

# Cukrzyca w chorobach trzustki

Anita Gąsiorowska



WYDAWNICTWO  
CZELEJ

GASTROENTEROLOGIA

# Cukrzyca w chorobach trzustki

*Anita Gąsiorowska*

Ścisły związek anatomiczny i czynnościowy części egzokrynnej i endokrynnej trzustki powoduje, że w przebiegu chorób pierwotnie dotyczących tylko jednej części narządu powstają zaburzenia o charakterze mieszanym. W zapalnych lub nowotworowych chorobach trzustki częstość występowania cukrzycy wynosi od 10% do ponad 80% i zależy od wielu różnych czynników: wieku, wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), czasu trwania choroby trzustki, stopnia nasilenia niewydolności egzokrynnej i zabiegów resekcyjnych w zakresie trzustki.

Aktualna klasyfikacja etiologiczna wyróżnia cukrzycę typu 1, typu 2, hiperglikemię po raz pierwszy rozpoznaną podczas ciąży i inne specyficzne typy cukrzycy. Wśród przyczyn specyficznych typów cukrzycy wymienia się genetyczne defekty czynności komórek  $\beta$ , genetyczne defekty działania insuliny, endokrynopatie, leki i substancje chemiczne, infekcje, rzadkie immunologiczne postaci cukrzycy i choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki. Do tej ostatniej grupy zalicza się choroby trzustki uwarunkowane genetycznie, takie jak mukowiscydoza i hemochromatoza, oraz choroby nabyte: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, nowotwory, urazy i resekcje narządu. Określenia *pancreatic diabetes* po raz pierwszy użyto w 1892 r. do nazwania cukrzycy w przebiegu chorób części egzokrynnej trzustki. Inne sformułowania stosowane w anglojęzycznym piśmiennictwie to: *pancreatogenic diabetes*, *diabetes of the exocrine*

**Tabela 12.1.** Podtypy cukrzycy typu 3c z uwzględnieniem mechanizmu powstawania

Mechanizm powstawania	Czynnik etiologiczny
Całkowita utrata wysp trzustkowych	agenezja trzustki totalna pankreatektomia
Nabyta, częściowa utrata funkcji wysp trzustkowych	przewlekłe zapalenie trzustki (z uwzględnieniem tropikalnego przewlekłego zapalenia trzustki – wcześniej pankreatopatia włóknisto-wapniejąca) częściowa pankreatektomia ciężkie ostre zapalenie trzustki mukowiscydoza hemochromatoza
Paraneoplastyczny	rak gruczołowy trzustki
Inne	przejściowa hiperglikemia w przebiegu ostrego zapalenia trzustki

pancreas, secondary pancreatic diabetes, a także typ 3c cukrzycy. Natomiast w polskim piśmiennictwie najczęściej używa się określenia: „cukrzyca trzustkowa” lub „cukrzyca wtórna”. Dane epidemiologiczne z zachodnich krajów wskazują, że cukrzyca występująca w przebiegu chorób zewnątrzwydzielniczej części trzustki stanowi 5-10% wszystkich przypadków cukrzycy.

W 2016 r. Phil A. Hart wraz z członkami Konsorcjum Badań nad Przewlekłym Zapaleniem Trzustki, Cukrzycą i Rakiem Trzustki (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer – CPDPC) zaproponowali klasyfikację cukrzycy typu 3c z uwzględnieniem dominujących mechanizmów patofizjologicznych. Podział wyróżnia przyczyny wrodzone lub wynikające z braku wysp trzustkowych, nabytą częściową utratę funkcji wysp, mechanizm paraneoplastyczny i inne (tab. 12.1).

W ostatnich latach zespół badaczy z Nowej Zelandii pod kierunkiem Maxima S. Petrova (COSMOS group), uwzględniając znacząco różne mechanizmy patofizjologiczne powstawania zaburzeń endokrynnych, zaproponował nowatorski podział cukrzycy części egzokrynnnej trzustki (diabetes of the exocrine pancreas – DEP). Podział wyróżnia następujące typy cukrzycy:

- cukrzyca po zapaleniu trzustki (post-pancreatitis diabetes mellitus – PPDM):
  - cukrzyca po ostrym zapaleniu trzustki (post-acute pancreatitis diabetes mellitus – PPDM-A),

- cukrzyca w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki (*post-chronic pancreatitis diabetes mellitus – PPDM-C*),
- cukrzyca związana z rakiem trzustki (*pancreatic cancer-related diabetes – PCRD*),
- cukrzyca związana z mukowiscydozą (*cystic fibrosis-related diabetes – CFRD*).

Zgodnie z opinią Petrova i wsp. cukrzycę po ostrym zapaleniu trzustki (OZT) należy rozpoznawać w przypadku glikemii na czczo  $> 126$  mg/dl lub stężenia HbA1c  $> 6,5\%$  stwierdzonych po 90 dniach od początku choroby. Według autorów nieprawidłowa glikemia w przebiegu OZT jest zarówno wynikiem ostrej odpowiedzi na stres, jak i konsekwencją postępowania terapeutycznego. Natomiast cukrzycę w przebiegu dziedzicznego, tropikalnego i autoimmunologicznego zapalenia trzustki zalicza się do podtypu PPDM-C. W przeciwieństwie do wcześniejszych danych obecnie zaproponowana klasyfikacja nie uwzględnia cukrzycy po zabiegach resekcyjnych trzustki, cukrzycy w przypadku agenezji trzustki i cukrzycy w przebiegu hemochromatozy. Przegląd systematyczny 26 badań wykazał, że zaburzenia glikemii nie mają związku z typem zabiegu resekcyjnego trzustki, ale zależą od choroby będącej wskazaniem do tego leczenia. Cukrzyca w przebiegu agenezji trzustki ma podłoże genetyczne (mutacja genu GATA6) i należy ją kwalifikować jako cukrzycę monogenową. Natomiast nie ma jednoznacznej opinii co do kwalifikacji cukrzycy w przebiegu dziedzicznej hemochromatozy. Choroba będąca skutkiem mutacji genu HFE manifestuje się objawami dysfunkcji wielu narządów, w tym trzustki, wątroby, mięśni szkieletowych, przewodu pokarmowego i mózgu, które biorą bezpośredni lub pośredni udział w powstawaniu zaburzeń endokrynych.

## PRZEBIEG KLINICZNY I RÓŻNICOWANIE CUKRZYCY TRZUSTKOWEJ

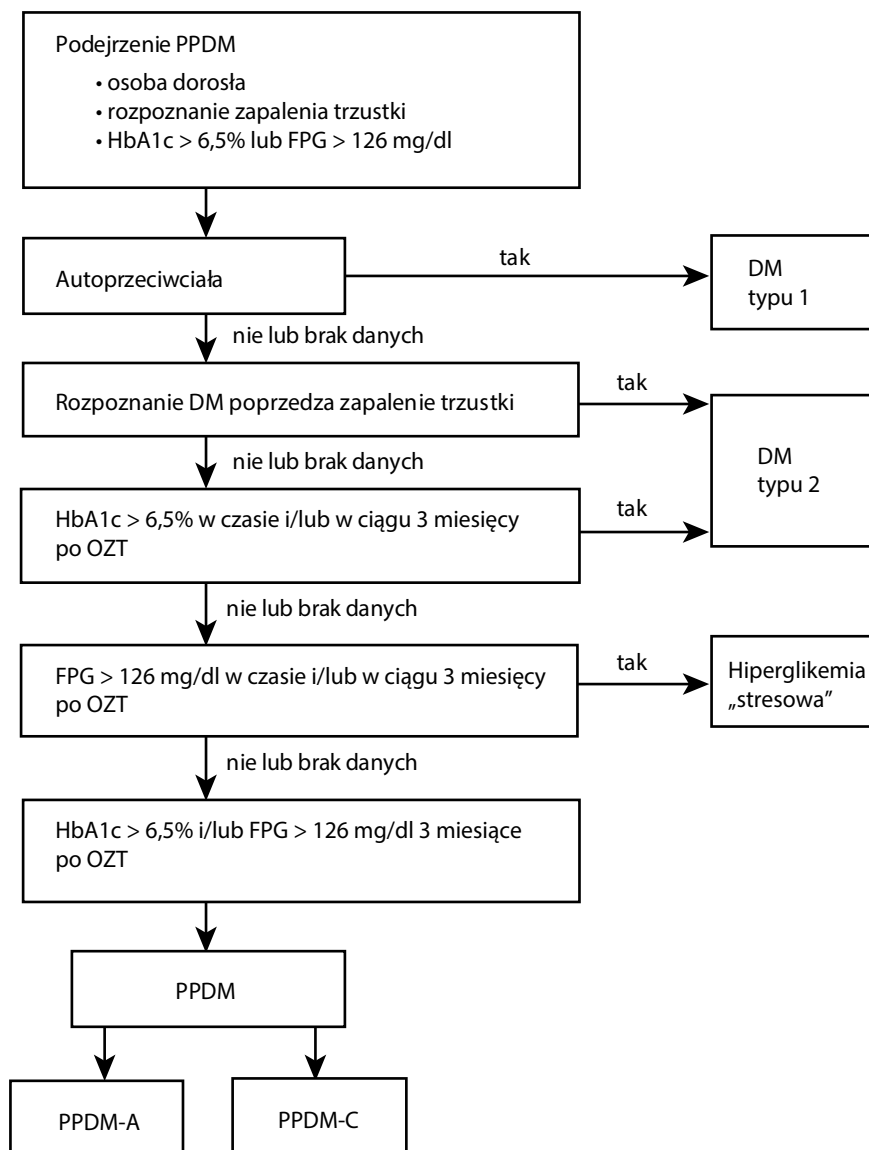
Opublikowane dotychczas wyniki badań wskazują, że u ok. 40% pacjentów cukrzyca będąca konsekwencją zewnątrzwydzielniczej choroby trzustki jest nieprawidłowo rozpoznawana jako cukrzyca typu 2. Potwierdzają to dane uzyskane z badania populacyjnego, przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, które wykazało, że tylko u 2,7% chorych właściwie sklasyfikowano typ cukrzycy, natomiast prawie 90%

przypadków cukrzycy w przebiegu chorób trzustki błędnie określa się jako cukrzycę typu 2, a > 7% jako cukrzycę typu 1. Sugeruje się, że na rozpoznanie cukrzycy trzustkowej może wskazywać konieczność zastosowania insulinoterapii w leczeniu świeżo wykrytej cukrzycy u pacjentów z chorobami trzustki w wywiadzie. Petrov i Yadav zaproponowali algorytm pomocny w rozpoznawaniu cukrzycy w przebiegu chorób zapalnych trzustki (ryc. 12.1).

Cukrzyca pojawiająca się w przebiegu chorób trzustki różni się pod kilkoma względami od typów 1 i 2. Wielu pacjentów z chorobami części egzokryennej trzustki, w tym zwłaszcza z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT), wykazuje cechy niedożywienia, będące konsekwencją niedoboru składników odżywczych w diecie, zespołu złego wchłaniania i przewlekłego bólu brzucha. Warto podkreślić, że cukrzycę jako konsekwencję patologii części egzokryennej trzustki rozpoznaje się także u osób z nadwagą i otyłością, zwłaszcza w przebiegu OZT. U pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki o etiologii toksycznej przewlekłe nadużywanie alkoholu, a także brak przestrzegania zaleceń dietetycznych istotnie wpływają na złą kontrolę metaboliczną cukrzycy.

Charakter cukrzycy w przebiegu chorób trzustki określa się jako chwiejny (*brittle diabetes*). U większości pacjentów dochodzi do redukcji wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  i zmniejszonej syntezy glukagonu przez komórki  $\alpha$  wysp trzustkowych. Dysfunkcja morfologiczna i czynnościowa komórek wyspowych trzustki prowadzi do zaburzeń wydzielania także innych hormonów, w tym somatostatyny i polipeptydu trzustkowego. Ze względu na zachowaną resztkową czynność wysp trzustkowych kwasica występuje rzadko, natomiast u chorych leczonych insuliną, z powodu upośledzonego wydzielania glukagonu, wzrasta ryzyko pojawiania się epizodów hipoglikemii. Konsekwencją niedoboru polipeptydu trzustkowego jest brak zahamowania wątrobowej syntezy glukozy i zaburzona ekspresja receptorów insulinowych w wątrobie, co prowadzi do wzrostu insulinooporności wątrobowej. Ponadto stwierdza się zwiększenie obwodowej wrażliwości na insulinę, co potęguje ryzyko rozwoju hipoglikemii.

Od wielu lat poszukuje się markerów, które umożliwiłyby różnicowanie cukrzycy w przebiegu chorób trzustki i cukrzycy typu 2. Aspekt ten jest szczególnie ważny w cukrzycy, która rozwija się w okresie 2-3 lat przed rozpoznaniem raka trzustki. Takie markery umożliwiłyby wykrycie nowotworu we wczesnym stadium, dając możliwość radykalnego leczenia. Duggan i wsp. sugerują, że po uzyskaniu negatywnych wyników oznaczania autoprzeciwciał, co



**Ryc. 12.1.** Algorytm rozpoznawania cukrzycy po zapaleniu trzustki. DM (*diabetes mellitus*) – cukrzyca; FPG (*fasting plasma glucose*) – stężenie glukozy w osoczu na czczo; HbA1c – hemoglobina glikowana; OZT – ostre zapalenie trzustki; PPDM (*post-pancreatitis diabetes mellitus*) – cukrzyca po zapaleniu trzustki; PPDM-A (*post-acute pancreatitis diabetes mellitus*) – cukrzyca po ostrym zapaleniu trzustki; PPDM-C (*post-chronic pancreatitis diabetes mellitus*) – cukrzyca w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki.

wyklucza cukrzycę typu 1, pomocne może być oznaczenie stężenia C-peptydu w surowicy podczas testu OGTT (*oral glucose tolerance test*). W cukrzycy typu 2 stwierdza się istotnie zwiększone stężenie C-peptydu, natomiast u większości pacjentów z cukrzycą w przebiegu chorób egzokrynnych trzustki poziom C-peptydu jest obniżony. W różnicowaniu cukrzycy w przebiegu chorób trzustki i cukrzycy typu 2 może być przydatny także polipeptyd trzustkowy (PP). Stwierdzono podwyższone wartości PP w surowicy u chorych z cukrzycą typu 2, natomiast obniżone w cukrzycy trzustkowej. Przydatność oznaczania tego parametru wymaga dalszych badań, ponieważ dotychczasowe analizy, które wykazały zmniejszone podstawowe i stymulowane posiłkiem stężenie polipeptydu trzustkowego, przeprowadzono w niewielkich grupach chorych z różnymi postaciami cukrzycy trzustkowej – po resekcjach trzustki, u pacjentów z mukowiscydozą i u chorych z rakiem gruczołowym trzustki. W innych badaniach analizowano różnice w zakresie stężeń hormonów pokarmowych, w tym peptydu glukagonopodobnego 1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1), glicentyny, oksyntomoduliny, peptydu YY, greliny, cholecystokininy, wazoaktywnego peptydu jelitowego i sekretyny, u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą po przebyciu OZT, u chorych z cukrzycą typu 2 i w grupie osób zdrowych. Początkowe wyniki nie wykazały różnic w zakresie stężeń na czczo GLP-1 i peptydu YY, natomiast udowodniono istotnie mniejsze stężenie oksyntomoduliny u osób z nieprawidłowym metabolizmem glukozy po OZT niż u osób z normoglikemią po OZT. Kolejne analizy wykazały, że po podaniu testowego posiłku stężenie oksyntomoduliny, GLP-1 i peptydu YY było istotnie mniejsze u pacjentów z cukrzycą trzustkową niż u chorych z cukrzycą typu 2. Zmniejszone stężenie oksyntomoduliny nie było zależne od wieku, płci, funkcji komórek  $\beta$  ani dystrybucji tkanki tłuszczowej, analizowanej metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci z zaburzeniami funkcji endokrynnnej po przebyciu OZT charakteryzują się niskim poziomem krążącej oksyntomoduliny, dlatego parametr ten może służyć jako biomarker różnicujący cukrzycę trzustkową i cukrzycę typu 2.

## CUKRZYCA PO PRZEBYCIU OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Ostre zapalenie trzustki to najczęściej występująca choroba trzustki, w przebiegu której często stwierdza się podwyższone wartości glikemii. Jako parametr laboratoryjny w kryteriach rozpoznawania ciężkich postaci OZT – w skali Ransona i skali Glasgow wykorzystuje się hiperglikemię. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania nowo rozpoznanej cukrzycy po OZT są sprzeczne. Niektóre doniesienia sugerują, że hiperglikemia w przebiegu OZT jest zjawiskiem przemijającym i całkowicie ustępuje u większości chorych po ustaniu ostrych objawów choroby, a inne publikacje wykazują przewlekłe utrzymywanie się hiperglikemii u znacznej części pacjentów.

W 2014 r. opublikowano przegląd systematyczny i metaanalizę, dokonaną niezależnie przez dwóch autorów, która uwzględniła 24 prospektywne badania kliniczne, oceniające częstość występowania i czas pojawienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej po pierwszym epizodzie OZT. Stan przedcukrzycowy i/lub cukrzycę stwierdzono u 37% pacjentów, natomiast cukrzycę u 23% pacjentów po OZT. Wśród chorych z cukrzycą 70% wymagało leczenia insuliną. Ciężkość schorzenia miała niewielki wpływ na częstość występowania zaburzeń endokrynnych. Stan przedcukrzycowy stwierdzono u 20%, a cukrzycę u 30% osób po przebyciu ciężkiego OZT. Natomiast wśród pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby 18% rozwinęło stan przedcukrzycowy, a 21% cukrzycę. Analiza metaregresji wykazała, że ryzyko wystąpienia stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy po przebyciu OZT nie zależy od płci, wieku ani etiologii zapalenia. Celem metaanalizy była również próba oceny odpowiedzi na pytanie, w jakim czasie po przebyciu OZT powstają zaburzenia tolerancji węglowodanowej. Częstość występowania stanu przedcukrzycowego i cukrzycy w ciągu 12 miesięcy od pierwszego epizodu choroby wyniosła odpowiednio 19% i 15%. Tylko w jednej pracy analizowano dalsze losy pacjentów, u których rozpoznano stan przedcukrzycowy po OZT, a uzyskane wyniki były zgodne z danymi z literatury i potwierdziły, że pacjenci ze stanem przedcukrzycowym są bardziej narażeni na rozwój cukrzycy.

Nieliczne prace analizowały związek liczby epizodów OZT z ryzykiem powstania zaburzeń endokrynnych i jedynie w dwóch z nich, po podsumowaniu uzyskanych wyników, nie stwierdzono takiej korelacji. Wydaje się więc, że wpływ nawracających epizodów OZT na roz-



wój stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy w mechanizmie utraty komórek  $\beta$  wysp trzustkowych wymaga dalszych badań.

Wpływ ciężkości przebiegu OZT na ryzyko rozwoju zaburzeń endokrynnych oceniano w innym badaniu ze Stanów Zjednoczonych w ramach *Severe Acute Pancreatitis Study*. Ryzyko wystąpienia cukrzycy po łagodnym OZT wynosiło 7-15%, natomiast po ciężkim epizodzie – 30-50% w okresie 3-5 lat. Mimo że cukrzycę rozpoznano także u pacjentów bez cech martwicy trzustki, to zakres obszaru martwicy stanowił istotny czynnik prawdopodobieństwa jej wystąpienia. Wyniki uzyskane przez polskich autorów także wykazały częstsze występowanie zaburzeń endokrynnych po ciężkim OZT niż po łagodnych jego postaciach.

Kolejnym analizowanym parametrem w aspekcie ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów po OZT jest etiologia choroby. W badaniu kohortowym, które objęło 23 mln mieszkańców Tajwanu, wykazano zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy u chorych z OZT o etiologii alkoholowej w porównaniu z OZT o etiologii żółciopochodnej i u pacjentów, którzy mieli co najmniej dwa epizody OZT.

Wystąpieniu cukrzycy może sprzyjać utrata komórek  $\beta$  wysp trzustkowych w wyniku martwicy trzustki w przebiegu OZT. Ponadto w badaniach eksperymentalnych wykazano, że w jego trakcie dochodzi do upośledzonej sekrecji insuliny, nawet przy braku cech martwicy trzustki. Przyczyną hiperglikemii w przebiegu OZT może być także insulinooporność obwodowa, indukowana przez prozapalne cytokiny i chemokiny, uwalniane z makrofagów trzewnej tkanki tłuszczowej. Kennedy i wsp. jako pierwsi wykazali istotny związek stężenia leptyny, odpowiedzialnej za zmniejszenie wydzielania insuliny i wzrost insulinooporności, z utrzymującą się hiperglikemią w okresie pierwszych 72 godzin OZT. Ponadto wykazano wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w żyłę wrotnej na wczesnych etapach zapalenia, a to sprzyja uwalnianiu glukozy przez wątrobę i powoduje zmniejszenie klirensu insuliny.

Hiperglikemia w przebiegu OZT może ułatwiać rozwój niewydolności wielonarządowej w wyniku syntezy reaktywnych form tlenu, powiększać dysfunkcję śródbłonna i stan nadkrzepliwości oraz aktywować czynnik jądrowy  $\kappa$ B, który uruchamia kaskady procesów zapalnych. Inna hipoteza zakłada, że OZT wyzwała odpowiedź immunologiczną w postaci syntezy przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego i przeciwciał przeciw fosfatazie tyrozynowej (*insulinoma antigen* – IA-2) u osób predysponowanych genetycznie, już zagrożonych rozwojem cukrzycy.

Ponadto sugeruje się, że czynniki metaboliczne, takie jak otyłość i hipertrójglicerydemia, będące czynnikami ryzyka rozwoju OZT, zwiększają prawdopodobieństwo powstania zaburzeń endokrywnych po OZT. Poszukując czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, Mentula i wsp. wykazali, że hiperglikemii u pacjentów z OZT sprzyja otyłość. Inni autorzy w kohortowym badaniu retrospektywnym dowiedli, że oprócz hiperlipidemii ryzyko rozwoju cukrzycy w kolejnych 5 latach po przebyciu zapalenia zwiększa także stwierdzenie stłuszczenia wątroby i nadciśnienia. Dotychczas w nielicznych pracach analizowano znaczenie rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej w powstawaniu cukrzycy po OZT. Ko i Petrov wykazali, że u pacjentów z cukrzycą po OZT objętość tłuszczu trzewnego i tłuszcz zlokalizowany w obrębie trzustki (*intra-pancreatic fat deposition* – IPFD), oceniane za pomocą MRI, były istotnie większe niż u zdrowych osób.

W ostatnio opublikowanej pracy analizowano znaczenie hormonów kontrregulacyjnych, takich jak glukagon, kortyzol i hormon wzrostu, w indukowaniu zaburzeń endokrywnych u pacjentów po OZT. Poszukiwano także związku hormonów kontrregulacyjnych z peptydami przewodu pokarmowego, hormonami uwalnianymi przez trzustkę i prozapalnymi cytokinami. Nie stwierdzono różnic w zakresie hormonów kontrregulacyjnych u pacjentów po OZT z cukrzycą i bez cukrzycy. Wykazano jednak związek glukagonu z GLP-1 i kortyzolu z interleukiną IL-6, co sugeruje pośredni wpływ tych hormonów na indukowanie hiperglikemii u pacjentów po OZT.

Jak dotychczas nie opublikowano wielu analiz danych klinicznych na temat przebiegu cukrzycy trzustkowej, głównie po przebyciu OZT, w porównaniu z cukrzycą typu 1 i 2. W 2017 r. opublikowano wyniki największego, retrospektywnego badania populacyjnego, które potwierdziło gorszą kontrolę metaboliczną cukrzycy u pacjentów z cukrzycą trzustkową niż u chorych z cukrzycą typu 2. Ponadto wykazano, że pacjenci z cukrzycą w przebiegu chorób trzustki istotnie częściej wymagają leczenia insuliną niż chorzy z cukrzycą typu 2.

## CUKRZYCA W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Przewlekłe zapalenie trzustki charakteryzuje się postępującą utratą komórek pęcherzykowych, włóknieniem i powstawaniem zwapnień

przewodowych i mięszzowych. W zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do zniszczenia komórek wysp trzustkowych, a wyspy resztkowe są zazwyczaj powiększone. Postęp zmian degeneracyjnych w zakresie aparatu wyspowego koreluje ze stopniem nasilenia niewydolności egzokrynnej trzustki. Po utracie 40-50% komórek  $\beta$  wysp trzustkowych rozwija się cukrzyca. Wyniki badań potwierdziły bezpośredni wpływ stanu zapalnego w obrębie mięszzu trzustki na dysfunkcję komórek  $\beta$  nawet na wczesnych etapach PZT. Udowodniono upośledzenie funkcji komórek  $\beta$  przez cytokiny zapalne – interleukiny  $1\beta$  i IL-6, aktywowane przez lipokalinę 2 w obrębie komórek gwiazdzistych trzustki.

Cukrzyca w przebiegu PZT charakteryzuje się znacznym upośledzeniem wydzielania insuliny w odpowiedzi na różne bodźce. Upośledzenie czynności wewnętrzwydzielniczej trzustki w przebiegu PZT wynika także z zaburzenia uwalniania hormonów inkretynowych, które pobudzają wydzielanie insuliny, takich jak glukozależny polipeptyd insulintropowy (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* – GIP) i GLP-1. Hormony te wydzielane są pod wpływem składników pokarmowych obecnych w świetle jelita cienkiego. Zaburzenie trawienia i wchłaniania w wyniku niedomogi egzokrynnej powoduje wtórne upośledzenie działania osi jelitowo-trzustkowej. Niszczenie komórek wysp trzustkowych w przebiegu PZT dotyczy także komórek  $\alpha$ , co skutkuje defektem wydzielania glukagonu i zaburzoną odpowiedzią na hipoglikemię.

Na poposiłkowy wzrost glikemii u chorych z PZT, zwłaszcza z istotną niedomogą egzokrynną, wpływa, oprócz zmian w wydzielaniu hormonów wyspowych, przyspieszone opróżnianie żołądka. Suplementacja enzymów trzustkowych wpływa korzystnie na poprawę tych zaburzeń. Do przyczyn zaburzeń czynności endokrynnej w przebiegu PZT rzadko zalicza się insulinooporność obwodową, prawdopodobnie ze względu na współistniejące zaburzenia wchłaniania jelitowego i niską masę ciała. Wraz ze wzrostem BMI zmniejsza się jednak wrażliwość na insulinę i zwiększa się ryzyko rozwoju jawnej hiperglikemii.

Częstość występowania cukrzycy wtórnej w przebiegu PZT szacuje się na 26-80%. Badania epidemiologiczne potwierdziły związek czasu trwania PZT ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Obserwacja 455 pacjentów z PZT wykazała początkowo cukrzycę u 3,6% chorych po roku od rozpoznania PZT częstość wynosiła 7,5%, a po 10 latach i 20 latach odpowiednio 28% i 52%. Podobny, zależny od czasu wzrost odnotowano w badaniu 656 pacjentów z PZT, przeprowa-

dzonym w Japonii, w którym częstość występowania cukrzycy na początku wynosiła 10%, natomiast po 10 latach od rozpoznania PZT cukrzycę stwierdzono u 50%, a po 25 latach – u 83% chorych.

Na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy w przebiegu PZT wpływa także etiologia alkoholowa, co może wynikać z bardziej zaawansowanej destrukcji mięszu trzustki i współistnienia alkoholowej choroby wątroby. Ponadto cukrzycę stwierdza się częściej u pacjentów z wapniejącym PZT (72-90%), natomiast w postaciach bez zwapnień cukrzyca występuje jedynie u 30% pacjentów.

W 2011 r. w „Przeglądzie Gastroenterologicznym” opublikowano zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne dotyczące PZT, opracowane przez Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia powikłań choroby ze szczególnym uwzględnieniem metod endoskopowych i chirurgicznych. Analizują one rozpoznawanie i leczenie cukrzycy, a także niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. W 2013 r. w „Pancreatology” opublikowano konsensus dotyczący wykrywania, oceny i leczenia cukrzycy w przebiegu PZT. Publikacja ta jest dziełem PancreasFest – międzynarodowej grupy badaczy zajmujących się pankreatologią. Zgodnie z polskimi rekomendacjami w celu oceny czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów z PZT zaleca się wykonywanie okresowych pomiarów glikemii na czczo. Ustalenia badaczy PancreasFest sugerują, że pomiar glikemii na czczo u chorego z PZT należy wykonać przynajmniej raz w roku. Uzupełnieniem diagnostyki zaburzeń endokrynnych jest oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Uzyskanie wyniku badania > 6,5% lub dwukrotny pomiar glikemii > 126 mg/dl umożliwia rozpoznanie cukrzycy. W wypadku niejednoznacznych wyników wymienionych badań wskazane jest wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy. Należy także podkreślić, że u pacjenta z PZT objawy kliniczne świeżej cukrzycy mogą być umiarkowanie nasilone lub nawet całkowicie nieobecne, stąd konieczność wykonywania kontrolnych badań glikemii i/lub oznaczeń HbA1c.

## CUKRZYCA W PRZEBIEGU RAKA TRZUSTKI

Zaburzenia endokrynne w postaci nieprawidłowej glikemii na czczo, upośledzonej tolerancji glukozy lub jawnej cukrzycy stwierdza się u znacznego odsetka pacjentów z rakiem trzustki (47-85%). Wyniki

przeprowadzonych badań wskazują, że odsetek występowania cukrzycy u tych chorych jest większy, gdy wykonuje się doustny test tolerancji glukozy, niż gdy mierzy się stężenie glukozy we krwi na czczo.

Po raz pierwszy związek raka trzustki z cukrzycą opisał angielski lekarz Richard Bright w 1832 r. w rozdziale *Case and observations connected with disease of the pancreas and duodenum*. Opis dotyczył przypadku 49-letniego mężczyzny, u którego wystąpiły objawy cukrzycy 6 miesięcy przed żółtaczką i zgonem z powodu raka trzustki. Obserwacje te potwierdzono w analizie dużej kohorty chorych na raka trzustki z Kliniki Mayo w USA w 1958 r. Obecnie uważa się, że związek raka trzustki z cukrzycą ma charakter dwukierunkowy. Z jednej strony badania epidemiologiczne wykazały, że wieloletnia cukrzyca typu 2 zwiększa 1,5-2-krotnie ryzyko zachorowania na raka trzustki w porównaniu z populacją ogólną. Z drugiej strony wiele badań potwierdziło, że rak trzustki odpowiada za rozwój świeżo wykrytej cukrzycy. Ponadto stwierdzono, że u pacjentów powyżej 50. roku życia ze świeżo wykrytą cukrzycą istnieje 6-8-krotnie większe prawdopodobieństwo rozpoznania raka trzustki w najbliższych 3 latach. W badaniu z 2012 r., porównującym częstość występowania cukrzycy wśród różnych nowotworów, u ok. 20% pacjentów z rakiem płuc, prostaty, piersi i okrężnicy wykazano obecność cukrzycy, natomiast u chorych z rakiem trzustki odsetek był istotnie większy i wynosił 66%. Różnica między rakiem trzustki a innymi nowotworami dotyczy także zagadnienia cukrzycy i ubytku masy ciała. U pacjentów z rakiem trzustki zarówno cukrzyca, jak i kacheksja zwykle pojawiają się 3 lata przed rozpoznaniem raka. W tej grupie chorych stopniowa utrata masy ciała nie ma korzystnego wpływu na wyrównanie metaboliczne cukrzycy, co jest charakterystyczne dla cukrzycy typu 2.

Poznanie mechanizmów patofizjologicznych, które prowadzą do tego zjawiska metabolicznego, może dostarczyć nowych informacji na temat patogenezы, wykrywania, a także leczenia raka trzustki. Początkowo uważano, że morfologiczne zniszczenie części endokrynej trzustki w wyniku wzrostu masy guza odpowiada za rozwój cukrzycy. Znanych jest jednak kilka ważnych faktów, które przemawiają przeciwko takiemu mechanizmowi powstawania cukrzycy w przebiegu raka trzustki. Często cukrzyca ujawnia się, zanim nowotwór staje się widoczny w badaniach obrazowych. Ponadto u pacjentów z rakiem trzustki stężenie insuliny jest stosunkowo duże w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, co sugeruje insulino-

oporność obwodową. Wykazano też, że po zabiegach resekcyjnych z powodu raka trzustki dochodzi do regresji zaburzeń endokrywnych.

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań, które oceniały funkcję endokrynną trzustki u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą i rakiem trzustki. Ocena *homeostatic model assessment* (HOMA) w tej grupie chorych wskazywała, że cukrzyca wynika z zaburzonej funkcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych i insulinooporności obwodowej. Jako czynnik indukujący insulinooporność obwodową sugerowano udział amyliny, niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA) i – na podstawie wyników badań *in vitro* – peptydu S-100A8 N. Inne badania oceniały znaczenie w indukowaniu przewlekłego stanu zapalnego i insulinooporności adipocytokin, uwalnianych przez adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej, tj. leptyny, rezystyny i adiponektyny, oraz cytokin syntetyzowanych przez makrofagi (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1). Sugerowano, że interakcje między tkanką tłuszczową a rakiem trzustki mają charakter paraneoplastyczny, choć dokładny mechanizm tego związku pozostaje niewyjaśniony.

W 2019 r. opublikowano wyniki pilotażowego badania, realizowanego w ramach współpracy międzynarodowej Konsorcjum ds. Badań nad Przewlekłym Zapaleniem Trzustki, Cukrzycą i Rakiem Trzustki (*Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer*), które wykorzystując technologię Luminex<sup>®</sup>, dokonało jednoczesnej analizy 62 cytokin, chemokin i molekuł adhezyjnych u pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki (OZT, PZT), rakiem trzustki i w grupie kontrolnej. U pacjentów z rakiem trzustki i cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną z cukrzycą wykazano różnice w zakresie następujących parametrów: czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), IL-31, syntetyzowanej przez limfocyty T chemokiny RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), rezystyny, ligandu Fas (FasL) i cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM1). Uzyskane wyniki mogą być przydatne w badaniach nad zidentyfikowaniem wczesnych biomarkerów raka trzustki z wykorzystaniem metod nieinwazyjnych.

Inny mechanizm niewydolności komórek  $\beta$  wysp u pacjentów z rakiem trzustki wynika z indukcji miejscowego stanu zapalnego wskutek uwalniania cytokin przez mikrośrodowisko raka, tj. lipokaliny 2. Ponadto komórki raka trzustki i podścieliska syntetyzują insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (*insulin-like growth factor 1*

– IGF-1), który stymuluje proliferację komórek raka i indukuje insulinooporność.

W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi także ocena morfologiczna komórek wchodzących w skład części endokrynej trzustki u pacjentów z rakiem trzustki. Nagpal i wsp. przeanalizowali 41 767 wysp trzustkowych w trzech grupach pacjentów: z cukrzycą typu 2, z rakiem trzustki i cukrzycą oraz w grupie kontrolnej bez cukrzycy. Autorzy wykazali istotne różnice w zakresie liczby i morfologii poszczególnych komórek wysp trzustkowych. U chorych z rozpoznanym rakiem trzustki i cukrzycą stwierdzono zmniejszenie liczby komórek  $\alpha$  i  $\beta$ , zmniejszenie wielkości wysp i gęstości ich rozmieszczenia. Zmiany te zaobserwowano w obrębie miększu trzustki wolnego od nacieku raka. Nie stwierdzono różnic między obecnością złogów amyloidu u pacjentów z rakiem trzustki i w grupie kontrolnej, natomiast dużą ilość amyloidu wykazano u chorych z cukrzycą typu 2. Stwierdzone zmiany morfologiczne istotnie różnią się od zmian zaobserwowanych u chorych z cukrzycą typu 2, co wskazuje na unikalny mechanizm ich powstawania w zakresie wysp trzustkowych u chorych z rakiem, odpowiedzialny za występowanie zaburzeń endokrynnych. Do redukcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych może prowadzić zjawisko paraneoplastyczne, związane ze zmianami metabolicznymi, prowadzącymi do wzrostu i ekspansji raka.

Ostatnio opublikowane badania *in vitro* wykazały, że egzosomy, czyli pozakomórkowe pęcherzyki, pochodzące z komórek raka trzustki lub wyizolowane z surowicy krwi chorujących na niego pacjentów uczestniczą w paraneoplastycznym mechanizmie powstawania cukrzycy przez dostarczanie adrenomedulliny, która hamuje wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  wysp. Ponadto egzosomy nasilają apoptozę komórek  $\beta$  wysp i indukują ekspresję markerów stresu oksydacyjnego w retikulum endoplazmatycznym. W badaniach doświadczalnych wykazano także wpływ egzosomów na indukowanie insulinooporności przez zaburzenie ścieżki sygnałowej kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), kinazy białkowej AKT i białek z rodziny FOXO1 (*forkhead box transcription factor, class 1*). Stąd na określenie cukrzycy w przebiegu raka trzustki proponuje się termin *exosomopathy*. Egzosomy przez wpływ na mikrośrodowisko guza uczestniczą w rozwoju i powstawaniu przerzutów odległych, a przez indukcję lipolizy adipocytów tkanki tłuszczowej podskórnej przyczyniają się do utraty masy ciała. Poznanie mechanizmu tych zaburzeń wymaga dalszych badań, także w aspekcie roli egzosomalnego mikroRNA w in-

dukowaniu zaburzeń endokrywnych i jego potencjalnego znaczenia jako biomarkera raka trzustki.

Warto podkreślić, że obecnie brytyjskie rekomendacje NICE (National Institute for Health and Care Excellence) zalecają pilne (w ciągu 2 tygodni) wykonanie badań obrazowych (tomografii komputerowej lub ultrasonografii jamy brzusznej w wypadku braku dostępności tomografii komputerowej) u pacjentów ze świeżo wykrytą cukrzycą i ubytkiem masy ciała, w celu wykluczenia raka trzustki.

## LECZENIE

Wybór metod leczenia cukrzycy w przebiegu chorób części egzokrynej trzustki stanowi problem w codziennej praktyce klinicznej. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u części pacjentów należy brać pod uwagę czynniki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, takie jak: brak prawidłowej samokontroli, nieprzestrzeganie pór posiłków, nadużywanie alkoholu i niedożywienie. Zgodnie z rekomendacjami *PancreasFest* u chorych z PZT i umiarkowaną hiperglikemią można rozważyć stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących z grupy pochodnych sulfonylomocznika. Ich podawania należy jednak unikać u pacjentów z hiperglikemią w trakcie OZT i po nim.

W celu wyrównania zaburzeń glikemii, przy braku skuteczności doustnych leków, stosuje się insulinoterapię. Dane dotyczące zapotrzebowania na insulinę w cukrzycy trzustkowej w porównaniu z cukrzycą typu 1 są rozbieżne. Według jednych autorów zapotrzebowanie jest podobne, inni wskazują na istotnie mniejsze zapotrzebowanie w cukrzycy trzustkowej. Schemat podawania insuliny obejmuje dwie dawki insuliny o pośrednim czasie działania lub intensywną insulinoterapię.

U chorych z wartościami HbA<sub>1c</sub> poniżej 8,0% i podejrzeniem insulinooporności obwodowej należy rozważyć leczenie metforminą. Ograniczeniem w jej stosowaniu są związane z nią możliwe objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty czy biegunka. Natomiast dane uzyskane z badań przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą sugerują, że lek ten może być czynnikiem chroniącym przed rozwojem raka trzustki, w mechanizmie pobudzania kinazy białkowej, aktywowanej przez monofosforan adenozyny.



Leki inkretynowe, takie jak inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1, pobudzają wydzielanie insuliny, ale objawy niepożądane w postaci OZT i nudności, opóźnionego opróżniania żołądka i utraty masy ciała stanowią przeciwwskazanie do ich zastosowania.

## PODSUMOWANIE

Cukrzyca to częsty problem w przebiegu chorób części egzokrynnej trzustki o charakterze zarówno zapalnym, jak i nowotworowym. U ok. 40% pacjentów po przebyciu OZT rozpoznaje się cukrzycę lub stan przedcukrzycowy, a ryzyko rozwoju zaburzeń endokrynnych podwaja się w tej grupie chorych w kolejnych 5 latach. Pacjent z rozpoznaniem OZT wymaga monitorowania glikemii podczas hospitalizacji i w czasie przewlekłej opieki w warunkach ambulatoryjnych. Cukrzyca może być pierwszym objawem raka gruczołowego trzustki, a jej rozpoznanie ustala się w okresie 2-3 lat przed rozpoznaniem raka. Trwają badania nad opracowaniem zasad dotyczących badań przesiewowych i wykorzystaniem różnych modeli klinicznych, które umożliwiłyby różnicowanie cukrzycy trzustkowej rozwijającej się w przebiegu raka i cukrzycy typu 2, a tym samym wczesne wykrycie i skuteczne leczenie tej źle rokującej i zazwyczaj bardzo późno wykrywanej patologii.

Warto podkreślić, że cukrzyca w przebiegu chorób części egzokrynnej trzustki to problem interdyscyplinarny, a diagnostykę i leczenie tej grupy chorych prowadzą różni specjaliści, w tym gastroenterolodzy, endokrynolodzy, chirurdzy, onkolodzy, lekarze rodzinni, a także pielęgniarki i dietetycy.

## Piśmiennictwo

1. Aggarwal G., Kamada P., Chari S.T.: Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42: 198-201.
2. Andersen D.K.: The practical importance of recognizing pancreatogenic or type 3c diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 326-328.
3. Angelini G., Pederzoli P., Caliari S. i wsp.: Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis. A 4-year follow-up. *Digestion* 1984; 30: 131-137.
4. Araszkievicz A., Bandurska-Stankiewicz E., Borys S. i wsp.: 2021 guidelines on the management of patients with diabetes. *Clinical Diabetology* 2021; 10(1): 1-113.

5. Armstrong E.A., Beal E.W., Chakedis J. i wsp.: Exosomes in pancreatic cancer: from early detection to treatment. *J Gastrointest Surg* 2018; 22(4): 737-750.
6. Basso D., Greco E., Fogar P. i wsp.: Pancreatic cancer-derived S-100A8 N-terminal peptide: a diabetes cause? *ClinChim Acta* 2006; 372: 120-128.
7. Basso D., Plebani M., Fogar P. i wsp.:  $\beta$ -cell function in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 1994; 9: 332-335.
8. Bharmal S.H., Cho J., Stuart C.E. i wsp.: Oxymodulin may distinguish new-onset diabetes after acute pancreatitis from type 2 diabetes. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11(2): e00132.
9. Boreham B., Ammori B.J.: A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003; 3: 303-308.
10. Bright R.: Cases and observations connected with disease of the pancreas and duodenum. *Med Chir Trans* 1833; 18: 1-56.
11. Brunicaudi F.C., Chaiken R.L., Ryan A.S. i wsp.: Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3566-3572.
12. Chari S.T., Zapiach M., Yadav D. i wsp.: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511.
13. Chung W.K., Erion K., Florez J.C. i wsp.: Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 1671-1693.
14. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S14-S31.
15. Cui Y., Andersen D.K.: Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology* 2011; 11: 279-294.
16. Das S.L., Singh P.P., Phillips A.R. i wsp.: Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014, 63: 818-831.
17. De Bruijn K.M.J., Van Eijck C.H.J.: New-onset diabetes after distal pancreatectomy: a systematic review. *Ann Surg* 2015; 261(5): 854-861.
18. Domschke S., Malferttheiner P., Uhl W. i wsp.: Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 13: 105-110.
19. Duggan S.N., Ewald N., Kelleher L. i wsp.: The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(1): 3-8.
20. Duggan S.N., O'Connor D.B., Antanaaitis A. i wsp.: Metabolic dysfunction and diabetes mellitus during long-term follow-up of severe acute pancreatitis: a case-matched study. *Pancreatology* 2020; 20(5): 813-821.
21. Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I. i wsp.: New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42: 105-116.
22. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. i wsp.: Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 338-342.
23. Gąsiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Kaczka A. i wsp.: Role of adipocytokines and its correlation with endocrine pancreatic function in patients with pancreatic cancer. *Pancreatology* 2013; 13(4): 409-414.
24. Green R.C., Baggenstoss A.H., Sprague R.G.: Diabetes mellitus in association with primary carcinoma of the pancreas. *Diabetes* 1958; 7: 308-311.
25. Hardt P.D., Mathias D.B., Hans U.K. i wsp.: Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008; 31: 165-169.
26. Hart P.A., Andersen D.K., Mather K.J. i wsp.: Evaluation of a mixed meal test for diagnosis and characterization of pancreatogenic diabetes secondary to pancreatic cancer and chronic pancreatitis: rationale and methodology for the DETECT study

- from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2018; 47(10): 1239-1243.
27. Hart P.A.H., Bellin M.D., Andersen D.K. i wsp.: Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 226-237.
  28. Ho T.W., Wu J.M., Kuo T.C.: Change of both endocrine and exocrine insufficiencies after acute pancreatitis in non-diabetic patients. A nationwide population-based study. *Medicine* 2015; 94(27): 1-7.
  29. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A.: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-2083.
  30. Ibars E.P., Sanchez de Rojas E.A., Quereda L.A. i wsp.: Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: does it change? *World J Surg* 2002; 26: 479-486.
  31. Javeed N., Sagar G., Dutta S.K. i wsp.: Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic  $\beta$ -cell dysfunction. *Clin Cancer Res* 2015; 21(7): 1722-1733.
  32. Kadaj-Lipka R., Lipiński M., Adrych K. i wsp.: Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Gastroenterology Rev* 2018; 13(3): 167-181.
  33. Kennedy J.I.C., Askelund K.J., Premkumar R. i wsp.: Leptin is associated with persistence of hyperglycemia in acute pancreatitis a prospective clinical study. *Medicine* 2016; 95(6): 1-7.
  34. Ko J., Skudder-Hill L., Cho J. i wsp.: Pancreatic enzymes and abdominal adipose tissue distribution in new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2021; 27(23): 3357-3371.
  35. Korc M.: Pancreatic cancer-associated diabetes is an "exosomopathy". *Clin Cancer Res* 2015; 21(7): 1508-1510.
  36. Korc M.: Pathogenesis of pancreatic cancer-related diabetes mellitus: quo vadis? *Pancreas* 2019; 48(5): 594-597.
  37. Li D.: Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinogenesis* 2012; 51: 64-74.
  38. Magruder J.T., Elahi D., Andersen D.K.: Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas* 2011; 40: 339-351.
  39. Malecka-Panas E., Gasiorowska A., Kropiwnicka A. i wsp.: Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1707-1712.
  40. Meier J.J., Breuer T.G., Bonadonna R.C. i wsp.: Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia* 2012; 55: 1346-1354.
  41. Meier J.J., Giese A.: Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 400-406.
  42. Mentula P., Kylänpää M.L., Kemppainen E. i wsp.: Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure. *Pancreas* 2008; 36: 21-25.
  43. Mitnala S., Pondugala P.K., Guduru V.R. i wsp.: Reduced expression of PDX-1 is associated with decreased beta cell function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39(6): 856-862.
  44. Mizushima T., Ochi K., Ichimura M. i wsp.: Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1005-1009.
  45. Nagpal S.J.S., Bamlet W.R., Kudva Y.C. i wsp.: Comparison of fasting human pancreatic polypeptide levels among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus. *Pancreas* 2018; 47: 738-741.

46. Nagpal S.J.S., Kandlakunta H., Her T. i wsp.: Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a unique endocrinopathy distinct from type 2 diabetes mellitus. *Pancreatology* 2020; 20(5): 929-935.
47. National Institute for Health and Care Excellence: Suspected cancer recognition and referral. <https://pathways.nice.org.uk/> (dostęp: 18.10.2018).
48. Oda N., Imamura S., Fujita T. i wsp.: The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism* 2008; 57: 268-273.
49. Pannala R., Leibson C.L., Rabe K.G. i wsp.: Temporal association of changes in fasting blood glucose and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2318-2325.
50. Park W.G., Li L., Appana S. i wsp.: Unique circulating immune signatures for recurrent acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a pilot study of these conditions with and without diabetes. *Pancreatology* 2020; 20(1): 51-59.
51. Pendharkar S.A., Asrani V.M., Murphy R. i wsp.: The role of gut-brain axis in regulating glucose metabolism after acute pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e210.
52. Permert J., Larsson J., Fruin A.B. i wsp.: Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas* 1997; 15: 60-68.
53. Petrov M.S.: Diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(4): R151-R163.
54. Petrov M.S.: Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(4): R137-149.
55. Petrov M.S., Yadav D.: Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 175-184.
56. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G. i wsp.: Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013; 13(4): 336e42.
57. Roy A., Sahoo J., Kamalanathan S. i wsp.: Islet cell dysfunction in patients with chronic pancreatitis. *World J Diabetes* 2020; 11(7): 269-321.
58. Sagar G., Sah R.P., Javeed N. i wsp.: Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue. *Gut* 2016; 65(7): 1165-1174.
59. Sah R.P., Nagpal S.J.S., Mukhopadhyay D. i wsp.: New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 423-433.
60. Saruc M., Pour P.M.: Diabetes and its relationship to pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2003; 26: 381-387.
61. Schwarts S.S., Zeidler A., Moossa A.R. i wsp.: A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 1107-1114.
62. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W. i wsp.: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
63. Vipperla K., Papachristou G.I., Slivka A. i wsp.: Risk of new-onset diabetes is determined by severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 14-15.
64. Vujasinovic M., Tepes B., Makuc J. i wsp.: Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and serum nutritional markers after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(48): 18432-18438.
65. Wang L., Zhang B., Zheng W. i wsp.: Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C2C12 myotube cells through the PI3K/Akt/FoxO1 pathway. *Sci Rep* 2017; 7(1): 5384.
66. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-1119.
67. Windsor J.A.: Assessment of the severity of acute pancreatitis: no room for complacency. *Pancreatology* 2008; 8: 105-109.

68. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A. i wsp.: Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1486-1493.
69. Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A.: Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 346-354.
70. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. i wsp.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.
71. Yuan L., Tang M., Huang L. i wsp.: Risk factors of hyperglycemia in patients after a first episode of acute pancreatitis. A retrospective cohort. *Pancreas* 2017; 46: 209-218.

Materiał został przygotowany na podstawie książki:  
Redakcja naukowa: Agnieszka Mądro, Renata Talar-Wojnarowska  
Choroby trzustki w praktyce klinicznej  
Lublin: Czelej

# NOWOŚĆ



Książka „Choroby trzustki w praktyce klinicznej” to pierwsze polskie tak obszerne opracowanie dotyczące chorób trzustki i powiązanych z nią patologii.

- Interdyscyplinarne podejście do zagadnień z perspektywy gastroenterologa, chirurga, onkologa i pediatry
- Praktyczne wskazówki dotyczące postępowania diagnostycznego, terapeutycznego oraz różnicującego
- Algorytmy, tabele i ryciny ułatwiające przyswojenie trudnych, często wysokospecjalistycznych zagadnień

Książka pod patronatem  
Polskiego Klubu Trzustkowego.

SZCZEGÓŁY NA:

[WWW.CZELEJ.COM.PL](http://WWW.CZELEJ.COM.PL)



WYDAWNICTWO  
CZELEJ