

©Borgis

Barbara Włodarczyk¹, Anna Borkowska², Leszek Czupryniak², Ewa Małecka-Panas¹, *Anita Gąsiorowska¹

Powstawanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu raka gruczołowego trzustki (RT) i przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) – ocena insulinemii i insulinooporności

The emergence of carbohydrate metabolism disorders in the course of pancreatic adenocarcinoma (PC) and chronic pancreatitis (CP) – assessment of insulin level and insulin resistance

¹Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Panas

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Loba

Słowa kluczowe

rak trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca, insulinooporność

Key words

pancreatic cancer, chronic pancreatitis, diabetes mellitus, insulin resistance

Streszczenie

Wstęp. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej szacowana jest na około 10-35% chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) oraz na około 40-80% pacjentów z rozpoznaniem gruczołowego raka trzustki (RT). Etiologia cukrzycy występującej w przebiegu PZT oraz RT nie została dotychczas w pełni wyjaśniona. Powstanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej wynikać może zarówno z bezwzględnego deficytu insuliny, jak i zaburzeń insulinooporności obwodowej.

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości i rodzajów zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na PZT i RT, a także poszukiwanie udziału insulinemii i insulinooporności w ich patogenezie.

Materiał i metody. Dokonano analizy wartości glikemii i insulinemii podczas wykonywania doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT) w trzech grupach chorych: u 27 pacjentów z PZT, u 18 chorych z RT oraz w grupie kontrolnej – 13 osób. Ponadto oceniono wrażliwość na insulinę metodą HOMA (ang. *homeostatic model assessment*) oraz BMI (ang. *body mass index*). W przeprowadzonym badaniu wykorzystano metodę analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych ANOVA (ang. *analysis of variance*). Testy zostały przeprowadzone przy poziomie istotności wynoszącym 1%.

Wyniki. Cukrzycę rozpoznano u 12 chorych na PZT oraz u 5 osób z RT. Kolejno u trzech pacjentów z PZT i RT oraz u dwóch osób z grupy kontrolnej wykonanie OGTT umożliwiło rozpoznanie upośledzonej tolerancji glukozy (IGT), pomimo braku klinicznych objawów zaburzeń endokrynnych. U chorych na PZT i RT średnie wartości glikemii w 60. minucie testu wynosiły odpowiednio $165,8 \pm 43,7$ mg/dl i $165,7 \pm 42,9$ mg/dl i były statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). W grupie RT średnie wartości glikemii były statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną w 120. minucie testu ($p < 0,001$). Wartości insuliny na czczo, w 60. i 120. minucie testu były najwyższe w grupie kontrolnej ($10,2 \pm 7,9$ IU/ml w czasie zero, $33,1 \pm 21,4$ IU/ml w 60. minucie oraz $34,1 \pm 44,7$ IU/ml w 120. minucie). Średnia wartość HOMA w grupie PZT wyniosła $0,80 \pm 0,4$, w grupie RT $0,83 \pm 0,4$, zaś w grupie kontrolnej $2,34 \pm 1,8$.

Wnioski. Wykonanie testu OGTT umożliwiło wykrycie zaburzeń endokrynnych u chorych z PZT i RT pomimo braku klinicznych objawów cukrzycy. U chorych z RT wykazano istotnie częściej hiperinsulinemię, natomiast u pacjentów z PZT zmniejszoną sekrecję insuliny.

S u m m a r y

Introduction. The incidence of carbohydrate metabolism disorders is estimated at approximately 10-35% of patients diagnosed with chronic pancreatitis (CP) and approximately 40-80% of patients diagnosed with adenocarcinoma of the pancreas (PC). The etiology of diabetes occurring in the course of both CP and PC has not yet been fully elucidated. The emergence of carbohydrate metabolism disorders can result from both the absolute deficit of insulin and peripheral insulin resistance disorders.

Adres/address:

*Anita Gąsiorowska
Klinika Chorób Przewodu
Pokarmowego UM w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
tel./fax: +48 (42) 678-64-80
anita.gasiorowska@umed.lodz.pl

Aim. The aim of this study was an assessment of types of carbohydrate metabolism disorders among patients with CP and PC of the pancreas, as well as a search for the causes of endocrine disorders including insulin level and insulin resistance.

Material and methods. In the course of the research an analysis of the levels of glucose and insulin during oral glucose tolerance test (OGTT) was performed within three groups of patients: 27 patients with CP, 18 patients with PC and in the control group of 13 people. Furthermore, insulin sensitivity was evaluated using HOMA (homeostatic model assessment) method and BMI (body mass index) was measured. In order to verify the hypotheses put forward an analysis of variance (ANOVA) for repeated measures. The tests were performed at a significance level of 1%.

Results. Diabetes was diagnosed in the case of 12 patients with CP and 5 patients with PC. In the case of three patients with CP, three patients with PC, and two people in the control group, OGTT results allowed for identification of an impaired glucose tolerance (IGT), despite the absence of clinical evidence of endocrine disorders. Average glucose values in the groups of patients with CP and PC after 60 minutes of the test were respectively 165.8 ± 43.7 mg/dl, and 165.7 ± 42.9 mg/dl, and were significantly higher compared with the control group ($p < 0.001$). In the case of PC group mean blood glucose values were significantly higher compared to the control group at 120 minute of the test ($p < 0.001$). Insulin level values after 0, 60 and 120 minutes of the test were the highest in the control group (10.2 ± 7.9 IU/ml at 0 min, 33.1 ± 21.4 IU/ml after 60 min, and 34.1 ± 44.7 IU/ml after 120 min). The average value of HOMA within the CP group was 0.80 ± 0.4 , within the PC group 0.83 ± 0.4 , whereas in the control group 2.34 ± 1.8 .

Conclusions. The OGTT test execution allowed for the detection of endocrine disorders among patients with CP and PC despite the absence of clinical symptoms of diabetes. Hyperinsulinemia was detected significantly more often among the PC patients, while reduced insulin secretion – among the patients with CP.

WSTĘP

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją cukrzycy wyróżniamy typ 1 i 2 cukrzycy, cukrzycę ciążową i cukrzycę o znanej etiologii. Jedną z przyczyn tej ostatniej są choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki (typ 3c) (1). Zdecydowaną większość chorych z cukrzycą trzustkową stanowią pacjenci z rozpoznaniem PZT (75%). Natomiast drugim co do częstości powodem wystąpienia cukrzycy jest rak gruczołowy tego narządu (9%). Przyczyny powstawania cukrzycy w przebiegu PZT oraz w RT nie zostały dotychczas w pełni wyjaśnione. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą wynikać zarówno z bezwzględnego deficytu insuliny, jak i zaburzeń insulinooporności obwodowej (2-6).

U chorych na przewlekłe zapalenie trzustki dynamika rozwoju zaburzeń endokrynnych zależy od etiologii i czasu trwania choroby. Istnieje zbieżność między zaburzeniami egzo- oraz endokrynnymi (6-9). W alkoholowym PZT niewydolność endokrynną pojawia się zwykle w zaawansowanym stadium choroby, po około 8-10 latach, w idiopatycznej postaci zapalenia trzustki, do rozwoju cukrzycy dochodzi bardzo rzadko (1, 7). Z kolei w tropikalnym zapaleniu trzustki, które występuje głównie w Indiach, zaburzenia endokryne są już obecne w momencie rozpoznania choroby (7). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej dotyczą 10-35% chorych na alkoholowe PZT, a w postaciach zaawansowanych z biegunką tłuszczową i zwapnieniami trzustki – 40-80% pacjentów (7, 10). Wykazano, że w wapniejącym PZT częstość cukrzycy wynosi od 72 do 90%, natomiast w postaciach choroby bez zwapnień dotyczy 30% chorych. Rozwój zaburzeń endokrynnych w przebiegu PZT wynika ze zmniejszenia sekrecji insuliny spowodowanego postępującym włók-

nieniem narządu, uszkodzeniem i utratą komórek α i β wysp trzustkowych (11). U chorych na PZT dochodzi także do postępującej insulinooporności (12, 13). W patogenezie rozwoju cukrzycy obserwuje się ponadto nieprawidłowe działanie hormonów inkretynowych, zaburzenia mikrokrążenia oraz upośledzenie hamowania wątrobowej glukoneogenezy przez insulinę (14-16). W 2012 roku w „Pancreatology” ukazały się rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku wykrycia zaburzeń endokrynnych w PZT opracowane przez międzynarodowy zespół ekspertów. Ocena występowania niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki powinna obejmować coroczne oznaczanie glikemii oraz hemoglobiny glikowanej na czczo (HbA1c), przy czym w przypadku nieprawidłowych wyników właściwe byłoby wykonanie OGTT (6). Zgodnie z zaleceniami Polskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego rutynowe postępowanie w celu wczesnego wykrycia niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki w przebiegu PZT powinno obejmować okresową kontrolę glikemii na czczo (17).

Rozwój cukrzycy lub nieprawidłowej tolerancji węglowodanów należy do objawów towarzyszących RT. Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej dotyczy 40-80% chorych na RT (18, 19). Obecnie proponuje się dwie hipotezy uzasadniające zjawisko częstego współistnienia RT i cukrzycy. Według pierwszej hipotezy cukrzyca stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka trzustki, natomiast druga zakłada, że cukrzyca jest konsekwencją rozwoju tego nowotworu. W przeszłości uważano, że RT poprzez swój wzrost powoduje niszczenie tkanek endokrynnych i powstanie cukrzycy. Liczne prace wykazały jednak, że pojawienie się cukrzycy nie zależy od stopnia zaawansowania

nowotworu, jego wielkości oraz lokalizacji (18). Pour i wsp. wykazali u 70% pacjentów z rozpoznaniem RT oraz upośledzoną tolerancją glukozy utratę reaktywności komórek wysp na przeciwciała przeciwinulinowe oraz potwierdzili obecność markerów takich jak Ca19-9, DU-PAN-2, TAG-72, charakterystycznych dla gruczolakoraka przewodowego. Ponadto wykryli tworzenie się struktur przewodowych wewnątrz wysp trzustkowych, zaprzeczając tym samym teorię o destrukcji tych komórek przez nowotwór z zewnątrz (20).

Dane potwierdzające związek pomiędzy długotrwałą cukrzycą typu 2 a zwiększonym ryzykiem RT pochodzą z licznych badań epidemiologicznych. Prawdopodobnie zjawisko insulinooporności i hiperinsulinemia skutkują zwiększoną proliferacją wysp trzustkowych, co może predysponować do rozwoju nowotworu. Z drugiej strony udowodniono, że nowo wykryta cukrzyca po 50. roku życia znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia gruczolakoraka tego narządu (18, 21-27). Prawdopodobnie jednym z sygnałów rozpoczęcia karcynogenezy jest zmiana w różnicowaniu i funkcjonowaniu komórek wysp trzustkowych (28, 29). Na wczesnym etapie rozwoju embrionalnego trzustki różnicowanie tkanek tego narządu rozpoczyna się od wystąpienia komórek endokrynnych w obrębie nabłonka przewodowego (28). W komórkach β wysp trzustkowych wykazano podwyższoną aktywność enzymów metabolizujących karcynogeny biorące udział w rozwoju gruczolakoraka (20). Udział wysp w procesie nowotworzenia potwierdza również obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przypadku małych guzów, zlokalizowanych na obrzeżach narządu. Ponadto w rozwoju cukrzycy w przebiegu RT wymienia się udział białek diabetogennych syntezowanych przez guz oraz postępującą insulinooporność (20, 28, 29).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości i rodzajów zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na PZT i RT, a także poszukiwanie udziału insulinemii i insulinooporności w ich patogenezie.

MATERIAŁ I METODY

Do badań zakwalifikowano 27 pacjentów z rozpoznaniem PZT o etiologii alkoholowej oraz 18 chorych ze sporadycznym rakiem trzustki leczonych w Klinice Chorób Przewodu Pokarmowego w Łodzi. Grupę kontrolną stanowiło 13 pacjentów, u których wykluczono organiczną chorobę trzustki.

Rozpoznanie PZT było postawione na podstawie obrazu klinicznego oraz badań obrazowych (ultrasonografii, tomografii komputerowej, endosonografii i endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii). Postawienie diagnozy PZT wymagało uwidocznienia następujących nieprawidłowości w badaniach obrazowych: zwapnienia mięsiste/przewodowe, poszerzenia i/lub nieregularności ścian przewodu trzustko-

wego głównego lub przewodów drugorzędowych. PZT o etiologii alkoholowej rozpoznawano przy spożyciu alkoholu w ilości 60 g na dobę w ciągu ostatnich 2 lat i po wykluczeniu innych czynników toksycznych, metabolicznych i zaporowych.

Rozpoznanie raka gruczołowego trzustki ustalono na podstawie objawów klinicznych, nieprawidłowych wartości CA19-9, wyników badań obrazowych (USG, TK, EUS) oraz badania cytologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji i/lub badania histologicznego materiału pozyskanego po leczeniu chirurgicznym.

W obu grupach chorych, a także w grupie kontrolnej wykonano doustny test obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test* – OGTT) według przyjętych standardów postępowania, zgodnych z wytycznymi WHO. Poziomy glikemii oznaczano metodą enzymatyczną oksydazową, natomiast stężenia insuliny za pomocą metody immunoenzymatycznej (ELISA) z wykorzystaniem odczynników firmy DakoCytomation. Na podstawie uzyskanych wyników rozpoznano cukrzycę (ang. *diabetes mellitus* – DM) oraz stany przedcukrzycowe, do których należą nieprawidłowa glikemia na czczo – IFG (ang. *impaired fasting glucose*), i upośledzona tolerancja glukozy – IGT (ang. *impaired glucose tolerance*). Cukrzyca była rozpoznawana na podstawie wyniku glikemii w 120. minucie testu powyżej 200 mg/dl. Pacjenci z wynikiem glikemii między 140 a 200 mg/dl w 120. minucie testu zostali sklasyfikowani jako IGT, natomiast chorym z wynikiem glukozy na czczo między 100-125 mg/dl rozpoznano IFG (1).

Na podstawie stężenia glukozy i insuliny we krwi na czczo wyliczono wskaźnik insulinooporności HOMA (ang. *homeostatic model assessment*) według wzoru opracowanego przez Matthews i wsp. (30). W literaturze nie podaje się jednoznacznej wartości wskaźnika HOMA, który wskazywałby na insulinooporność. Według niektórych badaczy przyjmuje on wartości między 2,3 a 3,5 (31, 32).

Wskaźnik masy ciała BMI (ang. *body mass index*) obliczano jako iloraz masy ciała w kilogramach i wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu ($\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$).

W badaniu wykorzystano metodę analizy wariancji dla pomiarów powtarzanych ANOVA. Metoda ta zakłada, iż w trakcie badania dokonuje się powtarzalnej obserwacji na losowo wybranych próbach należących do badanych grup (33). W ramach analizy wariancji poddaje się weryfikacji hipotezy mówiącej o tym, że odchylenie to można tłumaczyć działaniem określonych czynników oraz ich interakcji. W przypadku naszego badania analizowanymi czynnikami były: czas badania i przynależność do grupy. Hipotezy te zweryfikowano na podstawie odpowiednich statystyk mających rozkład F-Snedecora. Testy zostały przeprowadzone przy poziomie istotności wynoszącym 1%.

WYNIKI

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziliśmy, że częstość występowania zaburzeń en-

dokrynnych w PZT wyniosła 63%, zaś w RT – 61% pacjentów. Cukrzycę stwierdzono u dwunastu (44%) chorych na PZT oraz u pięciu (28%) chorych na RT. IGT rozpoznano u trzech (11%) pacjentów z PZT i trzech (17%) chorych z RT oraz u dwóch (15%) osób z grupy kontrolnej. Nieprawidłową glikemię na czczo stwierdzono u dwóch (8%) chorych z PZT oraz kolejno u trzech osób z RT (17%) i z grupy kontrolnej (23%). Częstość występowania zaburzeń endokrynnych w badanych grupach chorych i w grupie kontrolnej przedstawiono na rycinie 1.

Średni czas trwania choroby u pacjentów z PZT wyniósł $6,3 \pm 4,5$ roku. U chorych z rozpoznaniem cukrzycy średni czas trwania PZT wynosił $7,4 \pm 4,8$ roku i był dłuższy niż w PZT z rozpoznaniem IGT i IFG – $4 \pm 1,4$ roku ($p < 0,05$).

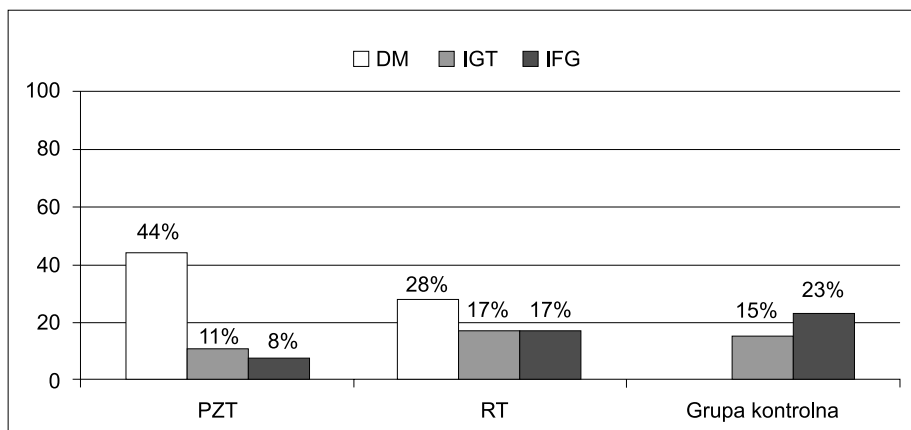
W grupie pacjentów z PZT i RT przeważali chorzy bez otyłości, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia i innych cech zespołu metabolicznego. Niewydolność wewnętrzwydzielnicza, w tym DM oraz IGT, występowała pomimo braku klinicznych objawów zaburzeń endokrynnych.

W kolejnym etapie wykonano analizę wartości wskaźnika BMI w poszczególnych grupach chorych, a także pomiędzy pacjentami z zaburzeniami endokrynnymi i osobami bez tych zaburzeń. Średnia wartość BMI w grupie PZT bez zaburzeń endokrynnych była prawidłowa, wyniosła $21,5 \pm 3,1$ kg/m² i nie różniła się znamienne od wartości wskaźnika u pacjentów z PZT i cukrzycą – $21,1 \pm 2,8$ kg/m². Chorzy na PZT ze stwierdzonym IGT bądź IFG mieli wyższe wartości wskaźnika BMI – $24,9 \pm 4,4$ kg/m² – w porównaniu z chorymi bez zaburzeń funkcji endokrynnych – $21,5 \pm 3,1$ kg/m². U chorych na RT średnie wartości wskaźnika BMI wynosiły $22,2 \pm 3,4$ kg/m² i nie różniły się od BMI u pacjentów z rozpoznaniem DM – $22,5 \pm 4,5$ kg/m². W RT z towarzyszącymi stanami przedcukrzycowymi poziom BMI był nieznacznie niższy i wyniósł przeciętnie $21,3 \pm 0,7$ kg/m² w porównaniu do pacjentów z RT bez zaburzeń funkcji endokrynnych – $22,2 \pm 3,4$ kg/m². Powyższe wyniki nie wykazywały jednak zróżnicowania statystycznego ($p > 0,05$).

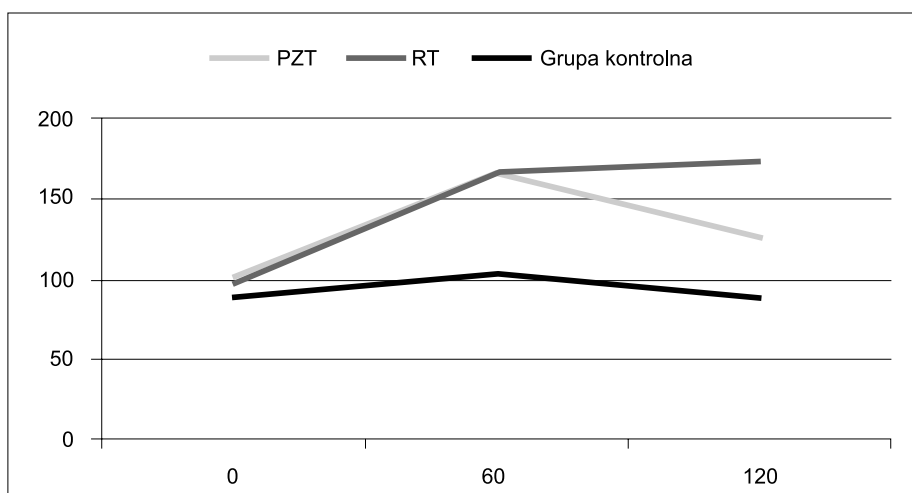
Średnia wartość glikemii na czczo była najwyższa w grupie PZT ($100,8 \pm 40,4$ mg/dl). W pozostałych grupach wartości te kształtowały się na poziomie: $97,9 \pm 20,9$ mg/dl w grupie RT oraz $89,5 \pm 16,5$ mg/dl w grupie kontrolnej. Po 60 minutach trwania testu najwyższą wartość osiągnęło stężenie glukozy w grupie z PZT ($165,8 \pm 43,7$ mg/dl) i RT ($165,7 \pm 42,9$ mg/dl). Wartość glikemii w 60. minucie OGTT w grupie kontrolnej była niższa i wyniosła $103,0 \pm 35,9$ mg/dl. W 120. minucie najwyższe wartości glikemii stwierdzono w grupie RT – $172,5 \pm 39,3$ mg/dl. W grupie kontrolnej uzyskano wynik $89,8 \pm 27,5$ mg/dl (ryc. 2). Oceniając wyniki badania poziomu glukozy przeprowadzonego w poszczególnych grupach w 60. minucie testu, zaobserwowano występowanie statystycznie istotnych różnic między grupami RT oraz PZT a grupą kontrolną ($p < 0,001$). W 120. minucie testu różnice średnich poziomów glukozy we krwi wystąpiły jedynie w przypadku RT i grupy kontrolnej ($p < 0,001$).

Dokonując kolejno oceny średnich wartości insuliny na czczo, po 60 i 120 minutach testu, wykazaliśmy, że były one najwyższe w grupie kontrolnej ($10,2 \pm 7,9$ IU/ml na czczo, $33,1 \pm 21,4$ IU/ml w 60. minucie oraz $34,1 \pm 44,7$ IU/ml w 120. minucie badania). Wśród pozostałych pacjentów na początku testu wartości te kształtowały się na zbliżonym do siebie poziomie: $3,3 \pm 1,3$ IU/ml w grupie PZT oraz $3,6 \pm 1,8$ IU/ml w grupie RT. Po 60 minutach poziom insuliny w grupie PZT wyniósł $17,5 \pm 6,9$ IU/ml, natomiast w grupie RT $22,3 \pm 17,4$ IU/ml. W 120. minucie badania zaobserwowano zdecydowany wzrost poziomu insuliny w grupie RT – $31,9 \pm 19,3$ IU/ml. W grupie chorych z PZT uzyskano wynik $16,1 \pm 7,2$ IU/ml (ryc. 3). Wyniki testu przeprowadzonego w zerowej, 60. i 120. minucie nie wykazały różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p > 0,05$), w 120. minucie pomiędzy grupami RT a PZT ($p < 0,05$).

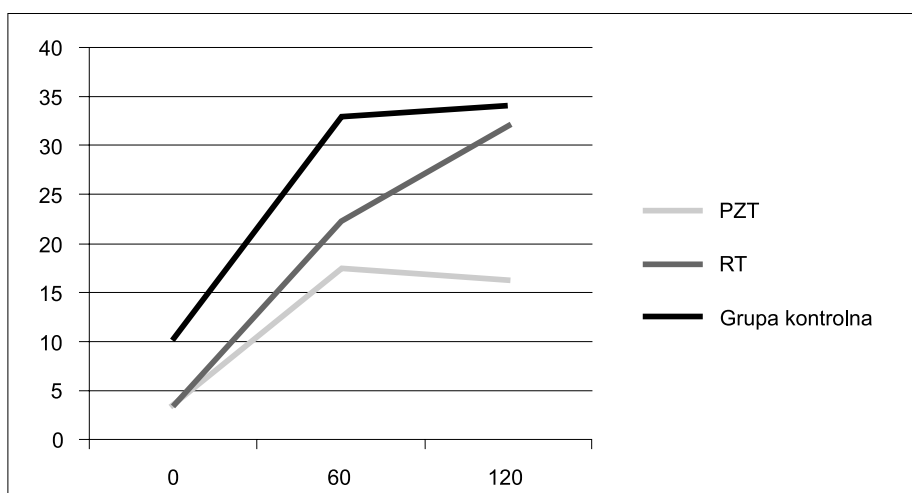
W oparciu o wartości glikemii i insulinemii na czczo wyliczono wskaźnik insulinooporności (HOMA). Średnia wartość HOMA w grupach badanych wyniosła odpowiednio: w PZT – $0,80 \pm 0,4$, zaś w grupie RT – $0,83 \pm 0,4$. Wskaźnik ten był wyższy w grupie kontrolnej względem grup chorych i wyniósł $2,34 \pm 1,8$.



Ryc. 1. Częstość występowania cukrzycy, IGT i IFG w trzech grupach pacjentów.



Ryc. 2. OGTT – glikemia (mg/dl) w trzech grupach pacjentów.



Ryc. 3. OGTT – insulinemia (mg/dl) w trzech grupach pacjentów.

DYSKUSJA

W niniejszej pracy częstość występowania zaburzeń endokrynnych w RT wyniosła 61%, zaś cukrzyca została rozpoznana u 28% chorych. Wyniki przez nas uzyskane nie odbiegają od wyników otrzymanych przez innych badaczy. Szacuje się, że w Europie zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u 35-75% pacjentów z RT (24, 34-36). W USA i Azji niewydolność endokrynną w przebiegu gruczołowego raka trzustki opisywana jest u 64-67% chorych, przy czym cukrzyca występuje u 44-45% pacjentów (35, 36). Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania cukrzycy (40-80%) i stanów przedcukrzycowych (38%) w RT oraz fakt, że przeważają w tej grupie pacjentów przypadki cukrzycy świeżo wykrytej, Chari i wsp. sugerowali, że obecność zaburzeń endokrynnych może być wczesnym objawem raka trzustki (18, 22-24).

Oceniając wyniki przeprowadzonych badań, stwierdziliśmy, że cukrzyca była rozpoznawana u 44% pacjentów z PZT, zaś stany przedcukrzycowe występowały średnio u 19% chorych. IFG oraz IGT pojawiły się już po czterech latach trwania PZT, co może sugerować konieczność wykonywania kontrolnych badań

glikemii celem wczesnego wykrycia cukrzycy. Wśród naszych pacjentów cukrzyca pojawiła się średnio po 7,4 roku trwania przewlekłego zapalenia trzustki. Nasze wyniki korelują z danymi z literatury, które podają występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u około 40-80% chorych po około 8-10 latach trwania PZT (7). Znaczna rozpiętość częstości zaburzeń endokrynnych jest uzależniona od etiologii, czasu trwania i zaawansowania choroby (7-9). Prace dotyczące cukrzycy trzustkowej w populacji polskiej są nieliczne i podają częstość występowania cukrzycy w przebiegu PZT u 40,5% chorych (37).

Poszukując przyczyn powstawania zaburzeń endokrynnych u chorych z chorobami trzustki, ocenialiśmy wskaźnik masy ciała BMI. Jedynie u chorych z PZT i stanami przedcukrzycowymi wykazaliśmy podwyższone wartości BMI – 24,9 kg/m². Stwierdziliśmy, że w naszej grupie pacjentów z PZT przeważali chorzy bez otyłości, zaburzeń lipidowych, nadciśnienia i innych cech zespołu metabolicznego, co nie jest charakterystyczne dla patomechanizmu insulinooporności, której towarzyszą przewlekły proces zapalny oraz otyłość brzuszna. Niewydolność wewnętrzwydzielnicza,

w tym DM oraz IGT, występowała pomimo braku klinicznych objawów zaburzeń endokrynnych. Potwierdzają to dane z literatury wskazujące na prawidłowe wartości BMI w przebiegu PZT (38, 39). W naszym badaniu średnie wartości BMI w grupie pacjentów z RT oraz towarzyszącymi zaburzeniami endokrynnymi wskazywały na prawidłową masę ciała. Świeżo wykryta cukrzyca może w połączeniu ze znaczną utratą masy ciała stanowić w mechanizmie insulinooporności wczesną manifestację raka trzustki (35, 39). W analizie dokonanej przez Pannalę i wsp. zdiagnozowanie raka trzustki wiąże się z 14-krotnym wzrostem ryzyka rozpoznania cukrzycy, której towarzyszą otyłość i dodatni wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej (18). Według innych doniesień naukowych, cukrzyca towarzyszy istotnie częściej obniżona masa ciała, poprzedzająca o kilka miesięcy wystąpienie kacheksji i innych objawów choroby nowotworowej (27, 35, 39). Oceniając poziom insulinooporności metodą HOMA, zauważyliśmy, że w RT przyjmował on niskie wartości niewynikające z różnic w zakresie masy ciała, co może być powodem późnego rozpoznania procesu nowotworowego u tych pacjentów. Porównując uzyskane wyniki do prac innych autorów, stwierdzamy, że naszych pacjentów charakteryzowała insulinooporność. Średnia wartość HOMA w grupie PZT wyniosła $0,80 \pm 0,4$, zaś w grupie z RT była nieznacznie wyższa i przyjęła poziom $0,83 \pm 0,4$. Inni autorzy uzyskali wartości HOMA w PZT o etiologii alkoholowej wynoszące $2,5 \pm 0,25$ (38). Chari i wsp. dokonując oceny funkcji komórek β (BCF), analizowali poziom glukozy na czczo, insuliny oraz insulinooporność metodą HOMA (HOMA-IR) w grupie osób zdrowych i pacjentów z RT. Niezależnie od wieku i BMI, insulinooporność była znacząco wyższa w grupie chorych z RT w porównaniu do grupy kontrolnej ($1,6 \pm 0,6$ vs. $1,1 \pm 0,1$; $p = 0,002$) (40).

Analizując uzyskane przez nas wyniki, wykazaliśmy, że w grupie RT i PZT istnieją statystycznie istotne różnice w zakresie sekrecji insuliny. Dodatkowo zaobserwowaliśmy również statystycznie istotne zróżnicowanie wyników poziomów insuliny w grupie kontrolnej i PZT w kolejnych punktach czasowych OGTT. W przypadku RT możemy mówić o hiperinsulinemii, podczas gdy w PZT odnotowaliśmy zmniejszoną sekrecję tego hormonu. Bank i wsp. analizując pacjentów z rozpoznaniem PZT, zaobserwowali dużą różnorodność odpowiedzi w wydzielaniu insuliny pod wpływem glukozy. U niektórych chorych odnotowano niski poziom insuliny, u kolejnych poziom ten był w granicach normy, biorąc pod uwagę wysokie wartości oznaczone na czczo, zaś u innych chorych zauważono zdecydowany wzrost poziomu insuliny po obciążeniu 50 g glukozy. Wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy było znacząco obniżone w grupie chorych z jawną cukrzycą w porównaniu do grupy zdrowych pacjentów. Nie jest natomiast jasne, dlaczego u niektórych osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie obserwowano wzrostu poziomu insuliny pod wpływem glukozy (41). Od-

mienne wyniki zostały uzyskane przez Adrycha i wsp., u których wartości insuliny wśród chorych z PZT były wyższe niż w niniejszym opracowaniu (wyniosły one odpowiednio: $8,0 \pm 4,3$ mU/L vs. $3,3 \pm 1,3$ IU/ml), wykazując ponadto ścisły związek z obniżeniem wydzielania leptyny w tej grupie (42). Z kolei w badaniu Zalewskiego w trakcie OGTT w grupie chorych z PZT stwierdzono coraz mniejsze stymulowane przyrosty stężeń insuliny i peptydu C w surowicy. Autorzy uzasadniali to zjawisko tym, że zmniejszenie czynności wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych jest kompensowane do pewnego stopnia zmniejszeniem pobierania insuliny przez wątrobę, szczególnie gdy tolerancja glukozy ulega upośledzeniu (43).

Saruć i wsp. wykorzystując metodę ANOVA, wykazali, podobnie jak w naszym badaniu, że u wszystkich chorych z RT i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej występowały hiperinsulinemia i podwyższony poziom peptydu-C (36). W literaturze przeważa stanowisko, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej w RT nie mogą być tłumaczone jedynie prostym niedoborem insuliny (44). Permert i wsp. stwierdzili brak wpływu hiperglikemii na wydzielanie insuliny oraz że występowanie insulinooporności wśród chorych na RT jest uwarunkowane również innymi czynnikami, w tym zwiększonym wydzielaniem hormonów takich jak: peptyd C, amylna oraz somatostatyna (26, 45).

Podczas badania obciążenia glukozą stwierdziliśmy wśród pacjentów z RT hiperglikemię, której towarzyszyła znaczna insulinooporność. Cersosimo i wsp. wykazali występującą u pacjentów z cukrzycą i RT insulinooporność związaną ze zmniejszonym tkankowym zużyciem glukozy oraz zmniejszoną odpowiedzią w zakresie sekrecji insuliny pod wpływem hiperglikemii. Nie obserwowali oni natomiast zmniejszonego wydzielania insuliny w odpowiedzi na argininę, wskazując na specyficzną utratę funkcji komórek β w zakresie sekrecji insuliny. Wskazali oni również, że insulinooporność może być tłumaczona zmniejszoną koncentracją komórek wysp trzustkowych, przy ich prawidłowym obrazie morfologicznym (35). Wyniki badań przytoczone przez Stolzenberga-Solomona i wsp. wykazały, że ekspozycja na podwyższone stężenie insuliny oraz towarzysząca jej insulinooporność zwiększają ryzyko wystąpienia raka trzustki. Zaobserwowali również, analogicznie jak w naszym badaniu, hiperglikemię na czczo wśród tych chorych. Wraz ze wzrastającym stężeniem insuliny odnotowano wzrost insulinooporności oznaczanej metodą HOMA, hiperglikemię oraz podwyższone wartości BMI (46).

Na podstawie doniesień naukowych przypuszcza się, że mechanizmy powstawania zaburzeń endokrynnych w PZT i w RT różnią się od siebie. W PZT ich przyczyną wydaje się być zmniejszona sekrecja insuliny, podczas gdy w raku trzustki stwierdza się zwiększenie syntezy tego hormonu (20).

Spotykane w piśmiennictwie różnice dotyczące poziomów glikemii i insulinemii u osób z chorobami trzustki mogą być tłumaczone zastosowaniem różno-

rodnych definicji i metod używanych do oceny sekrecji insuliny pod wpływem hiperglikemii (40). Zastosowanie odmiennego obciążenia glukozą (50 g, 100 g), a także różny czas pomiarów wybranych parametrów (czterogodzinny test obciążenia glukozą) mogą mieć istotny wpływ na powyższe zjawisko.

WNIOSKI

Wykonanie testu OGTT umożliwiło wykrycie zaburzeń endokrynych u chorych z PZT i RT, pomimo braku klinicznych objawów cukrzycy. U chorych z RT wykazano istotnie częściej hiperinsulinemię, natomiast u pacjentów z PZT – zmniejszoną sekrecję insuliny. U osób z nowo rozpoznanym RT, w porównaniu do osób zdrowych, występują wyższe wartości glikemii po obciążeniu glukozą przy jednocześnie znacznej insulinowrażliwości. Stwierdzenie zatem zaburzeń tolerancji glukozy u osób

szczupłych z cechami wysokiej insulinowrażliwości może być wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku nowotworowego podłoża tych zaburzeń.

Biorąc pod uwagę częste współwystępowanie cukrzycy i raka trzustki na wczesnym etapie jego rozwoju, wskazane jest poszukiwanie nowych zaburzeń endokrynych u chorych na RT i PZT. Odróżnienie cukrzycy typu 2 od cukrzycy towarzyszącej rakowi umożliwiłoby wcześniejsze wykrywanie zmian nowotworowych oraz poprawę w rokowaniu wśród chorych. Wczesne zdiagnozowanie raka trzustki będzie prawdopodobnie możliwe dzięki zastosowaniu czułych i specyficznych markerów umożliwiających wykrycie nowotworu u bezobjawowych pacjentów charakteryzujących się obecnością nowo powstałych zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

PIŚMIENNICTWO

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35: 64-71.
- Bank S: Chronic pancreatitis: clinical features and medical management. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 153-167.
- Nyboe Andersen B, Krarup T, Thorsgaard Pedersen NT et al.: B-cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia* 1982; 23: 86-89.
- Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU et al.: Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008; 31: 165-169.
- Markowski AR, Organek D: Nowo powstała cukrzyca w przebiegu raka trzustki – istotny problem kliniczny. *Gastroenterologia Polska* 2013; 20: 78-81.
- Rickels MR, Bellin M, Toledo FG et al.: PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013; 13: 336-342.
- Jurkowska G, Smoczyński M: Przewlekłe zapalenie trzustki. [W:] Dąbrowski A: *Gastroenterologia. Część 1. Wielka interna. Medical Tribune Polska, Warszawa* 2011: 313-316, 331.
- Malka D, Hammel P, Sauvanet A et al.: Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324-1332.
- Gąsiorowska A, Orszulak-Michalak D, Kozłowska A et al.: Elevated fasting plasma level of islet amyloid polypeptide (IAPP) in chronic alcoholic pancreatitis (CAP). *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 258-262.
- Gullo L, Pezzilli R: Follow-up of patients with chronic pancreatitis: what to do and which complications can be expected. [In:] Dominquez-Munoz JE: *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell Publishing, Oxford UK 2007: 268-269.
- Miyahara T, Kawabuchi M, Goto M et al.: Morphological study of pancreatic endocrine in an experimental chronic pancreatitis with diabetes induced by stress and cerulein. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23: 171-180.
- Cavallini G, Vaona B, Bovo P et al.: Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 497-501.
- Niebisz-Cieślak A, Karnafel W: Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 255-263.
- Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A et al.: Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 122-131.
- Creutzfeldt W: The (pre-) history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005; 128: 87-91.
- Flatt PR, Green BD: Nutrient regulation of pancreatic beta-cell function in diabetes: problems and potential solutions. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 774-778.
- Żuk K, Czkwianianc E, Degowska M et al.: Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011; 6: 339-352.
- Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR et al.: Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981-987.
- Gąsiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A et al.: Role of adipocytokines and its correlation with endocrine pancreatic function in patients with pancreatic cancer. *Pancreatology* 2013; 13: 409-414.
- Pour PM: Clinical assessment of pancreatic cancer: is there a chance for early diagnosis? [In:] Dominquez-Munoz JE: *Clinical Pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell Publishing, Oxford UK 2007: 366, 369, 370, 372-374.
- Jurkowska G: Rak trzustki. [W:] Dąbrowski A: *Gastroenterologia. Część 1. Wielka interna. Medical Tribune Polska, Warszawa* 2011: 337.
- Malats N, Real FX: Epidemiology of pancreatic cancer. [In:] Gress TM, Neoptolemos JP, Lemoine NR, Real FX: *Exocrine pancreas cancer. The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPC-RC)*. Felsenstein CCCP, Hanover 2004: 22.
- Mayerle J, Simon P, Lerch MM: Pancreatitis and exogenous risk factors for pancreatic cancer. [In:] Gress TM, Neoptolemos JP, Lemoine NR, Real FX: *Exocrine pancreas cancer. The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPC-RC)*. Felsenstein CCCP, Hanover 2004: 33.
- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al.: Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95-101.
- Bartosch-Härlid A, Andersson R: Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatology* 2010; 10: 423-428.
- Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al.: Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101-107.
- Li D: Diabetes and Pancreatic Cancer. *Mol Carcinog* 2012; 51: 64-74.
- Skoudy A: Embryonic pancreas development links with pancreatic diseases. [In:] Gress TM, Neoptolemos JP, Lemoine NR, Real FX: *Exocrine pancreas cancer. The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPC-RC)*. Felsenstein CCCP, Hanover 2004: 97.
- Hennig R, Ding XZ, Adrian TE: On the role of the islets of Langerhans in pancreatic cancer. *Histol Histopathol* 2004; 19: 999-1011.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- Zuliani G, Morieri M, Volpato S et al.: Insulin resistance and systemic inflammation, but not metabolic syndrome phenotype, predict 9 years mortality in older adults. *Atherosclerosis* 2014; 235: 538-545.
- Szurkowska M, Szafranec K, Giliś-Januszewska A: Wskaźniki insulinoporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegląd Epidemiol* 2005; 59: 743-752.
- Johnson R, Wichern D: *Applied multivariate statistical analysis*. New Jersey 2007.
- Trna J, Dítě P, Adamcová A et al.: Diabetes mellitus in pancreatic cancer patients in the Czech Republic: sex differences. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 414893.

35. Cersosimo E, Pisters PW, Pesola G et al.: Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1991; 67: 486-493.
36. Saruç M, Karaarslan M, Rasa K et al.: Pancreatic cancer and glucose metabolism. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20: 257-260.
37. Niebisz A, Pladzyk K, Jasik M et al.: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a przewlekłe zapalenie trzustki. *Diabetologia Praktyczna* 2005; 6: 15-20.
38. Adrych K, Stojek M, Smoczynski M et al.: Increased serum chemerin concentration in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 393-397.
39. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D et al.: New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 423-433.
40. Chari ST, Zapiach M, Yadav D et al.: Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Pancreatology* 2005; 5: 229-233.
41. Bank S, Jackson WP, Keller P et al.: Serum-insulin response to glucose in "pancreatic diabetes". *Postgrad Med J* 1968; 44: 214-217.
42. Adrych K, Smoczynski M, Goyke E et al.: Decreased serum leptin concentration in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 417-422.
43. Zalewski L: Long-term follow up of acute and chronic pancreatitis during insulin and peptide C secretion and carbohydrate tolerance. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 96: 561-569.
44. McKiddie MT, Buchanan KD, McBain GC et al.: The insulin response to glucose in patients with pancreatic disease. *Postgrad Med J* 1969; 45: 726-728.
45. Permert J, Larsson J, Fruin AB et al.: Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas* 1997; 15: 60-68.
46. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S et al.: Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294: 2872-2878.

otrzymano/received: 16.03.2015
zaakceptowano/accepted: 15.04.2015