

Diabetes exokrinného pankreasu

Diabetes of exocrine pancreas

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie 30. 9. 2020

Prijaté po recenzii 22. 10. 2020

Abstrakt

Diabetes mellitus je skupina ochorení charakterizovaná perzistentnou hyperglykémiou. Medzi príčiny patria aj ochorenia exokrinného pankreasu. Ochorenia exokrinného pankreasu vedú k hyperglykémii rôznymi mechanizmami. Medzi najčastejšie príčiny patria chronická pankreatitída, duktálny adenokarcinóm pankreasu, hemochromatóza, cystická fibróza a prechádzajúci chirurgický výkon. V súčasnosti sa tento typ diabetes mellitus označuje ako diabetes 3c (DM3cT). Jeho prevalencia a klinický význam sú podhodnotené. Je dôležitá včasná identifikácia pankretogénneho diabetes a odlíšenie od častejšieho diabetes mellitus 2. typu. Diabetes zvyšuje riziko karcinómu pankreasu, medzi možné mechanizmy patria proliferačný efekt hyperglykémie, hyperinzulinémie a abnormality inzulín/IGF receptora. Napriek odlišnostiam DM3cT, nie sú jednoznačné odporúčania pre jeho liečbu. Metformín má priaznivý vplyv na prežívanie u jedincov s postpankreatickým diabetes, ale nie s diabetes pri pankreatickom karcinóme. Asociácia medzi inzulinoterapiou a mortalitou na diabetes pri karcinóme pankreasu je ovplyvnená reverznou kauzalitou. Metformín znižuje u diabetikov riziko karcinómu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus typu 3c – exokrinný pankreas – inzulinoterapia – metformín – pankreatitída

Abstract

Diabetes mellitus is a group of diseases defined by persistent hyperglycemia. Causes of diabetes include also exocrine pancreatic diseases. Exocrine pancreatic diseases lead to diabetes by varying mechanisms of hyperglycemia. The most common causes are chronic pancreatitis, pancreatic ductal adenocarcinoma, hemochromatosis, cystic fibrosis, and previous pancreatic surgery. Recent literature refers to it as type 3 diabetes. It's prevalence and clinical importance have been underestimated. The early identification of pancreatogenic diabetes and distinction from the more prevalent type 2 diabetes is clinically significant. Possible mechanisms for increased cancer risk in diabetes include cellular proliferative effects of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and abnormalities in insulin/IGF receptor pathways. Despite its differences, no guidelines for therapy have been described. Metformin promotes a survival benefit in individuals with post-pancreatitis diabetes mellitus but not with pancreatic cancer related diabetes. Reverse causality may play a role in the association between insulin use and mortality in pancreatic cancer related diabetes. Metformin treatment reduces the cancer risk in diabetic subjects.

Key words: diabetes mellitus 3c type – exocrine pancreas – insulin use – metformin – pancreatitis

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je definovaný ako dysfunkcia regulácie metabolizmu charakterizovaná chronickou hyperglykémiou. Hlavnou príčinou je porucha sekrécie inzulínu, inzulínová rezistencia alebo ich kombinácia. Súčasná klasifikácia diabetes mellitus zahŕňa 4 typy DM (DM 1. typu/DM1T, DM 2. typu/DM2T, iné špecifické typy DM a gestačný DM/GDM). Okrem typov DM1T a DM2T v klinickej praxi málokedy uvažujeme o DM v dôsledku pankreatogénnych ochorení tzv. **diabetes**

(mellitus) 3c (DM3cT) [1,2]. Pôvod tohto termínu bol publikovaný Americkou diabetologickou asociáciou (American Diabetes Association – ADA) v roku 2014, pričom zahŕňal sekundárny DM v dôsledku ochorení exokrinného pankreasu [3,4]. DM3cT, tiež nazývaný pankreatogénny, apankreatický alebo **DM exokrinného pankreasu**, je druhým najčastejším typom novozisteného DM u dospelých. Najčastejšou príčinou je postpankreatický diabetes (postpancreatic diabetes mellitus – PPDM; 78,5 %) a diabetes v dôsledku karcinómu

pankreasu (pancreatic cancer related diabetes – PCRD; 8 %) [2–5].

Definícia diabetes mellitus 3c typu

Podľa ADA a WHO (World Health Organisation) diabetes v dôsledku exokrinnnej pankreatickej insuficiencie, po resekcii pankreasu alebo pankreatektómii je klasifikovaný ako forma (typ 3c) sekundárneho DM alebo DM3cT. Ochorenia exokrinného pankreasu hodnotené ako DM3cT zahŕňajú **akútnu a chronickú pankreatitídu** rôznej etiológie, **hemochromatózu**, **cystickú fibrózu**, **fibrokalkulózu pankreatopatiu**, **traumu pankreasu** so stratou tkaniva, **pankreatektómiu**, **agenézu pankreasu** a **karcinóm pankreasu** [4,6]. Klasifikácia pankreatogénneho DM (DM3cT) je uvedená v tab.

Prevalencia diabetes mellitus typu 3c

Prevalencia DM3cT nie je presne známa, ale podľa súčasných dát je jeho výskyt vyšší, než sa predpokladalo [1,9]. Vzhľadom na vyššiu incidenciu pankreatektómií, dlhšie prežívanie pacientov s cystickou fibrózou a prevalenciu chronickej pankreatitídy, prevalencia DM3cT na celom svete stúpa [2]. Podľa súčasných štúdií sa v populácii diabetikov v západných krajinách uvádza 5–10% výskyt DM3cT [2,8]. Ewald et al potvrdili v skupine 1 868 diabetikov 9,2% prevalenciu DM3cT. DM v dôsledku chronickej pankreatitídy sa vyskytoval u 7,2 % všetkých diabetikov. Nesprávna klasifikácia DM u týchto pacientov je veľmi častá. V uvedenej štúdii len 51,2 % pacientov bolo klasifikovaných správne. Väčšina pacientov s DM3cT bola klasifikovaná ako DM2T [1]. Roeyen et al zisťovali prevalenciu poruchy homeostázy glukózy u pacientov indikovaných na chirurgické riešenie. Podiel pacientov s nedokumentovanou glykemickou poruchou bol vysoký: 70,3 % pacientov bez anamnézy DM pred chirurgickým riešením malo potvrdený prediabetes a 33,8 % pacientov malo novo diagnostikovaný DM [9].

Diagnostické kritériá diabetes mellitus typu 3c

V diagnostických kritériách DM3cT je endokrinná insuficiencia prepojená s exokrinnou insuficienciou. Obidve insuficiencie však majú odlišné klinické črty, ktoré sa niekedy objavujú spolu v konečných štádiách karcinómu pankreasu [7]. Diagnóza DM3cT je často u diabetikov nesprávne určená. Pacienti sú väčšinou hodnotení ako DM2T. Diagnostické kritériá pre DM3cT nie sú univerzálne akceptované. DM3cT sa líši od DM2T nielen stratou inzulínu z B-buniek, ale tiež glukagónu z A-buniek, pankreatického polypeptidu (PP) z postpankreatických buniek a F-buniek [2,6,7]. Ewald et al navrhujú tieto diagnostické kritériá:

Navrhované hlavné kritériá (všetky musia byť splnené):

- prítomnosť exokrinnnej pankreatickej insuficiencie – test monoklonálnej fekálnej elastázy 1 (normálna hladina > 200 µg/g)
- patologický nález pankreasu pri zobrazovacích metódach (endoskopická sonografia, výpočtová tomografia (computed tomography – CT), magnetická rezonancia (magnetic resonance imaging – MRI)
- vylúčenie DM1T na základe negativity autoprotilátok

Vedľajšie kritériá:

- Poškodená funkcia B-buniek pankreasu: HOMA-B (homeostatic model assessment of B cells), pomer C-peptid/glykémia
- nevýznamná inzulínová rezistencia: HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance)
- poškodená inkretínová sekrécia GLP1 (glucagon like peptide 1), GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
- nízke koncentrácie vitamínov rozpustných v tukoch (A,D,E,K) [2]

Avšak tieto kritériá sú limitované niekoľkými dôležitými faktormi vrátane prekrytia dlhotrvajúcim DM1T a DM2T, metodiky určenia funkcie B-buniek, inzulínovej rezistencie, chýbania kvalitných dát o homeostáze glukózy pri DM3cT [9]. Dlhotrvalý DM1T a DM2T je tiež asociovaný s exokrinnou pankreatickou insuficienciou a diabetici majú vyššie riziko akútnej a/alebo chronickej pankreatitídy. Okrem toho u pacientov s prekonanou epizódou pankreatitídy sa môže taktiež vyvinúť DM1T alebo DM2T nezávisle od ochorenia exokrinného pankreasu. Navyše, karcinóm pankreasu sa častejšie vyskytuje u ľudí s preexistujúcim DM. Všetci títo pacienti majú podobné klinické ťažkosti vyplývajúce z endo a exokrinného poškodenia pankreasu [2,6]. Až 40 % hospitalizovaných pacientov s DM exokrinného pankreasu je nesprávne diagnostikovaných ako DM2T. Nie je jasné, či každý DM,

Tab | Navrhovaná subklasifikácia pankreatogénneho DM podľa potenciálnych mechanizmov.
Upravené podľa [7]

vrodená alebo získaná úplná absencia ostrovčiekov	agenéza pankreasu
	pankreatektómia (totálna)
získaná parciálna absencia funkčných ostrovčiekov	chronická pankreatitída
	pankreatektómia (parciálna)
	ťažká akútna pankreatitída
	cystická fibróza
paraneoplastický syndróm	hemochromatóza
	pankreatický duktálny adenokarcinóm
ostatné	prechodná hyperglykémia pri akútnej pankreatitíde

ktorý sa objaví po ochorení pankreasu, sa má hodnotiť ako diabetes exokrinného pankreasu. Včasné zlyhanie funkcie B-buniek nie je typické pre DM2T, ale objavuje sa až po určitej dobe trvania inzulínovej rezistencie (IR) a len 1,7 % pacientov s novozisteným DM2T vyžaduje inzulín ako liečbu prvej línie. Ak je liečba inzulínom vyžadovaná veľmi skoro u pacienta s anamnézou ochorenia pankreasu, môže to napovedať, že sa nejedná o DM2T. Britskí autori Woodmansey et al sledovali incidencia DM po chronickej pankreatitíde v bežnej populácii, analyzovali, ako bol diabetes hodnotený lekármi (DM1T, DM2T alebo diabetes exokrinného pankreasu) a porovnávali trendy glykemickej kontroly a potrebu inzulínoterapie. Údaje boli hodnotené za obdobie rokov 2005–2016 v populácii 2 360 631 jedincov. Novozistený DM bol potvrdený v 31 789 prípadoch. Diabetes v dôsledku pankreatického ochorenia sa vyskytoval častejšie než DM1T. Až 87,8 % pacientov s DM po ochorení pankreasu bolo hodnotených ako DM2T a len 2,7 % ako diabetes exokrinného pankreasu. Diabetes po ochorení pankreasu (medián veku 59 rokov, BMI 29,2 kg/m²) bol asociovaný s horšou glykemickou kontrolou v porovnaní s DM2T. Potreba inzulínoterapie v horizonte 5 rokov bola potvrdená v 4,1 % pri DM2T, 20,9 % pri DM po akútnej pankreatitíde a 40,8 % pri DM po chronickej pankreatitíde [8].

Klinické charakteristiky diabetes mellitus typu 3c

Zmena v glukózovom metabolizme prebieha od mierneho poškodenia po závažnú formu, ktorá je charakterizovaná častými hypoglykémiami – tzv. **brittle diabetes**. Metabolická kontrola DM3cT je náročná v dôsledku straty pankreatických **kontraregulačných hormónov** (glukagón a somatostatín), ako aj poškodenej a nepravidelnej **absorpcie nutričov** v dôsledku exokrinnnej pankreatickej insuficiencie. Ďalšou príčinou je nedostatočná **kompliancia** k zmene životného štýlu a adhérenca k medikácii u pacientov s alkoholom indukovanou pankreatitídou. Po totálnej pankreatektómii môže byť liečba DM náročná kvôli paradoxnej kombinácii normálnej alebo potencovanej periférnej inzulínovej senzitivity a zníženej hepatálnej inzulínovej senzitivity. V dôsledku nesuprimovanej hepatálnej produkcie glukózy sú pacienti hyperglykemickí, ale majú aj ťažké hypoglykemické epizódy pri podaní vyššej dávky inzulínu v teréne zvýšenej inzulínovej senzitivity a deficitu pankreatickej sekrécie glukagónu [2].

U pacientov s DM3cT je prítomná exokrinná pankreatická insuficiencia. Klinicky zjavná malabsorpcia proteínov a tukov sa objaví až pri strate viac ako 90 % exokrinnnej pankreatickej funkcie. Táto relevantná maldigestia môže viesť ku **kvalitatívnej malnutícii**, pokiaľ ide o absorpciu vitamínov rozpustných v tukoch (A, D, E, K), zvlášť vitamínu D. Signifikantná korelácia medzi nízkymi hladinami fekálnej elastázy 1 a nízkymi hladinami vitamínu D sa manifestuje osteoporózou a zmenami v kostnom metabolizme. Vzhľadom na dôležitú úlohu

vitamínu D v regulácii imunitného systému a vzhľadom na možnú úlohu deficitu vitamínu D v patogenéze DM1T a na zaujímavú asociáciu nízkych hladín vitamínu D a nedostatočnej metabolickej kontroly DM, kvalitatívna malnutícia vitamínu D u pacientov s DM3cT má veľký klinický význam. Preto má u týchto pacientov význam suplementácia vitamínu D [2].

Vzťah medzi diabetes mellitus a exokrinným pankreasom

Medzi exokrinným a endokrinným pankreasom je tesný anatomický a fyziologický vzťah. U diabetikov bol popísaný zvýšený výskyt insuficiencie exokrinného pankreasu. Približne každý druhý pacient s DM1T a každý tretí pacient s DM2T trpí insuficienciou exokrinného pankreasu. U diabetikov sa potvrdili morfológické zmeny v exokrinnom pankrease (atrofia, fibróza, chronická pankreatitída) vrátane histologického, ultrasonografického (USG), CT a ERCP (endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia) nálezu. Insuficiencia pankreasu je teda u diabetikov nielen endokrinná, ale aj exokrinná [1,10]. Príčinou dysregulácie exokrinnnej sekrécie môže byť diabetická neuropatia a atrofia exokrinného tkaniva v dôsledku nedostatku lokálneho trofického účinku inzulínu alebo lokálneho a celkového poškodenia ciev. Iná hypotéza hovorí o simultánnej exokrinnnej a endokrinnnej insuficiencii ako výsledku spoločného procesu poškodzujúceho celý pankreas a autoimunitne mediovaného zápalu indukovaného prítomnosťou antigénov proti B-bunkám aj exokrinnému tkanivu. Ďalšou príčinou môže byť genetický defekt exokrinných a endokrinných buniek, ktorého spúšťačom je prekonaná vírusová alebo bakteriálna infekcia [10]. Pri DM exokrinného pankreasu je produkcia inzulínu väčšinou znížená. Je to spôsobené dysfunkciou B-buniek v dôsledku zápalu pankreasu alebo absolútnou stratou B-buniek. Navyše pankreatický polypeptid (PP) zvýšene reguluje expresiu inzulínových receptorov v pečeni a ich strata môže viesť k hepatálnej inzulínovej rezistencii, čo je dôležitý fyziologický rozdiel medzi DM exokrinného pankreasu a DM1T. Produkcia glukagónu A-bunkami je taktiež znížená, čo vysvetľuje epizódy závažnej hypoglykémie u niektorých pacientov [4,8]. Vzhľadom na úlohu deficitu PP v patogenéze apankreatického DM je vhodné zachovanie hlavy a chvosta pankreasu. Pankreatoduodenoanastomóza je spojené s nižším rizikom pooperačného DM u pacientov s chronickou pankreatitídou (zachovaná sekrécia PP). Endokrinná funkcia pankreasu sa zachová, keď sa počas operácie ponechá chvost pankreasu [4].

Diabetes mellitus typu 3c a chronická pankreatitída

Mechanizmus hyperglykémie pri chronickej pankreatitíde

Deficit inzulínu Kľúčovým mechanizmom zvyšujúcim riziko DM pri chronickej pankreatitíde je deficit pro-

dukcie inzulínu. Zápal a zvýšená koncentrácia cytokínov v parenchýme pankreasu vedie k dysfunkcii B-buniek ešte pred ich samotnou stratou. Ďalšou príčinou je progresia chronickej pankreatitídy a rozsiahla fibróza, ktorá postupne deštruuje Langerhansove ostrovčeky [3,11].

Potenciálna imunopatogenéza Prozápalové cytokíny vrátane interleukínu 1 β , TNF α (tumour necrosis factor α) a interferónu γ inhibujú glukózou stimulovanú sekréciu inzulínu. V ostrovčkoch je zvýšená koncentrácia interleukínu 1R a interleukínu 1 β , ktorá indukuje apoptózu B-buniek. Zvýšená expresia interferónu γ vedie u pacientov s chronickou pankreatitídou k poškodení translokácii transkripčného faktora buniek ostrovčiek PDX-1. Táto strata lokalizácie PDX-1 v jadre môže byť upravená špecifickou inhibíciou interferónu γ [3].

Hepatálna inzulínová rezistencia Príčina perzistentnej hepatálnej produkcie glukózy a izolovanej hepatálnej inzulínovej rezistencie je multifaktoriálna. Kľúčovú úlohu hrá nedostatočný efekt pankreatického polypeptidu (PP) v dôsledku jeho zníženej sekrécie pri poškodení buniek Langerhansových ostrovčiek. Pankreatický polypeptid reguluje expresiu a dostupnosť hepatálnych inzulínových receptorov. Znížená dostupnosť inzulínových receptorov pri chronickej pankreatitíde sa môže upraviť podaním PP. 72-hodinová subkutánna infúzia PP upravila inzulínovú senzitivitu u pacientov nielen s DM3CT ale aj DM1T [3].

Znížený efekt inkretínov Inkretínový efekt spôsobuje výraznejšiu inzulínovú odpoveď na podanie glukózy p.o. v porovnaní s podaním ekvivalentného množstva glukózy i.v. Tento efekt je sprostredkovaný hlavne jedlom indukovanou sekréciou signálnych hormónov z gastrointestinálneho traktu, ktorá stimuluje sekréciu inzulínu – gastro-entero – inzulárna os. Primárne inkretínové hormóny sú GIP, ktorý je vylučovaný K-bunkami tenkého čreva, a GLP1, ktorý je vylučovaný L-bunkami ilea a hrubého čreva. Obidva tieto hormóny sú rýchlo inaktivované dipetidyl peptidázou 4 (DPP4) a podporujú glukózo-dependentnú sekréciu inzulínu. Pri DM3CT je senzitivita na GLP1 intaktná, kým odpoveď neskorej fázy inzulínovej sekrécie na GIP je redukovaná, podobne ako je to pri DM2T [3].

Diabetes mellitus typu 3c a karcinóm pankreasu

Chronická pankreatitída ako rizikový faktor pankreatického duktálneho adenokarcinómu Napriek významnému poklesu mortality na nádorové ochorenia, incidencia pankreatického duktálneho adenokarcinómu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) stále rastie. Známe rizikové faktory zahŕňajú expozíciu tabaku, dlhotrvajúci diabetes, obezitu, vyšší vek, benzény, rodinnú anamnézu a chronickú pankreatitídu. Na molekulárnej úrovni je vedúcim onkogénom tejto malignity KRAS [6]. Gén KRAS kóduje syntézu proteínu nazývaného K-RAS, ktorý je súčasťou signál-

nej dráhy známej ako dráha RAS/MAPK. Proteín prenáša signály zvonka bunky do jadra bunky. Tieto signály dávajú bunke pokyn, aby rástla a proliferovala alebo dozrela a prevzala špecializované funkcie. KRAS je prevládajúca forma génov RAS (HRAS, KRAS a NRAS) mutovaná výlučne pri PDAC [12].

V sére pacientov s PCRD (pancreatic cancer related diabetes) boli zistené vysoké hladiny markera zápalu CRP (C-reaktívny proteín) a mediátora zápalu TNFSF13 (TNF super-family member 13), ktoré po chirurgickej resekcii karcinómu klesli. Gao et al zistili, že hladiny TNFSF13 v PDAC léziách a TNFSF13 a CRP v sére signifikantne korelovali s diabetickým statusom pacienta s PCRD. Pokusy in vivo potvrdili, že po podaní inhibítora zápalu (celecoxib) myšiam s PCRD glykémia nalačno dramaticky klesla. Akútny zápal teda ovplyvňuje patogenézu PCRD [13].

Pankreatické **hviezdicové bunky** predstavujú asi 4 % pankreatických buniek a sú považované za špecializované myofibroblasty, ktoré sú regulované autokrinnými a parakrinnými stimulmi. Hviezdicové bunky podporujú progresiu tumoru, metastáz a rezistenciu na chemoterapiu. Zohrávajú tak dôležitú úlohu pri PDAC ako aj chronickej pankreatitíde. Tieto špecializované bunky sú aktivované etanolom a jeho metabolitmi a ďalšími faktormi ako rastové faktory, cytokíny a oxidačný stres. Hviezdicové bunky môžu meniť apoptózu, výsledkom čoho je ochrana pankreatických nádorových buniek pred chemo- a rádioterapiou indukovanou apoptózou. Denzná zmes kolagénu a iných proteínov môžu brániť cirkulujúcim chemoterapeutickým liekom dostať sa k bunkám PDAC [6,7].

Gastrointestinálny peptid **cholecystokinín** (CCK) a peptid gastrín sa viažu na CCK receptory a regulujú uvoľňovanie pankreatických tráviacich enzýmov a stimulujú sekréciu žalúdočnej kyseliny. CCK je uvoľňovaný ako odpoveď na konzumáciu tukov. Epidemiologické štúdie potvrdili zvýšenú incidenciu chronickej pankreatitídy v krajinách so zvýšenou konzumáciou tukov. B-receptory pre CCK sa nachádzajú v pankrease a sú výraznejšie exprimované v pankreatickom karcinóme. Receptory CCK boli identifikované aj na pankreatických hviezdicových bunkách, pričom stimuláciou týchto receptorov dochádza k produkcii kolagénu a fibróze, čo sú typické črty pre chronickú pankreatitídu aj PDAC [6].

Diabetes ako rizikový faktor pankreatického duktálneho adenokarcinómu

Asociácia medzi PDAC a DM je známa už viac ako 150 rokov a bola potvrdená vo viac ako 50 štúdiách. Metaanalýza týchto štúdií potvrdila 1,5- až 2-násobne vyššie riziko PDAC u pacientov s dlhšie trvajúcim (viac ako 5 rokov) DM a zvýšené riziko u pacientov s trvaním DM do 5 rokov. Navyše DM2T je často asociovaný s obezitou, ktorá nezávisle zvyšuje riziko PDAC. Obe tieto podmienky môžu viesť k zvýšenej sekrécii inzulínu, ktorá môže potencovať rast tumoru. Diabetes asociovaný s karcinómom pankreasu sa vyskytuje približne u 1 % pacientov s novozisteným DM vo veku 50 rokov a vyššie.

V iných štúdiách jedinci s novozisteným DM majú ešte vyššiu prevalenciu PDAC. Takže hoci dlho trvajúci DM mierne zvyšuje riziko PDAC, novozistený DM sa zdá byť významným markerom karcinómu v určitej skupine pacientov [3]. Epidemiologické dáta sú podporené laboratornými pozorovaniami, že PDAC je charakterizovaný zvýšenou expresiou inzulínových receptorov a IGF (inzulínový rastový faktor/insulin growth factor) receptorov [6,11]. IGF1 receptory (tyrozín kinázový receptor pre IGF1 a IGF2) zohrávajú úlohu pri malígnej transformácii, progresii a ochrane pred apoptózou a metastázami. Navyše inzulín a jeho tyrozín kinázový receptor zohrávajú kľúčovú úlohu v biológii karcinómu. Je zaujímavé, že jedna z dvoch izoforiem inzulínového receptora IR-A je výraznejšie exprimovaná pri karcinómoch vrátane PDAC. IR-A je fetálna izoforma a viaže nielen inzulín, ale tiež IGF2. Inzulínový receptor v nádorovom tkanive má kapacitu formovať hybridný receptor s IGF1-receptorom. Väzbou na hybridné receptory môže inzulín stimulovať proliferáciu a inhibovať apoptózu [4]. PCRD sa objavuje 6 mesiacov až 3 roky pred diagnózou PDAC a približne u polovice pacientov s novozisteným DM dôjde k úprave hyperglykémie po resekcií malignity alebo po neoadjuvantnej chemoterapii. Preto rozvoj hyperglykémie môže reprezentovať včasné symptómy PDAC [7].

Kombinácia chronickej pankreatitídy a diabetes mellitus ako riziká karcinómu pankreasu

Jedinci s obidvoma uvedenými rizikovými faktormi majú 33-násobne vyššie riziko následného PDAC v porovnaní s kontrolami [4,6]. U pacientov s dedičnou pankreatitídou je riziko PDAC 50-krát vyššie ako v bežnej populácii, pričom celoživotné riziko rozvoja PDAC je 70 %. Hlavným rizikovým faktorom pre rozvoj PDAC u týchto pacientov je prítomnosť DM. Dysfunkcia B-buniek sa rozvíja v skorých štádiách chronickej pankreatitídy, kým klinický diabetes sa manifestuje neskôr, keď sa zhorší fibróza. To potvrdzuje, že endokrinný deficit pri chronickej pankreatitíde je multifaktoriálny. Epidemiologické štúdie uvádzajú, že asociácia pankreatitídy a/alebo DM s PDAC má reverznú kauzalitu. Kým dlhotrvajúca chronická pankreatitída zvyšuje riziko PDAC, PDAC na druhej strane môže viesť k akútnej a chronickej pankreatitíde. Takisto kým dlhotrvajúci DM zvyšuje riziko PDAC, samotný PDAC zapríčiňuje glukózovú intoleranciu a DM ako paraneoplastický proces [6].

Genómové asociácie chronickej pankreatitídy, diabetes mellitus a PDAC Bol identifikovaný zoznam génov pre chronickú pankreatitídu, DM a PDAC (*BRCA2, STK11/LKB1, PALB2, CDKN2A, CFTR, TP53, APC, Mismatch repair genes, PALLD, 1q32.1 locus, 13q22.1 locus, GGT1*) – všetky tri klinické jednotky majú spoločné tri charakteristiky: familiárny výskyt, variácie vo veku a diagnóze a hereditárny komponent. Epidemiologické rizikové faktory ako vek, obezita, diabetes, konzumácia alkoholu a fajčenie môžu ovplyvňovať tieto genetické faktory [6].

Hypotézy ako pankreatický duktálny adenokarcinóm indukuje diabetes

Glandulárna deštrukcia Ak je diabetes pri PDAC dôsledkom glandulárnej deštrukcie, očakávala by sa hypo-inzulinémia. Avšak diabetes pri karcinóme pankreasu je asociovaný s hyperinzulinémiou pri IR. Medián trvania DM pri PDAC je 13 mesiacov (čas do potvrdenia karcinómu). 60 % malých tumorov (menej ako 20 mm) je asociovaných s poruchou glukózovej tolerancie a viac ako polovica pacientov s resekabilným tumorom má diabetes. Údaje potvrdzujúce hypotézu, že diabetes pri karcinóme pankreasu vzniká v dôsledku infiltrácie tumoru, duktálnej obštrukcie a následnej glandulárnej deštrukcie, sú však nedostatočné [3].

Paraneoplastický syndróm Tak ako pri DM2T, dysfunkcia B-buniek a periférna IR sú pozorované aj pri PCRD [6,7,11]. Na rozdiel od DM2T začiatok a progresia glukózovej intolerancie pri PDAC sa spája s poklesom hmotnosti. Najpravdepodobnejším vysvetlením je paraneoplastický syndróm zapríčinený substanciami produkovanými tumorom. Supernatanty z buniek PDAC inhibujú sekréciu inzulínu. Jedným z možných mediátorov dysfunkcie B-buniek pri PCRD je adrenomedulín, pluripotentný hormón, ktorý je homológny s amylinom, ktorý je zvýšene exprimovaný pri PDAC. Receptory pre adrenomedulín boli objavené na B-bunkách a jeho expresia je špeciálne na F-bunkách ostrovčekov. Externé podanie adrenomedulínu viedlo k inhibícii sekrécie inzulínu. Adrenomedulín je mediátorom dysfunkcie B-buniek pri PDAC [3,6].

Potenciálna imunopatogenéza Zvýšený kalprotektín (S100A8/9) je potvrdený pri zápale a rôznych typoch nádorov. N-terminálna časť S100A8 peptidu sa považuje za potenciálny diabetogénny faktor na báze proteomických nálezov vo vzorkách PDAC. U diabetikov s PDAC bola pozorovaná zvýšená regulácia S100A9 v porovnaní s pacientmi bez DM. Ako ďalšie biomarkery, odlišujúce sekundárny diabetes pri PDAC od DM2T, sa uvádzajú vanin 1 a MMP9 (matrix metalloproteinase 9). Iná štúdia potvrdila asociáciu MMP9, ale nie S100A8 s DM sekundárnym pri PDAC. Makrofágy zvýšene regulujú odpoveď MMP9 a S100A8 na cytokíny TNF α a interleukín 1 β , ktoré sú pri tumoroch zvýšené. Toto zvýšené zápalové prostredie môže čiastočne vysvetľovať dysfunkciu B-buniek pozorovanú pri PDAC [3].

Terapeutické možnosti liečby diabetes mellitus typu 3c

Manažment pacienta s DM3cT si vyžaduje multidisciplinárny prístup a treba zvažovať nielen krátkodobé (zníženie glykémie), ale aj dlhodobé (mortalitné) ciele [5]. Odporúčania ohľadom liečby pacientov s diabetes exokrinného pankreasu nie sú všeobecne akceptované [3,8]. Niektoré populačné štúdie potvrdili signifikantne nižšie riziko mortality u pacientov s PCRD liečeným metformínom, kým iné štúdie nepotvrdili tento benefit [5]. V prvom kroku sa užíva metformín a inzulín. Podľa dostupných dát aspoň polovica pacientov s DM3cT je liečená

inzulínom. Prináša to však zvýšené riziko hypoglykémii, hlavne u pacientov s chronickou pankreatitídou, ktorí majú zvýšenú periférnu inzulínovú senzitivitu. Preto je vo včasnej fáze DM v dôsledku chronickej pankreatitídy vhodnejší metformín. Jeho výhodou v porovnaní s inzulínom je znížené riziko PDAC. Efekt iných antidiabetík je nejasný. Inkretínovej liečbe sa pri chronickej pankreatitíde vyhýbame kvôli potenciálne zvýšenému riziku akútnej pankreatitídy [3,8]. Tiazolidindióny zvyšujú hepatálnu aj periférnu inzulínovú senzitivitu, ale majú vyššie riziko fraktúr kostí [3]. Malabsorpcia je pri exokrinnej dysfunkcii bežná, preto je potrebná substitúcia pankreatickými enzýmami a vitamínom D [8]. Principiálnym cieľom liečby je znížiť HbA_{1c} na hodnotu $< 7\%$. U pacientov, ktorí sú prevažne hyperglykemickí, majú HbA_{1c} nad $8,5\%$, sú v katabolizme a chudnú, je preferovaná inzulínoterapia. Vzhľadom na zvýšenú periférnu inzulínovú senzitivitu, je dávka inzulínu potrebná na udržanie glykémie signifikantne nižšia ako u iných inzulín dependentných pacientov. U väčšiny pacientov s DM3cT s hyperglykémiou $> 7\text{ mmol/l}$ môže byť začatá perorálna antidiabetická liečba. Ak pretrváva hyperglykémia alebo zvýšený HbA_{1c} , je lepšie pridať ďalšie antidiabetikum k metformínu, než ho nahradiť. Malo by sa vyhýbať derivátom sulfonylurey, agonistom GLP1a inhibítorom DPP4. Ak aj napriek kombinovanej orálnej liečbe pretrváva nedostatočná metabolická kontrola, pridáva sa do kombinácie inzulín. Naďalej sa odporúča pokračovať v liečbe metformínom [4]. Prospektívne randomizované kontrolované štúdie nepotvrdili asociáciu medzi užívaním inkretínov a PDAC, aj keď bola limitovaná dĺžka užívania terapie [6].

Biguanidy – metformín

Metformín je biguanid, ktorý dominantne znižuje hepatálny výdaj glukózy. Viaceré štúdie uvádzajú, že užívanie metformínu znižuje riziko PDAC [4,6]. Avšak iné štúdie tento benefit nepotvrdili [6]. Až 75% všetkých pacientov s DM3cT má chronickú pankreatitídu. Chronická pankreatitída ako aj DM sú známymi rizikovými faktormi karcinómu pankreasu. Keďže liečba metformínom pravdepodobne redukuje riziko karcinómu pankreasu, môže byť táto liečba benefitom u pacientov s DM3cT v dôsledku chronickej pankreatitídy. Chronická pankreatitída je však progresívne ochorenie a mnoho pacientov vyžaduje inzulínoterapiu [2]. Pri PCRD na rozdiel od chronickej pankreatitídy a iných príčin DM3cT, je vzhľadom na očakávanú dĺžku života v tejto skupine pacientov prevencia chronických komplikácií menej relevantná. Dôležitá je prevencia akútnych metabolických komplikácií, ktoré môžu zvyšovať morbiditu a oddaľovať onkologickú liečbu. Metformín je vhodnou voľbou vzhľadom na jeho predpokladané antineoplastické účinky [3,11]. V iných štúdiách s metastazujúcim PDAC nebol rozdiel v progresii a celkovom prežití u pacientov užívajúcich navyše metformín popri štandardnej chemoterapii [3]. Metformín aktivuje LKB1-AMP (liver kinase B1-adenosine monophosphate) a AMPK (adenosine monophosphate

– activated protein kinase) cestu, ktorá nielen suprimuje hepatálnu produkciu glukózy, ale aj inhibuje signálne mechanizmy, ktoré regulujú celulárnu proliferáciu. Metformín taktiež zvyšuje plazmatické hladiny GLP1 a stimuluje expresiu génov kódujúcich receptory pre GLP1 a GIP, čím sa zvyšuje sekrécia inzulínu z B-buniek [4].

Inkretíny

Inkretínová liečba, vzhľadom na zvýšené riziko pankreatitídy, nie je pri tomto type DM vhodná. Sekrécia inkretínov však môže upraviť substitučná liečba pankreatickými enzýmami. Adekvátne substitučná liečba pankreatickými enzýmami môže zmierniť klinické symptómy steatorey a predchádzať kvalitatívnej malnutícii a metabolickým komplikáciám [2]. **Agonisty GLP1** ako exenatid a liraglutid priamo ovplyvňujú receptor GLP1, kým **inhibitory DPP4** zvyšujú endogénne hladiny GLP1 znížením degradácie GLP1. Receptory GLP1 sú exprimované na mnohých bunkách vrátane B-buniek, pankreatických duktálnych buniek a acinárnych buniek. GLP1 môžu mať preto trofický vplyv aj na tieto ďalšie bunky. Liečba DM2T liraglutidom nepotvrdila riziko pankreatitídy a PDAC. Ani štúdie na zvieratách (myši, potkany, opice) nepotvrdili zápal, hyperpláziu, metapláziu alebo tumory pankreasu. U ľudí sa nepotvrdila asociácia medzi liraglutidom a patologickými zmenami v pankrease. V štúdiách na zvieratách sitagliptín (inhibitor DPP4) nebol asociovaný so žiadnou epizódou akútnej pankreatitídy alebo histomorfologickými zmenami v pankrease. U ľudí užívajúcich sitagliptín sa nepotvrdil vyšší výskyt pankreatitídy ani karcinómu pankreasu [6].

Inzulín

U pacientov s **cystickou fibrózou** je väčšinou liečbou voľby inzulínoterapia. Je to v dôsledku požadovaného anabolického účinku inzulínu v tejto špecifickej skupine pacientov [2]. Inzulín a inzulínové sekretagógy (deriváty sulfonylurey, glinidy) môžu zvyšovať riziko malignity. Metformín by mal byť teda liečbou prvej línie a odporúča sa pokračovať v tejto liečbe, aj keď je potrebné pridať inzulín za účelom metabolickej kompenzácie. Inzulínová substitučná liečba je jediná efektívna terapeutická možnosť a pacienti by mali byť liečení inzulínom v takom istom režime ako pri DM2T. Pri DM3cT je glykemická kontrola labilná v dôsledku straty sekrécie glukagónu, malabsorpcie sacharidov a problémom s trávením. U takýchto pacientov by bola vhodná liečba inzulínovou pumpou [6].

Cieľom štúdie autorov Cho et al bolo zistiť riziko mortality asociované s antidiabetickou liečbou u 1 862 pacientov s PCRD alebo PPDM s prihladením na čas začatia liečby od stanovenia diagnózy DM a reverznú kausalitu. Jedinci s PCRD užívajúci metformín alebo inzulín mali signifikantne nižšie riziko mortality v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali žiadnu medikáciu. Nižšie riziko mortality asociované s užívaním metformínu bolo výraznejšie u pacientov s PCRD než s DM2T. Potvrdila sa signifikantná asociácia medzi užívaním metformínu a kardiovaskulárnou a nádorovou mortalitou u jedincov s PCRD.

Avšak pri dlhodobom sledovaní sa pri užívaní metformínu nepotvrdila žiadna asociácia. U jedincov s PPDM viedlo užívanie metformínu k signifikantne nižšej mortalite, kým užívanie inzulínu signifikantne nezmenilo riziko mortality v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali žiadnu medikáciu. Nižšie riziko mortality asociované s užívaním metformínu bolo výraznejšie u jedincov s PPDM v porovnaní s jedincami s DM2T. Znížené riziko mortality pri užívaní metformínu u pacientov s PPDM pretrvávalo aj pri dlhodobom sledovaní. U pacientov s PPDM sa nepotvrdila signifikantná asociácia medzi užívateľmi inzulínu s nádorovou alebo kardiovaskulárnou mortalitou. Pri dlhodobom sledovaní inzulín nebol signifikantne asociovaný so znížením rizika mortality [5].

Záver

Napriek širokej heterogenite klinických a laboratórnych prejavov v porovnaní s DM1T a DM2T je DM3cT často nesprávne diagnostikovaný. DM3cT je asociovaný s termínom „brittle diabetes“ v dôsledku kombinácie perzistujúcej hyperglykémie (zvýšená hepatálna produkcia glukózy) a potencovanej (periférnej) inzulínovej senzitivity. Vzhľadom na deficit glukagónu je u týchto pacientov problémová hypoglykémia. Hepatálna inzulínová senzitivita je znížená v dôsledku deficitu sekrécie PP, kým periférna inzulínová senzitivita je potencovaná kvôli relatívnej hypoinzulínemii. Sekrécia inkretínov GLP1 a GIP je poškodená kvôli malabsorpcii proteínov a tukov. Incidencia diabetickej retinopatie a nefropatie je podobná ako u diabetikov 1. typu [10]. Neendokrinné ochorenia pankreasu môžu viesť k rozvoju DM3cT viacerými mechanizmami. Regulácia B-buniek a fyziologickej sekrécie inkretínov je priamo závislá od exokrinných funkcií pankreasu. Chronická pankreatitída a exokrinná dysfunkcia sú asociované s poškodením inkretínového systému. Substitučná liečba pankreatickými enzýmami je potrebná nielen pri prevencii malnutrície, ale môže upraviť sekréciu inkretínov, čo je dôležitou terapeutickou modalitou u týchto pacientov [1,10]. Rutinné vyšetrenie fekálnej elastázy 1 u pacientov s podozrením na ochorenie pankreasu uľahčí diagnózu DM3cT [10].

Ako diabetes (DM2T, DM3cT), tak aj chronická pankreatitída sú rizikovými faktormi karcinómu pankreasu. Riziko karcinómu pankreasu je 10- až 20-násobne vyššie u pacientov s chronickou pankreatitídou a novozistený DM3cT sa objavuje asi u 30 % pacientov s karcinómom pankreasu. Aj typ antidiabetickej liečby ovplyvňuje riziko rozvoja karcinómu pankreasu. Inzulín a preparáty sulfonylurey toto riziko zvyšujú. Inkretínová liečba môže kvôli trofickému vplyvu na pankreas zvyšovať riziko karcinómu pankreasu [10]. Vzťah medzi pankreatitídou, DM a PDAC je komplexný a ovplyvnený reverznou kauzalitou. Pacienti s DM majú zvýšené riziko PDAC nezávisle od liečby. Novozistený DM v staršej populácii

môže byť biomarkerom okultného karcinómu [10]. Objavenie sa DM v kontexte PDAC má dôležité klinické dôsledky. Novovzniknutý DM môže pomôcť pričasnej detekcii nádoru 24–36 mesiacov pred klinickou diagnózou adenokarcinómu. Pri PDAC je diabetes asociovaný s negatívnymi klinickými dôsledkami. Je prediktorom horšieho prežívania vo všetkých štádiách karcinómu [3].

Literatúra

1. Ewald N, Kaufmann C et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(4): 338–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2260>>.
2. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – Are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013; 24(3): 203–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>>.
3. Hart PA, Bellin MD et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; (3): 226–237. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)>.
4. Cui YF, Andersen DK. Pancreatogenic Diabetes: Special Consideration for Management. *Pancreatology* 2011; 11(3): 279–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000329188>>.
5. Cho J, Scragg R, Pandolfi SJ et al. Antidiabetic Medications and Mortality Risk in Individuals with Pancreatic Cancer – related Diabetes and Postpancreatic Diabetes. A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 2019; 42(9):1675–1683. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0145>>.
6. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ et al. Pancreatitis – Diabetes – Pancreatic Cancer: Summary of an NIDDK-NCI Workshop. *Pancreas* 2013; 42(8):1227–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d>>.
7. Hart PA, Andersen DK, Mather KJ et al. Evaluation of Mixed Meal Test for Diagnosis and Characterization of 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001168>>.
8. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017; 40(11): 1486–1493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-0542>>.
9. Roeyen G, DeBlock Ch. A plea for more practical and clinically applicable criteria defining type 3c diabetes. *Pancreatology* 2017; 17(6): 875. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.10.004>>.
10. Andersen DK. The practical importance of recognizing pancreatogenic or type 3c diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(4): 326–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2285>>.
11. Cui YF, Andersen DK. Diabetes and Pancreatic Cancer 2012; 19(5):F9–F26. <<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-12-0105>>.
12. Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(9): a031435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a031435>>.
13. Gao W, Zhou Y, Li Q et al. Analysis of global gene expression profiles suggests a role of acute inflammation in type 3c diabetes mellitus caused by pancreatic ductal adenocarcinoma. *Diabetologia* 2015; 58(4): 835–844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3481-8>>.