentrace glukagonu jsou sniženy, ale ne zcela nulové [8]. Původ a zdroj sekrece glukagonu jsou již

delší dobu předmětem debat. Výsledky starších prací zejména z důvodu nepřesných analytických metod se liší. Na základě použití novějších technik se zdá, že koncentrace glukagonu v periferní krvi jsou za bazálních podmínek u pacientů po pankreatektomii nevýznamně nižší než u zdravých kontrol. Zdrojem tohoto hormonu jsou entero-endokrinní L-buňky ve střevě [9]. Při stimulaci orálním glukózovým testem koncentrace glukagonu stoupá, na rozdíl od zdravých jedinců, u kterých je zaznamenán zřetelný pokles. Při stimulaci intravenózní glukózou je sekrece glukagonu utlumena u obou skupin pacientů. Pro rozdílnou odpověď zatím není přesné vysvětlení. Stejná odpověď glukagonu je pozorována u pacientů s chronickou pankreatitidou s již rozvinutým diabetem. Nicméně pro labilitu diabetu je důležité zachování kontraregulační odpovědi na hypoglykémii. Hypoglykemické clampové techniky prokázaly, že u těchto pacientů chybí (podle předpokladu) jak pokles hladiny inzulínu, tak vzestup koncentrací glukagonu. Vzestup sekrece noradrenalinu bývá snižován [10,11].

Další hormonální změny zahrnují sníženou sekreci glukagonu podobného peptidu 1 (Glukagon-Like Peptid 1 – GLP1), glukózodependentního inzulintropního peptidu 1 (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide 1 – GIP1), gastrinu a chybějící produkci pankreatického polypeptidu.

Hypoglykemie po totálních pankreatektomiích

Diabetes po totální pankreatektomii se obvykle považuje za labilní typ s velkými exkurzemi glykemií a tendencí k častým hypoglykemiím. Přesná data o závažnosti a frekvenci hypoglykemií jsou často závislá na metodice a způsobu sledování. Podle výsledků prospektivní studie z Mayo Clinic přibližně 80 % pacientů po totální pankreatektomii má hypoglykémii opakovaně [12]. Téměř polovina z nich musela být pro těžkou hypoglykemickou epizodu spojenou s poruchou vědomí resuscitována. Podobná data byla reportována i z dalších pracovišť [13]. Celková mortalita v důsledku hypoglykemií se pohybuje mezi 0–3 %, přibližně 8 % pacientů vyžadovalo opakované hospitalizace pro dekompenzaci diabetu. Podobný výskyt těžkých hypoglykemií je uváděn i v nedávno publikovaných pracích z lékařské univerzity Karolinska Institutet (Stockholm) a z celonárodní analýzy dat pacientů po totálních pankreatektomiích v Japonsku [14–16]. Zavádění edukačních programů, spolupráce diabetologů a chirurgických pracovišť a apli-

Tab. 1 | Diagnostická kritéria pankreatoprivního diabetu

| | |
|-------------------|--|
| hlavní kritéria | přítomnost exokrinní insuficience (monoklonální elastáza 1 ve stolici) |
| | patologický nálezn na slinivce (MRI, CT) |
| | nepřítomnost autoimunity (negativní autoprotilátky) |
| vedlejší kritéria | porucha funkce B-buněk (C-peptid) |
| | nepříliš velká inzulínová rezistence |

kace nových technologií by v poslední době mohly vést u těchto pacientů ke zlepšení kompenzace [17]. Spolupracující pacienti, kteří jsou schopni zvládnout monitoraci pomocí senzorů, by neměli mít větší frekvenci hypoglykemií než pacienti s DM1T.

Autotransplantace LO

Autotransplantace ostrůvků se ve světě provádějí od roku 1980, a to zejména u pacientů s algickou formou pankreatitidy, v menším rozsahu u jiných typů benigního postižení žlázy a raritně v případech maligního onemocnění pankreatu. Podle mezinárodního registru CITR (Collaborative Islet Transplant Registry) bylo v roce 2022 ve světě evidováno přibližně 1 200 autotransplantací (www.citrregistry.org). Asi 120 výkonů bylo provedeno u dětských pacientů. Analýza dat z registru ukazuje, že po správně provedeném výkonu až třetina nemocných starší než 18 let nepotřebuje inzulín. U dětí mladších než 12 let lze čekat, že až 80 % z nich nebude mít diabetes závislý na léčbě inzulínem. Největší počet výkonů byl proveden na Minnesotské univerzitě v Minneapolis [18]. Pětileté přežívání pacientů je 89 %, u dětí přibližně 98 %. Téměř 90 % pacientů má po operaci měřitelnou koncentraci C-peptidu, což svědčí pro endogenní produkci inzulínu transplantovanými ostrůvky.

Hlavními indikacemi k autotransplantaci ostrůvků jsou algická forma chronické pankreatitidy, benigní nádory slinivky, vybrané neuroendokrinní nádory pankreatu, ložisková forma intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN), akutní pankreatitida, cystická fibróza, hemochromatóza slinivky a cévní malformace [19]. Nedávno publikované randomizované studie z italského pracoviště prokazují, že autotransplantace ostrůvků je bezpečná i u maligních onemocnění slinivky a nezvyšuje riziko diseminace primárního nádoru [20].

Technika procedury

Autotransplantace ostrůvků se provádí ve spolupráci se zkušeným chirurgickým týmem. Operatér postupuje obvyklým způsobem a dle operačního nálezu odstraní celou slinivku nebo její část od okolní tkáň. Z pohledu izolace ostrůvků je výhodnější odebrat se slinivkou i slezinu a přes zachované cévní zásobení provést proplach

orgánů prezervačním roztokem o teplotě 4–10°. Pokud to není možné, je nutno informovat izolační tým, aby tento postup zvažil a co nejvíc zkrátil dobu ischemie. Propláchnutá slinivka se uloží do sterilního obalu a ten se následně umístí do přepravního boxu s ledovou tříští. Takto připravená slinivka je doručena do laboratoře Langerhansových ostrůvků. Zde se za sterilních podmínek naplní kolagenázou přes pankreatický duktus, poté se skalpelem rozdělí na 10–17 malých kousků, které se umístí do komory. Zde se enzym zahřeje a začne štěpit kolagen v intersticiálním prostoru slinivky. Tento proces se kontroluje odebráním vzorků a zhodnocením počtu ostrůvků pod mikroskopem. Ze slinivky se stane suspenze o objemu 5–30 ml, která obsahuje jak ostrůvky, tak exokrinní tkáň. Tato suspenze se umístí do transplantčního roztoku a uloží se do infuzního vaku. Samotná transplantace opět probíhá v součinnosti s chirurgickým týmem. Operatér zavede do portální žíly kanylu a napojí ji na infuzní vak s ostrůvky. Ostrůvky se implantují volně gravitačním spádem do portálního řečiště a usazují se heterotopicky v játrech. Samotná transplantace ostrůvků je bezpečná a bezprostředně nezvyšuje riziko operačního výkonu. Po správně provedeném výkonu je pacient v pooperačním období normoglykemický a vyžaduje obvykle jen nízké dávky inzulínu. Protože se jedná o jeho vlastní tkáň, není potřeba léčba imunosupresivou. Typický počet ostrůvků získaných tímto procesem se pohybuje od 30 000 do 330 000. V některých případech je tkáň slinivky poškozená chronickým zánětem natolik, že z ní nelze tímto postupem získat žádné ostrůvky.

Kontraregulační odpověď a výskyt hypoglykemií po autotransplantaci Langerhansových ostrůvků

Ostrůvky se transplantují heterotopicky od jater, a proto je zajímavé, jakým způsobem se změní kontraregulační odpověď na hypoglykémii. Na pokles glykemie v průběhu hypoglykemického klampu ostrůvky reagují útlumem endogenní sekrece inzulínu a vzestupem koncentrací glukagonu a noradrenalinu [21,22]. Někteří autoři zdůrazňují, že po intrahepatální transplantaci ostrůvků nemusí dojít k úpravě sekrece glukagonu, nicméně útlum

Tab. 2 | Průřezové vyhodnocení 3měsíčních dat z kontinuálního měření glykemií.

Zdroj dat: IKEM Klinika diabetologie, 2024

| | pacienti po TP | pacienti po autotransplantaci LO | p |
|---------------------------------------|----------------|----------------------------------|--------|
| počet | 9 | 9 | |
| HbA _{1c} (mmol/mol) | 66,2 ± 13 | 50,4 ± 8 | 0,036 |
| čas v cílovém rozmezí (%) | 51,4 ± 19 | 84 ± 15 | 0,0017 |
| čas v hyperglykemii (%) | 44,1 ± 18 | 13,7 ± 14 | 0,0019 |
| čas v hypoglykemii (%) | 4,6 ± 3,5 | 2,4 ± 2,1 | 0,15 |
| průměrná glykemie (mmol/l) | 10,2 ± 2,1 | 7,4 ± 1,4 | 0,004 |
| SD (mmol/l) | 3,6 ± 0,6 | 2 ± 0,9 | 0,0034 |
| koeficient variability (%) | 37 ± 5 | 25 ± 5 | 0,0006 |
| průměrná denní dávka inzulínu (IU/kg) | 0,49 ± 0,2 | 0,25 ± 0,2 | 0,02 |

LO – Langeransovy ostrůvky SD – průměrná odchylka/Standard Deviation TP – totální pankreatektomie/Total Pancreatectomy

produkce inzulínu jako první obranný krok je zachován. Klinicky měřitelným výstupem metabolických změn je samozřejmě výskyt hypoglykemií. Autotransplantace ostrůvků zabrání vzniku diabetu přibližně ve 30 % případů u dospělých jedinců a tito pacienti netrpí závažnými hypoglykemiemi [23]. Podle dat z mezinárodního registru byla těžká hypoglykemie zaznamenána u méně než 1 % pacientů a pouze u 2 % pacientů přetrvávala porucha vnímání hypoglykemií (www.citregistry.org). V našem centru jsme průřezovým způsobem porovnali výsledky ze senzorů u pacientů po totální pankreatektomii s výsledky pacientů po autotransplantaci ostrůvků. Výsledky jsou uvedeny v tab. 2. Je zřejmé, že pacienti se zachovalými vlastními ostrůvky měli výrazně lepší kompenzaci diabetu, menší variabilitu glykemií a znamenána byla i kratší doba v hypoglykemií. Tyto výsledky potvrzují smysluplnost a význam zachování endogenní sekrece inzulínu u pacientů po odstranění slinivky.

Shrnutí

Totální pankreatektomie způsobuje labilní typ diabetu, který se těžce koriguje standardní inzulínovou léčbou. Jako prevenci těžkých hypoglykemií je důležité vždy zvážit možnost autotransplantace ve spolupráci s pracovištěm provádějícím transplantaci ostrůvků. Pro nízký počet těchto pracovišť v Evropě bude nutné vytvářet pracovní konsorcia i na mezinárodní úrovni, tak aby tato metoda mohla být nabízena i v zemích, ve kterých se dosud transplantace ostrůvků neprovádějí [24]. Indikace se v budoucnu budou rozšiřovat i o pacienty podstupující resekci slinivky z maligních příčin. Z některých, zejména zánětem poškozených slinivek, nelze získat dostatečný počet ostrůvků pro transplantaci. Pro takové pacienty bude vhodné využívat měření glykemií pomocí senzorů, eventuálně pumpy s hybridní smyčkou či bihormonální pumpy [25,26].

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Literatura

1. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? Eur J Intern Med 2013; 24(3): 203–206. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>.
2. Malka D, Hammel P, Sauvanet A et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology 2000; 119(5): 1324–1332. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19286>.
3. Hutchins RR, Hart RS, Pacifico M et al. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients. Ann Surg 2002; 236(5): 612–618. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-200211000-00011>.
4. Burkhart RA, Gerber SM, Tholey RM et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. J Gastrointest

Surg 2015; 19(2): 217–225. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2669-z>.

5. Beger HG, Mayer B, Vasilescu C et al. Long-term Metabolic Morbidity and Steatohepatitis Following Standard Pancreatic Resections and Parenchyma-sparing, Local Extirpations for Benign Tumor: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg 2022; 275(1): 54–66. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000004757>.

6. Dai M, Xing C, Shi N et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after distal pancreatectomy. BMJ Open Diabetes Res Care 2020; 8(2): e001778. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001778>.

7. Kreutzenberg SVD, Maifreni L, Lisato G et al. Glucose Turnover and Recycling in Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy: Effect of Glucagon Infusion*. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(4): 1023–1029. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-70-4-1023>.

8. Lund A, Bagger JI, Wewer Albrechtsen NJ et al. Evidence of Extra-pancreatic Glucagon Secretion in Man. Diabetes 2016; 65(3): 585–597. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db15-1541>.

9. Sun EW, Martin AM, de Fontgalland D et al. Evidence for Glucagon Secretion and Function Within the Human Gut. Endocrinology 2021; 162(4): bqab022. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo/bqab022>.

10. Polonsky KS, Herold KC, Gilden JL et al. Glucose Counterregulation in Patients After Pancreatectomy: Comparison With Other Clinical Forms of Diabetes. Diabetes 1984; 33(11): 1112–1119. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.33.11.1112>.

11. Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, Riccio A et al. Insulin-induced hypoglycaemia in patients with diabetes secondary to total pancreatectomy: mechanisms of impaired counterregulation. Diabet Nutr Metab 1990; 3: 111–121.

12. Parsa AK, Murad MH, Sathananthan A et al. Metabolic and target organ outcomes after total pancreatectomy: Mayo Clinic experience and meta-analysis of the literature. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 73(6): 723–731. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03860.x>.

13. Barbier L, Jamal W, Dokmak S et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. HPB (Oxford) 2013; 15(11): 882–892. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12054>.

14. Suto H, Kamei K, Kato H et al. Risk factors associated with hypoglycemic events after total pancreatectomy: A nationwide multicenter prospective study in Japan. Surgery 2022; 172(3): 962–967. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2022.04.031>.

15. Stoop TF, Ateeb Z, Ghorbani P et al. Impact of Endocrine and Exocrine Insufficiency on Quality of Life After Total Pancreatectomy. Ann Surg Oncol 2020; 27(2):587–596. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-07853-3>.

16. Jamil LH, Chindris AM, Gill KR et al. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory study. HPB Surg 2012; 2012: 381328. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/381328>.

17. Scholten L, Latenstein AEJ, van Eijck C et al. Outcome and long-term quality of life after total pancreatectomy (PANORAMA): a nationwide cohort study. Surgery 2019; 166(6): 1017–1026. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2019.07.025>.

18. Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. J Am Coll Surg 2012; 214(4): 409–424. Discussion 424–426. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.040>.

19. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. Pancreatol 2013; 13(4): 336–342. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002>.

20. Balzano G, Maffi P, Nano R et al. Diabetes-free survival after extended distal pancreatectomy and islet auto transplantation for benign or borderline/malignant lesions of the pancreas. Am J Transplant 2019; 19(3): 920–928. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15219>.

21. Robertson RP. Islet transplantation for type 1 diabetes, 2015: what have we learned from alloislet and autoislet successes? Diabetes Care

2015; 38(6): 1030–1035. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0079>>.

22. Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C et al. Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64(5): 1713–1718. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db14-1620>>.

23. Chinnakotla S, Radosevich DM, Dunn TB et al. Long-term outcomes of total pancreatectomy and islet auto transplantation for hereditary/genetic pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218(4): 530–543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.037>>.

24. Girman P, Kriz J, Némětová L et al. First Czech-Slovak Intercountry Islet Autotransplantation-Brief Case Report. *Transplant Direct*

2024; 10(1): e1562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TXD.0000000000001562>>.

25. Vonderau JS, Williams BM, DeCherney S et al. Use of Continuous Glucose Monitoring for evaluation of hypoglycemia pre- and post-operatively for patients undergoing Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplant. *Clin Transplant* 2021; 35(11): e14450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.14450>>.

26. Juel CTB, Dejgaard TF, Hansen CP et al. Glycemic Control and Variability of Diabetes Secondary to Total Pancreatectomy Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(1): 168–173. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa731>>.