

Adenokarcinóm pankreasu a diabetes mellitus

MUDr. Tatiana Novotná, PhD.

Gastroenterologická klinika SZU, UN Bratislava

Porucha glukózovej tolerancie a diabetes mellitus sa, v porovnaní s ostatnou populáciou, častejšie vyskytujú u pacientov s karcinómom pankreasu. U viac ako 70 % pacientov sa zistí v čase stanovenia diagnózy karcinómu pankreasu, pomocou testu glukózovej tolerancie, porucha glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus (1). Vzájomný vzťah týchto dvoch ochorení nie je doteraz objasnený, tak ako stále nie je úplne zrejmé, či je diabetes mellitus príčinou alebo následkom karcinómu pankreasu. Uvedené skutočnosti sú predmetom intenzívneho skúmania.

Kľúčové slová: karcinóm pankreasu, diabetes mellitus, periférna inzulínová senzitivita, špecifický diabetogénny faktor.

Pancreatic adenocarcinoma and diabetes mellitus

Impaired glucose tolerance or frank diabetes mellitus is known to occur more frequently in patients with pancreatic cancer than in the general population. At the time of the diagnosis of pancreatic cancer, more than 70% of patients taking the glucose tolerance test show diabetes or impaired glucose tolerance (1). Relationship among diabetes mellitus and pancreatic cancer is vague but sure, although neither the nature nor the sequence of the possible cause – effect relationship has been established. The reason for the high frequency of glucose intolerance in patients with pancreatic cancer remains controversial.

Key words: pancreatic cancer, diabetes mellitus, peripheral insulin sensitivity, specific diabetogenic factor.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(6): 383–386

Úvod

Súčasný výskyt karcinómu pankreasu a diabetes mellitus (DM) je taký častý, že dlhodobo vzbudzuje oprávnenú pozornosť. Podľa dostupných údajov bol vzťah medzi karcinómom pankreasu a DM 2. typu rozpoznávaný už v roku 1833, ale doteraz nie je jednoznačne preukázané, či je diabetes mellitus príčinou alebo následkom karcinómu pankreasu (2). Publikované štúdie udávajú rôznu prevalenciu diabetu u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorá sa pohybuje od 8 % do 60 % v závislosti od toho, či boli zahrnutí aj pacienti s poruchou glukózovej tolerancie, alebo len s DM (3, 4), pričom štádium karcinómu, podľa TNM klasifikácie, nekoreluje s incidenciou DM (5). Podľa Chariho et al. (6) má viac ako 80 % pacientov s karcinómom pankreasu DM alebo poruchu glukózovej tolerancie diagnostikovanú súčasne, alebo do dvoch rokov pred stanovením diagnózy karcinómu pankreasu.

Aggarwal et al. (7) publikovali niekoľko prác s uvedenou problematikou. V jednej z nich potvrdili u 85 % pacientov s karcinómom pankreasu poruchu glukózového metabolizmu, ktorú bolo možné diagnostikovať pred stanovením diagnózy karcinómu pankreasu. Výsledky retrospektívnej štúdie z Mayo Clinic ukázali, že novozistený DM by mohol odhaliť až 22 % karcinómov pankreasu pred klinickou manifestáciou neoplastickej symptomatológie. Do tejto štúdie bolo zahrnutých 100 pacientov s karcinómom pankreasu (od 1995 do 2007), 40 % z nich malo DM, u 65 % sa diabetes objavil do 36 mesiacov

pred diagnózou karcinómu. Problémom praktického využitia týchto výsledkov v praxi je nielen často neskorá diagnostika DM, ale aj skutočnosť, že doteraz nevieme odlišiť DM, ktorý súvisí s karcinómom pankreasu od DM II. typu, ktorý sa vyskytuje v ostatnej populácii. Prevalencia nediagnostikovaného DM je pri karcinóme pankreasu vysoká (približne 50 %), čo znamená, že karcinóm pankreasu sa nie zriedkavo manifestuje ešte pred klinickými príznakmi diabetu (6). Posledná publikovaná štúdia tých istých autorov zahŕňala 600 pacientov a uvádza 68 % prevalenciu diabetes mellitus pri karcinóme pankreasu, pričom diabetes hodnotí ako paraneoplastický fenomén (8).

Na druhej strane približne u 20 % až 30 % pacientov s karcinómom pankreasu sa nezistí DM ani porucha glukózovej tolerancie. Vysvetlením by mohla byť teória o biologickej odlišnosti karcinómu pankreasu (9). Na základe poznania nekonštantného vzťahu medzi diabetom a karcinómom pankreasu niektorí autori rozlišujú tri typy karcinómu pankreasu (2). Prvý typ nie je asociovaný s poruchou glukózovej tolerancie alebo s diabetom. Druhý typ je asociovaný s poruchou glukózovej tolerancie/diabetom, pričom po resekcií nádoru dôjde k zmierneniu alebo až ústupu diabetu na rozdiel od tretieho typu, pri ktorom po operácii k zlepšeniu nedôjde.

Cieľom štúdií zaoberajúcich sa uvedenou problematikou je zistiť, ako súvisí DM s karcinómom pankreasu a ako by bolo možné túto skutočnosť využiť vočasnej diagnostike tohto

fatálneho ochorenia. Jedna časť autorov podporuje predpoklad, že DM je rizikovým faktorom pre vznik karcinómu pankreasu, ale v posledných rokoch sa väčšina ostatných prikláňa k názoru, ktoré vidia v diabete symptóm karcinómu pankreasu.

Podľa dvoch prospektívnych skupinových štúdií, ktoré trvali viac ako 20 rokov, je riziko získania karcinómu pankreasu u pacientov s cukrovkou 2,2-krát vyššie ako u populácie, ktorá diabetes nemá (10). Zvýšené riziko sa vzťahovalo len na diabetikov liečených inzulínom. Experimentálne bolo dokázané, že inzulín má priamy rastový efekt na karcinómové bunky pankreatického tumoru *in vitro*, podobne ako indukcia periférnej inzulínovej rezistencie podporuje vznik pankreatickej neoplázie (11). Z týchto poznatkov vyplýva predpoklad, že hyperinzulinémia pri DM druhého typu vystavuje exokrinné bunky pankreasu vysokým koncentráciám inzulínu, a to môže spustiť ich nekontrolovaný rast (2). DM druhého typu zvyčajne začína periférnou inzulínovou rezistenciou a je pravdepodobne sprevádzaný kompenzačnou proliferáciou ostrovčekových buniek pankreasu, čo predstavuje možnú predispozíciu na ich malígnu transformáciu.

Iné štúdie ani po vyše 10-ročnom sledovaní pacientov s DM so zvýšenými koncentraciami inzulínu a inzulínovou rezistenciou nepotvrdili zvýšené riziko vzniku karcinómu pankreasu (5). Metaanalýza 20 štúdií (od 1966 do 2005) publikovaná v roku 2005 ukázala, že u pacientov s DM,

ktorý trvá viac ako 5 rokov, bol, naopak, zistený nižší výskyt karcinómu pankreasu ako pri jeho kratšom trvaní, čo podporuje teóriu DM ako symptómu karcinómu (12).

Ojedinelá štúdia Wakasugiho et al. (13) skúmala výskyt diabetickej angiopatie u pacientov s karcinómom pankreasu a DM. Autori nepotvrdili výskyt diabetickej angiopatie u pacientov s diabetom a karcinómom pankreasu. Tiež sa nepodarilo zistiť pre DM charakteristickú alteráciu buniek pankreatických ostrovčekov. Keďže vývoj chronických komplikácií DM je dlhodobý a prežívanie pacientov s karcinómom pankreasu krátke, zrejme sa u týchto pacientov komplikácie diabetu nestihli rozvinúť, z čoho vyplýva, že DM je skôr následkom ako príčinou karcinómu pankreasu.

Vyššie hladiny glukózy v sére u pacientov s karcinómom pankreasu sú pravdepodobne zapríčinené dysfunkciou beta buniek ostrovčekov pankreasu s narušenou inzulínovou signalizáciou kaskádou v kostrovom svalstve a pečeni s dôsledkom nižšej a oneskorenej produkcie inzulínu. Nemenej dôležitým faktorom je zvýšená periférna inzulínová rezistencia, ktorá môže súvisieť s abnormálnymi receptormi, poruchou intracelulárneho metabolizmu glukózy alebo obsadením receptorov inými hormónmi/sérovými faktormi (4). Je zaujímavé, že inzulínová rezistencia, aj keď v menšej miere, sa potvrdila aj u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí nemajú DM ani poruchu glukózovej tolerancie (14). V centre pozornosti stále zostáva otvorená otázka produkcie diabetogénneho faktora – faktorov nádorovými bunkami karcinómu pankreasu.

Ešte v roku 1997 Permert et al. (15) publikovali zistenia, podľa ktorých mali pacienti s karcinómom pankreasu vyššiu inzulínovú rezistenciu ako pacienti s DM a súčasne aj narušenú odpoveď beta buniek na záťaž glukózou. Pri glukózovom záťažovom teste alebo podaní glukagónu došlo k zvýšeniu hladiny C-peptidu len u pacientov s DM bez potreby podávania inzulínu. Rovnako Pannala et al. (4) uvádzajú vo svojej publikácii vyššie hladiny inzulínu a C-peptidu u pacientov s karcinómom pankreasu s DM aj bez neho oproti zdravej populácii, pričom u diabetikov boli hodnoty o niečo vyššie. Tieto zistenia odporujú teórii o vzniku DM na základe deštrukcie pankreatických ostrovčekov nádorovým procesom. Ojedinelá je práca Nakamoriho et al. (1), v ktorej autori porovnávali hladiny proinzulínu a C-peptidu u pacientov s karcinómom pankreasu a chronickou pankreatitídou. Zistili, že pacienti s karcinómom pankreasu majú oproti kontrolnej skupine zvýšenú sekréciu proinzu-

Tabuľka 1. Potenciálni kandidáti na skrining karcinómu pankreasu. Upravené podľa Grover a spol., Gastroenterology, 2010;139(4):1076-1080

Pacienti s Peutzovým–Jeghersovým syndrómom
Pacienti s hereditárnou pankreatitídou
Príbuzní pacientov s familiárnym karcinómom pankreasu (1 a viac Ca u prvostupňového príbuzného, 3 a viac Ca u prvo-, druho- a treťostupňového príbuzného)
Mutácie génov: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>p16</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> u prvo- a druhostupňového príbuzného

línu a zníženú produkciu C-peptidu po záťaži glukózou. Tento nález vysvetľujú abnormálnou konverziou proinzulínu na inzulín a C-peptid s následnou poruchou metabolizmu glukózy. Proinzulín má len 5 až 10 % inzulínovej aktivity, za fyziologických okolností sa mení na inzulín a C-peptid a len malé množstvo proinzulínu sa vylučuje do cirkulácie bez ďalšej konverzie. Ak dôjde k narušeniu systému konverzie, priamo do krvného obehu sa vylúči väčšie množstvo proinzulínu, čo ovplyvní výsledok glukózového záťažového testu. Autori využili možnosť stanovenia C-peptidu ako ekvivalentu stanovenia sekrécie inzulínu. Molekula proinzulínu je zložená z peptidových reťazcov A a B, ktoré sú spojené C-peptidom, pri sekrécii sa C-peptid odštiepuje v ekvimolárnom množstve s inzulínom a na rozdiel od inzulínu sa v organizme ďalej nemetabolizuje, preto je vhodným parametrom na určenie sekrécie inzulínu, a to aj u pacientov liečených inzulínom. Štatisticky významne nižšie hladiny C-peptidu a vyššie hladiny proinzulínu zaznamenali v 120. minúte záťažového glukózového testu oproti pacientom s chronickou pankreatitídou, t. j. pomer proinzulín/C-peptid bol významne vyšší u pacientov s karcinómom pankreasu bez ohľadu na to, či mali, alebo nemali DM. U pacientov, ktorí podstúpili radikálny chirurgický výkon, tento pomer následne poklesol (1). Skôr publikovaná prospektívna štúdia Schwartz et al. (16) s 99 pacientmi porovnávala hladiny C-peptidu u pacientov s karcinómom pankreasu v priebehu glukózového záťažového testu s kontrolným súborom pacientov bez ochorenia pankreasu. Autori rovnako zistili štatisticky významný pokles C-peptidu v 30. a 60. minúte po podaní glukózy, ale v 300. minúte boli hodnoty C-peptidu vyššie oproti kontrolnému súboru. Tiež nezistili rozdiely v hladine C-peptidu pri záťaži glukózou u pacientov s karcinómom pankreasu s DM a bez neho.

Analýza buniek Langerhansových ostrovčekov z tkaniva karcinómom postihnutého pankreasu ukázala signifikantný deficit beta buniek hlavne v tesnej blízkosti tumoru. Táto zmena beta buniek podľa práce Yalniza et al. (2) v 72 % koreluje s frekvenciou výskytu abnormálneho glukózového metabolizmu u pacientov s karci-

nómom pankreasu. Súčasne autori zistili zmenebnú diferenciáciu buniek ostrovčekov zahŕňajúcu tvorbu intrainzulárnych duktulárnych štruktúr a expresiu tumor asociovaných antigénov (*Ca19-9*, *TAG-72*, *DU-PAN-2*). Tieto nálezy poukazujú na schopnosť buniek ostrovčekov vytvoriť abnormálnu bunkovú populáciu u pacientov s karcinómom pankreasu. Z experimentov je známe, že bunky pankreatických ostrovčekov sú schopné transformácie na rôzne pankreatické aj extrapankreatické bunky, majú potenciál produkovať viacero pankreatických aj extrapankreatických peptidov a schopnosť zmeniť syntézu jedného hormónu za iný. Takmer pri všetkých dobre diferencovaných karcinómoch pankreasu môžeme identifikovať endokrinné bunky, ktoré môžu mať podiel na vznik diabetes mellitus (15).

Veľmi lákavou možnosťou vysvetlenia súvisu DM a karcinómu pankreasu je nádorová produkcia zatiaľ neidentifikovaného diabetogénneho faktora alebo faktorov, ktoré vedú k inzulínovej rezistencii (17). V súčasnosti je akceptovaná skutočnosť, že takmer všetky dobre diferencované karcinómy pankreasu obsahujú endokrinné bunky, niekedy aj vo vyššom počte, a tieto môžu byť zdrojom zmenenej hormonálnej produkcie s následnou poruchou glukózového metabolizmu (4). Potvrdzuje to skutočnosť, že po resekcii karcinómu pankreasu často dochádza k poklesu inzulínovej rezistencie, čo sa klinicky prejaví úpravou alebo až ústupom diabetu (15). Zlepšenie odpovede inzulínu na glukózu a zníženie inzulínovej rezistencie by teda mohlo súvisieť s odstránením predpokladanej diabetogénnej substancie produkovanej tumorom. Pannala et al. (4) publikovali zlepšenie DM u 41 pacientov s karcinómom pankreasu po duodenopankreatektómii, pričom u 17 z 30 pacientov s novozisteným diabetom došlo k úplnej úprave glykémie. Zlepšenie diabetu po 70 % pankreatektómii alebo kuratívnej resekcii je pravdepodobne dôsledkom odstránenia nielen samotného tumoru, ale aj alterovaných buniek Langerhansových ostrovčekov, ktoré môžu produkovať diabetogénne látky. Na druhej strane, nie u všetkých pacientov s karcinómom pankreasu je možné, po rovnakom chirurgickom zákroku, potvrdiť zlepšenie DM (2).

Tabuľka 2. Prehľad najdôležitejších prác o výskyte diabetes mellitus pri karcinóme pankreasu

		výskyt DM (%)
Schwartz et al.	1978	71 %
Noy et al.	1994	8,5 – 33,3 %
Cruz et al.	1997	60 %
Gullo et al.	1999	56,1 %
Chari et al.	2005	80 %
Pannala et al.	2008	50 %
Pannala et al.	2009	60 %
Kuang et al.	2009	35 %
Aggarwal et al.	2010	85 %
Aggarwal et al.	2013	68 %

Práce niektorých autorov vedú k domnienke, že samotná hyperglykémia môže mať určitý vplyv na negatívnu prognózu pacientov s karcinómom pankreasu v súvislosti s perineurálnou inváziou. Perineurálna invázia má pri karcinóme pankreasu veľmi vysokú frekvenciu a je asociovaná s horším prežívaním pacientov. Li et al. (18) vyslovili domnienku, že hyperglykémia podporuje perineurálnu inváziu, pričom túto skutočnosť vysvetľujú dvoma možnými mechanizmami. Hyperglykémia zvyšuje proliferáciu karcinómových buniek s následným zvýšením expresie cytokínov – nervového rastového faktora, čo môže zvýšiť interakciu medzi nervovými a karcinómovými bunkami a neurotropizmus. Navyše spôsobuje demyelinizáciu a axonálnu degeneráciu nervov, čo umožňuje hlbšiu inváziu karcinómových buniek do nervových štruktúr. Je možné, že karcinómové bunky rastúce v perineurálnom priestore môžu byť v niektorých prípadoch zodpovedné aj za lymfatický rozsev. Autori predpokladajú, že úspešná kontrola hyperglykémie by mohla redukovať perineurálnu inváziu pri karcinóme pankreasu.

Vzťah karcinómu pankreasu a DM, respektíve hyperglykémie možno z hľadiska jeho využitia v diagnostike nádorového procesu vidieť v dvoch rovinách. Na jednej strane je novozistený diabetes mellitus často spojený s neresekabilným tumorom pankreasu, čo spochybňuje využitie hyperglykémie ako včasného markera neoplastického procesu. Avšak na druhej strane, ak sa realizoval skrining hyperglykémie u pacientov s operabilnými zhubnými nádormi pankreasu, vyše 60 % z nich malo abnormálny glukózový záťažový test (19). Vysoká prevalencia karcinómu pankreasu (zvyčajne inoperabilného) u pacientov s novozisteným diabetes mellitus je podmienená tým, že pacienti s novozistenou cukrovkou boli vyšetrovaní s cieľom vyhľadania karcinómu pankreasu až vtedy, keď už mali

príznaky neoplastického procesu (chudnutie, bolesti, ikterus) a ich prítomnosť je prakticky vždy spojená s nemožnosťou radikálnej liečby. V štúdiách, kde bola zistená vysoká prevalencia diabetes mellitus u pacientov s resekabilným karcinómom pankreasu, boli s cieľom zistenia diabetu vyšetrovaní len operabilní pacienti. Podľa populačnej štúdie Chariho et al. (6) 0,85 % populácie ľudí nad 50 rokov s novovzniknutým diabetom malo do 3 rokov od jeho zistenia diagnostikovaný asymptomatický karcinóm pankreasu, čo predstavuje osemnásobne vyššiu incidencia oproti ostatnej populácii. V tejto štúdii 44 % pacientov spĺňalo kritériá pre DM šesť a viac mesiacov pred stanovením diagnózy karcinómu pankreasu. Ako sám autor uvádza, využitie DM v skriningu karcinómu pankreasu by bolo možné len za predpokladu odlišenia DM súvisiaceho s karcinómom pankreasu od DM II. typu v ostatnej populácii. Štúdie z posledných rokov uvádzajú priemerný desaťmesačný interval medzi začiatkom vzniku DM a stanovením diagnózy karcinómu pankreasu. Dôležitá je však skutočnosť, že DM druhého typu môže prebiehať viac rokov latentne, bez klinickej manifestácie a to isté platí aj pre karcinóm pankreasu, kde dĺžka latentného štádia nie je známa. Preto je veľmi ťažké určiť, či u konkrétneho pacienta DM vznikol pred vznikom karcinómu pankreasu alebo až po ňom.

Z hľadiska včasnej diagnostiky by malo stanovenie diagnózy karcinómu pankreasu šesť mesiacov pred jeho klinickými príznakmi zrejme signifikantný vplyv na jeho resekabilitu, preto by celené pátranie po potenciálnom tumore u novozistenej cukrovky mohlo ovplyvniť prognózu týchto pacientov. Viaceré štúdie potvrdzujú zvýšenú prevalenciu DM u pacientov s včasnými štádiami karcinómu pankreasu. Pozorovania ukázali, že porucha glukózovej tolerancie a periférna inzulínová rezistencia vznikajú už v štádiu karcinómu pankreasu, ktoré môžeme z hľadiska zobrazovacích vyšetrení metód diagnostikovať len mikroskopicky. Tieto nálezy by mohli vysvetľovať skutočnosť, prečo sa v klinickej praxi DM často manifestuje ešte pred zistením tumoru. Noy et al. (3) opísali vznik DM do jedného roku pred diagnózou karcinómu pankreasu približne u 5,6 % pacientov. Pannala et al. (20) publikovali závery o 50 % prevalencii diabetu v súbore 232 pacientov s prvým a druhým štádiom karcinómu pankreasu. V japonskej štúdii publikovanej v roku 1994 bola porucha glukózovej tolerancie jedinou klinickou abnormalitou pri karcinómoch pankreasu menších ako 2 cm (21).

Z praktického hľadiska je potrebné si uvedomiť, že využitie tohto faktu v klinickej praxi naráža na to, že počet pacientov vo vyššom veku s dlhotrvajúcou cukrovkou je podstatne vyšší ako počet pacientov s karcinómom pankreasu. Podozrenie na karcinóm by mal vzbudiť novozistený diabetes u pacientov starších ako 55 rokov bez rodinnej anamnézy cukrovky, ktorý je nestabilný s kolísavými glykémiami a glykozúriou a nie je spojený s obezitou. Viaceré štúdie ukazujú, že zvyčajné rizikové faktory pre DM 2. typu sú rovnaké aj u pacientov s DM asociovaným s karcinómom pankreasu, preto je odlišenie diabetes mellitus 2. typu od diabetu asociovaného s karcinómom pankreasu v klinickej praxi veľmi problematické.

Hyperglykémia sa javí ako užitočný marker pre včasnú diagnostiku karcinómu pankreasu v tom prípade, ak by sa robil skrining u asymptomatických pacientov s hyperglykémiou. Úspech tohto postupu závisí od toho, či bude niekedy možné odlišiť DM vyvolaný karcinómom od DM 2. typu, ktorý s ním nesúvisí. Ak by sa podarilo v blízkej budúcnosti objaviť sérologický marker indukujúci DM pri karcinóme pankreasu, potom by bolo možné hyperglykémiu a diabetes využiť ako relevantný marker nediagnostikovaného karcinómu pankreasu. Identifikácia špecifického biomarkera, ktorý súvisí s indukciou DM pri karcinóme pankreasu, by mohla umožniť skrining karcinómu pankreasu pri novozistenej cukrovke (22). Americká diabetologická spoločnosť už dnes odporúča vyšetrenie glykémie nalačno každé 3 roky v populácii staršej ako 45 rokov. Ak by sa spomenutý marker podarilo identifikovať, potom by sa odporúčanie zmenilo na každoročné vyšetrenie glykémie pacientov nad 50 rokov s ohľadom na vyhľadávanie pacientov s karcinómom pankreasu.

Druhým závažným problémom zostáva fakt, že dostupnými neinvazívnymi vyšetreniami metódami zatiaľ, vo väčšine prípadov, nie je možné spoľahlivo diagnostikovať karcinóm pankreasu u asymptomatických pacientov. To znamená, že aj keby už bolo možné využiť hyperglykémiu ako široko dostupný vyhľadávajúci marker pre karcinóm pankreasu, otáznou zostáva jeho následná neinvazívna identifikácia. Doteraz nie sú k dispozícii výsledky štúdií, ktoré by vyhodnotili skrining karcinómu pankreasu u asymptomatických pacientov s novozisteným DM, rovnako ako neexistuje spoľahlivá skriningová diagnostická metóda na odhalenie karcinómu pankreasu vo vyliečiteľnom štádiu.

Záver

Napriek významnému nárastu poznatkov v oblasti experimentálnej medicíny a až neuve-

riteľnému technickému pokroku v posledných desaťročiach, zostáva prognóza pacientov s karcinómom pankreasu stále infaustná. Z tohto pohľadu je každá možnosť priblížiť sa k včasnějšímu stanoveniu diagnózy vítaná, a preto je problematika vzájomnej súvislosti karcinómu pankreasu a DM stále diskutovaná a skúmaná, aj keď zatiaľ bez jednoznačných záverov. Napriek tomu, že doteraz realizované štúdie aj experimentálne práce ešte nepriniesli klinicky využiteľné výsledky, zrejme by aj tak bolo prospešné v širšej miere pátrať po prítomnosti DM, prípadne poruche glukózovej tolerancie u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu pankreasu (tabuľka 1). Tento postup zrejme nepovedie k dramatickému zlepšeniu diagnostiky karcinómu pankreasu, ale môže priniesť nové poznatky, ktoré v konečnom dôsledku prispievajú k zlepšeniu prognózy tohto zákeřného ochorenia.

Literatúra

1. Nakamori S, Ishikawa O, Ohigashi H, et al. Increased blood proinsulin and decreased C-peptide levels in patients with pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology* 1999;46(25):16–24.
2. Yalniz M, Pour PM. Diabetes mellitus: a risk factor for pancreatic cancer? *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2005;390(1):66–72.
3. Noy A, Bilenzikian JP. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(5):1223–1231.
4. Pannala R, Leimess JB, Bamlet WR, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *The lancet oncology*. 2009;10(1):8–95.
5. Kuang TT, Jin DT, Wang DS, et al. Clinical epidemiological analysis of the relationship between pancreatic cancer and diabetes mellitus: data from a single institution in China. *Journal of digestive diseases*. 2009;10(1):26–29.
6. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504–511.
7. Aggarwal G, Rabe KG, Petersen GM, et al. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatolgy*. 2012;12(2):156–161.
8. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*. 2013;42(2):198–201.
9. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Morphologic characteristics of pancreatic carcinoma with diabetes mellitus. *Cancer*. 1989;64(5):1107–1112.
10. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*. 2000;283(19):2552–2558.
11. Schneider RC, Matsuzaki H, Haorah J, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology*. 2001;120:1263–1270.
12. Huxley R, Absary-Mohammad A, Berrington de Gonzales A, et al. Type II diabetes and pancreatic cancer: a meta analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2076–2083.
13. Wakasugi H, Funakoshi A, Iguchi H. Clinical observations of pancreatic diabetes caused by pancreatic carcinoma, and survival period. *International journal of clinical oncology*. 2001;6(1):50–54.
14. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 1993;80(8):1047–1050.
15. Permert J, Larson J, Fruin AB, et al. Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas*. 1997;15(1):60–68.
16. Schwartz SS, Zeidler A, Moossa AR, et al. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide and glucagon responses in patients with Pancreatic Carcinoma. *Dig Dis*. 1978;23(12):1107–1114.
17. Basso D, Valerio A, Brigato I, et al. Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor: 2030 MW peptide. *Pancreas*. 2002;24(1):8–14.
18. Li, Junhui MA, Qingyong. Hyperglycemia promotes the perineural invasion in pancreatic cancer. *Medical hypotheses*. 2008;71(3):386–389.
19. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Annals of Surgery*. 1986;203(1):77–81.
20. Pannala R, Leimess JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-associated Diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981–987.
21. Ariyama J. Abnormal glucose tolerance in patients with early pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol*. 1994;91:59–67.
22. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(1):95–101.

MUDr. Tatiana Novotná, PhD.

Gastroenterologická klinika SZU, UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
ta.na@post.sk