

Zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki w przebiegu raka tego narządu

Impaired glucose tolerance in patients with pancreatic cancer

Anita Gąsiorowska, Ewa Małecka-Panas

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (3): 130–134

Słowa kluczowe: rak trzustki, cukrzyca, upośledzona tolerancja glukozy, amylna.

Key words: pancreatic cancer, diabetes, impaired glucose tolerance, amylin.

Adres do korespondencji: dr n. med. Anita Gąsiorowska, Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel./faks +48 42 678 64 80, e-mail: anitag@lasy.com.pl

Streszczenie

Rak trzustki stanowi obecnie piątą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych. Należy do raków o wyjątkowo złym rokowaniu: średni czas przeżycia większości chorych wynosi mniej niż 6 mies. Cukrzyca lub upośledzona tolerancja glukozy występuje u 60–81% chorych na raka trzustki. Przyczyna tak wysokiej częstości występowania cukrzycy u chorych na raka trzustki pozostaje niewyjaśniona. Wcześniejsze badania wskazywały, że cukrzyca stanowi czynnik predysponujący do rozwoju raka trzustki. Obecnie większość prac badawczych wykazuje, że upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca stanowią konsekwencję rozwoju raka trzustki. Cukrzyca w przebiegu raka trzustki charakteryzuje się wysokim stężeniem insuliny i zmniejszeniem wrażliwości na insulinę. Ponadto u chorych na raka trzustki z towarzyszącą cukrzycą stwierdzono podwyższone stężenia innych hormonów trzustkowych, tj. amyliny, glukagonu i somatostatyny. Wyniki badań wielu autorów sugerują, że zaburzenia tolerancji węglowodanów u chorych na raka trzustki mogą być wynikiem wydzielania przez guz substancji diabetogennych, które w sposób bezpośredni lub pośredni wywołują cukrzycę. Odkrycie nowych mediatorów biorących udział w indukowaniu cukrzycy u chorych na raka trzustki może w przyszłości doprowadzić do identyfikacji białka lub markera, pozwalającego na wczesne rozpoznanie tego nowotworu.

Wstęp

Rak zewnątrzwydzielniczej części trzustki (RT) stanowi obecnie piątą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych. Należy do raków o wyjątkowo złym rokowaniu:

Abstract

Pancreatic cancer is the fifth leading cause of cancer death in western countries. It is almost uniformly fatal with dismal 6-month survival from diagnosis. Diabetes or impaired glucose tolerance occurs in up to 60-81% of patients with pancreatic adenocarcinoma. The reason for the frequency with which diabetes is associated with pancreatic cancer is controversial. Diabetes was previously thought to be a predisposing factor for the disease. Recent investigations indicate that diabetes or impaired glucose tolerance is a consequence of pancreatic cancer rather than a predisposing factor for its development. The diabetic state in patients with pancreatic cancer is characterized by high plasma levels of insulin and by reduced body insulin sensitivity. In addition, plasma concentrations of several other pancreatic peptides, such as islet amyloid polypeptide, glucagon and somatostatin, are increased. The decrease in the glucose metabolic rate in patients with pancreatic cancer demonstrated a state of peripheral insulin resistance, which was more severe in diabetic patients than in nondiabetic patients. Some authors have suggested that pancreatic cancer may produce a specific factor that is important in the development of diabetes. A possibility for decreasing mortality from pancreatic cancer is the application of screening and treatment for early pancreatic cancers in patients with new-onset diabetes with invasive and non-invasive imaging tests.

średni czas przeżycia większości chorych wynosi 6 mies., a odsetek przeżyć 5-letnich 3–5% [1, 2].

Wpływa na to wiele czynników. Jednym z nich jest długi bezobjawowy czas rozwoju, a także brak wczesnych objawów patognomicznych dla tej choroby. Do objawów

RT należą: utrata apetytu z chudnięciem, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i nudności. Nieswoisty charakter tych dolegliwości przyczynia się do opóźnienia rozpoznania, gdyż dolegliwości te są często bagatelizowane.

Charakterystyczne objawy pojawiają się dopiero wówczas, gdy nowotwór nacieka sąsiednie narządy lub gdy doszło do zamknięcia ich światła. Bezbólowa żółtaczka z towarzyszącym świądem skóry występuje zwłaszcza wtedy, gdy rak zlokalizowany jest w obrębie głowy trzustki, a ponadto mogą pojawiać się uporczywe wymioty w przebiegu zwężenia dwunastnicy. U ok. 10% chorych pierwszą manifestacją raka trzustki bywa ostre zapalenie tego narządu [2].

Do objawów ściśle związanych z RT należą powikłania metaboliczne, tj. nieprawidłowa tolerancja węglowodanów i cukrzyca. Na podkreślenie zasługuje fakt, że pojawienie się tych objawów nie koreluje z wielkością guza ani ze stopniem jego zaawansowania [3]. Uważa się, że u znaczącej części chorych na RT bezpośrednią przyczyną zgonu są raczej powikłania metaboliczne i zaburzenia odżywiania niż rozsiew procesu nowotworowego (przerzuty do otrzewnej).

Wielu autorów podkreśla także nie do końca wyjaśniony wpływ RT na procesy prowadzące do ciężkiej kacheksji i zaburzeń metabolicznych, co może być przyczyną tak złego rokowania.

Cukrzyca jako objaw raka trzustki – dane ogólne

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów towarzyszące rakowi trzustki opisane zostały po raz pierwszy przez Brighta w 1833 r. Autor ten przedstawił opis chorego, u którego objawy cukrzycy wystąpiły pół roku przed żółtaczką i zgonem z powodu RT [4].

Według obecnych danych cukrzyca występuje u 60–81% chorych na RT, a upośledzenie tolerancji glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) u 12–20% chorych [5–7]. U większości pacjentów cukrzycę rozpoznaje się mniej niż 2 lata przed wykryciem raka trzustki. U 7–13% chorych pierwszym objawem RT jest świeżo rozpoznana cukrzyca lub IGT [8]. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów powyżej 60. roku życia. Na podkreślenie zasługuje fakt, że u ok. 66% chorych na raka trzustki z towarzyszącą cukrzycą wywiad rodzinny w kierunku tej ostatniej choroby jest negatywny [9].

Mimo iż od ponad 170 lat znany jest fakt częstego współistnienia raka trzustki i cukrzycy, to przyczyny tego zjawiska pozostają niewyjaśnione. Rozważa się zaburzenia morfologiczne i molekularne leżące u podstaw współistnienia tych chorób, biorąc pod uwagę również fakt, że ok. 20–30% chorych na raka trzustki wykazuje prawidłowe wartości glikemii. Wielu autorów uważa, że charakterystyczną cechą cukrzycy towarzyszącej rakowi trzustki jest insulinooporność obwodowa, choć mechanizmy prowadzące do jej rozwoju są nieznane.

Obecnie proponuje się dwie główne hipotezy starające się wytłumaczyć 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.

Hipoteza 1.: cukrzyca czynnikiem ryzyka rozwoju raka trzustki

W celu potwierdzenia pierwszej hipotezy przytaczane są dane pochodzące z licznych badań epidemiologicznych dotyczących populacji osób chorujących na cukrzycę typu 2. W jednym z pierwszych badań Kessler i wsp. dokonali analizy częstości występowania nowotworów złośliwych u 21447 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 poddanych obserwacji przez 25 lat. Wykazali oni istotny statystycznie wzrost śmiertelności z powodu raka trzustki u chorych z długoletnią cukrzycą, zwłaszcza u kobiet [10]. Kolejne badania przeprowadzone przez Ragozzina i wsp. potwierdziły znaczący wzrost zachorowalności na białaczkę, szpiczaka, chłoniaka i raka trzustki w populacji chorych na cukrzycę typu 2 [11]. Ponadto La Vecchia i wsp. stwierdzili, że u chorych na cukrzycę istnieje zwiększone ryzyko rozwoju raka wątroby, u kobiet dodatkowo – raka szyjki macicy [12]. Przewodząc 16-letnie obserwacje grupy 467922 mężczyzn i 588321 kobiet, Coughlin i wsp. wykazali, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka jelita grubego, trzustki i sutka [13].

W 1995 r. Everhardt i wsp. opublikowali metaanalizę 20 badań, obejmującą chorych, u których cukrzyca została rozpoznana ponad 12 mies. przed wykryciem raka trzustki. Autorzy wykazali, że cukrzyca, podobnie jak palenie tytoniu, stanowi udowodniony czynnik ryzyka rozwoju RT. U pacjentów z cukrzycą trwającą ponad 5 lat stwierdzono ponadto 2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju RT niż w ogólnej populacji. Autorzy metaanalizy zaliczyli raka trzustki do grupy przewlekłych powikłań długoletniej cukrzycy typu 2 [14].

Należy podkreślić, że nie wszystkie badania epidemiologiczne uwzględniają rozróżnienie dwóch głównych typów cukrzycy – typu 1 i 2, różniących się patogenezą. Wielu autorów podkreśla, że długoletnia cukrzyca typu 2 z towarzyszącą hiperinsulinemią istotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka trzustki. Z kolei badania Ekbohma i wsp. wykazały, że cukrzyca typu 1 nie ma wpływu na wzrost ryzyka rozwoju raka trzustki, co pośrednio może dowodzić roli insuliny endogennej jako hormonu biorącego udział w procesie karcynogenezy [15].

Hipoteza 2.: rak trzustki wywołuje cukrzycę

W celu potwierdzenia drugiej hipotezy przytaczane są również dane epidemiologiczne, w których podkreśla się

znaczenie czasu trwania cukrzycy przed ustaleniem rozpoznania RT. Podczas analizy badań epidemiologicznych wykazano, że u ponad 75% chorych cukrzyca została wykryta do 12 mies. przed rozpoznaniem raka trzustki. Badacze wnioskowali, że rak trzustki jest przyczyną wystąpienia zaburzeń tolerancji węglowodanów, a u pewnego odsetka chorych (7–13%) ujawnienie się cukrzycy jest jedynym wczesnym objawem raka trzustki [8]. Ponadto wg danych epidemiologicznych u 71% chorych zaburzenia metabolizmu węglowodanów są wykrywane jednocześnie z rakiem trzustki [6]. Według badań autorów niniejszej pracy dotyczących występowania zaburzeń tolerancji węglowodanów u chorych na raka trzustki u 81% z nich cukrzyca wystąpiła w czasie krótszym niż 5 lat do chwili ustalenia rozpoznania raka trzustki [16].

Dawniej uważano, że rozrastający się nowotwór złośliwy bezpośrednio uszkadza komórki beta wysp trzustkowych i w tym mechanizmie dochodzi do rozwoju cukrzycy. Z drugiej strony jednak rak trzustki rzadko osiąga tak znaczne rozmiary, aby spowodować zniszczenie większości wysp trzustkowych. W swoich badaniach Ariyama i wsp. stwierdzili, że nawet w przypadku raków trzustki o wymiarach nieprzekraczających 2 cm częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy nie przekracza 64% [17]. Obecnie przeważa pogląd, że w patogenezie zaburzeń metabolizmu węglowodanów rolę odgrywa inny mechanizm patogenetyczny niż zmniejszenie liczby komórek beta wysp trzustkowych.

Zakładano także, że w przebiegu raka trzustki, zwłaszcza dotyczącego głowy narządu, dochodzi do ucisku na przewody trzustkowe i powstawania wtórnych zmian zapalno-zwyrodnieniowych mięszu narządu. Uważano, że u tych chorych ujawnienie się cukrzycy jest konsekwencją rozwoju przewlekłego zaporowego zapalenia trzustki. Ocenia się jednak, że tylko u ok. 6–10% chorych na raka trzustki stwierdzane są zmiany typowe dla tej postaci przewlekłego zapalenia.

Ważną rolę w rozwoju zaburzeń tolerancji węglowodanów u chorych na raka trzustki odgrywa zaburzona funkcja komórek wysp trzustkowych. W wielu badaniach u chorych na raka trzustki wykazano zmniejszenie uwalniania insuliny po różnych bodźcach, a także nieprawidłowe stężenia innych hormonów wysp [18].

Jednym z hormonów wysp, prawdopodobnie uczestniczących w patogenezie cukrzycy, jest amyлина (*islet amyloid polypeptide* – IAPP). Strukturę amyliny opisano w 1987 r. po wyizolowaniu jej ze złogów amyloidu trzustek chorych na cukrzycę typu 2. Amylina to białko składające się z 37 aminokwasów, o masie 3905 daltonów, kodowane przez gen zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 12. Jest ono gromadzone w komórkach beta wysp trzustkowych, podobnie jak insulina, w postaci ziarnistości wydzielniczych i wydzielane zarówno niezależnie, jak i razem z nią, w odpowiedzi na te same bodź-

ce. Stężenie amyliny w surowicy stanowi ok. 10% aktywności insuliny i wzrasta 2–4-krotnie po podaniu glukozy i/lub po przyjęciu pokarmu [19].

U chorych na raka trzustki z towarzyszącą cukrzycą i kacheksją stwierdzono istotny wzrost stężenia amyliny w porównaniu z chorymi na RT bez zaburzeń glikemii. Hyperamylinemii towarzyszyło zmniejszone wydzielanie insuliny. Wykazano również normalizację stężeń amyliny w surowicy i ustępowanie zaburzeń tolerancji węglowodanów u chorych na raka trzustki po resekcji guza [20]. W celu potwierdzenia tych obserwacji klinicznych wykonano oznaczenia immunohistochemiczne, w których wykazano istotne zmniejszenie ekspresji amyliny w wyspach obecnych w otoczeniu guza, przy prawidłowej zawartości insuliny [5].

Od wielu lat prowadzone są badania mające na celu wykazanie wpływu amyliny na metabolizm glukozy. Amylina powoduje wprost proporcjonalny do swojego stężenia wzrost stężenia glukozy we krwi. Działanie antagonistyczne amyliny w stosunku do insuliny wynika z hamowania syntezy glikogenu w mięśniach szkieletowych i stymulowania glikogenolizy, glikolizy i produkcji mleczanów [21].

Początkowo uważano, że amyлина może odgrywać pewną rolę w indukowaniu insulinooporności u chorych na raka trzustki. Wykazano jednak, że zmniejsza ona insulino-wrażliwość tkanek obwodowych, lecz dzieje się tak jedynie w przypadku dużych, farmakologicznych dawek hormonu, znacznie przekraczających wartości fizjologiczne [22].

Stwierdzenie podwyższonych wartości amyliny u chorych na raka trzustki, zwłaszcza z towarzyszącą cukrzycą, budziło nadzieję wykorzystania jej oznaczeń jako markera nowotworowego, swoistego dla raka trzustki. Badania przeprowadzone przez Branda i wsp. na grupie chorych z nowotworami trzustki, ostrym i przewlekłym zapaleniem trzustki oraz nowotworami dróg żółciowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego nie potwierdziły jednak takiej możliwości [23].

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach wykazano, że amyлина w stężeniach fizjologicznych hamuje przyjmowanie pokarmu. Mechanizm anorektycznego wpływu amyliny pozostaje jednak nadal niewyjaśniony. Wcześniejsze dane sugerowały, że działanie anorektyczne amyliny jest wtórne do hamowania opróżniania żołądka. Obecne badania doświadczalne wykazały, że amyлина wpływa na zahamowanie przyjmowania pokarmu poprzez wpływ na ośrodkowy układ nerwowy [24, 25].

Mimo wykazania różnych efektów biologicznych amyliny w organizmie jej rola nie została do końca wyjaśniona. Na podstawie przytoczonych uprzednio danych można stwierdzić, że amyлина predysponuje do rozwoju cukrzycy u chorych na raka trzustki i odpowiada za brak apetytu i rozwój kacheksji u tych chorych [5].

Badania prowadzone przez Schwartsa i wsp. sugerowały, że zaburzenia tolerancji węglowodanów u chorych na raka trzustki mogą być wynikiem wydzielania przez guz substancji diabetogennych, które wywierają to działanie w sposób bezpośredni lub pośredni, obserwowano bowiem istotną poprawę tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę u chorych po subtotalnej resekcji trzustki z powodu raka tego narządu [6].

W badaniach na zwierzętach przeprowadzonych przez Dinga i wsp. wykazano, że komórki raka trzustki wytwarzają substancję o selektywnie pobudzającym wpływie na wydzielanie amyliny przez komórki beta wysp trzustkowych. Czynniki uwalniający amylinę ma masę 1500 daltonów i jest ciepłochwijnym, hydrofobowym białkiem o niewielkim ładunku elektrycznym. Nie wykazano jego pobudzającego wpływu na wydzielanie insuliny [26]. Według Yalniza przyczyną powstawania zaburzeń tolerancji węglowodanów są zaburzenia funkcji komórek wysp trzustkowych spowodowane bezpośrednio przez karcynogeny lub substancje diabetogenne uwalnianie przez komórki raka. Od stopnia i dystrybucji uszkodzenia komórek wysp zależy ewentualna poprawa zaburzeń węglowodanowych po resekcji guza. Chari i Permert u chorych na raka trzustki stwierdzili ponadto podwyższone stężenia hormonów wysp o działaniu diabetogennym, takich jak glukagon i somatostatyna [20, 27].

U chorych na RT inni badacze wykazali istotne zmniejszenie liczby komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Zmiany te były bardziej nasilone w sąsiedztwie guza, co może sugerować uwalnianie przez komórki raka substancji działających na drodze parakrynej. Zaburzenia te dotyczyły wyłącznie trzutek resekowanych z powodu raka – nie stwierdzono ich u chorych na przewlekłe zapalenie i w zdrowej trzute.

Przeprowadzając ocenę histologiczną preparatów pooperacyjnych RT, Pour i wsp. stwierdzili, że zmiany morfologiczne w obrębie wysp nie są ograniczone jedynie do komórek beta. Zaobserwowali oni zaburzenia różnicowania wysp trzustkowych z tworzeniem wewnątrz-wyspowych struktur przewodowych i ekspresją w ich obrębie antygenów identycznych jak w komórkach raka trzustki: CA 19-9 i DU-PAN-2. Te zaburzenia opisano również podczas badań na modelu zwierzęcym (chomiki syryjskie), który pod względem morfologicznym, mutacji genetycznych czy zdolności do tworzenia przerzutów jest podobny do modelu ludzkiego [28].

W badaniach na zwierzętach wykazano też, że we wczesnych etapach karcynogenezy dochodzi do rozwoju w obrębie komórek wysp niewielkich struktur przewodowych, początkowo trudnych do wykrycia, które ujawniają się przed pojawieniem się zmian przewodów trzustkowych. Te struktury, rozwijając się stopniowo, ulegają hiperplazji, metaplazji i atypii, powodują destrukcję komórek wysp, a następnie rozprzestrzeniają się na otaczające tkanki.

Większość gruczolakoraków trzustki naśladuje w budowie histologicznej struktury przewodowe, co może sugerować, że raki te powstają ze zmian dysplastycznych nabłonka przewodów trzustkowych. Analiza wczesnych etapów karcynogenezy na modelu zwierzęcym dokonana przez Poura i wsp. wykazała jednak, że rak egzokryny trzustki może powstawać zarówno z komórek nabłonkowych przewodów trzustkowych, jak i z komórek macierzystych wysp trzustkowych, które mają ogromny potencjał wielokierunkowego różnicowania. Potencjalna gotowość do różnicowania ludzkich komórek wysp w komórki nabłonka przewodów została potwierdzona w hodowlach komórkowych zarówno w badaniach Poura, jak i innych badaczy, m.in. Schmieda, Lucasa-Clerca i Yuana [29–31]. Zaburzenie różnicowania komórek wiąże się z utratą cech typowych dla komórki endokrynej i pozyskaniem cech typowych dla komórek egzokrynych. Opiswane zaburzenia dotyczą również wysp zlokalizowanych w bliskim otoczeniu komórek raka, co może wynikać z wpływu jednego lub wielu czynników uwalnianych przez komórki raka. Z drugiej strony, u niektórych chorych na raka trzustki nie stwierdza się nieprawidłowości w obrębie komórek wysp trzustkowych.

Inni badacze zwrócili uwagę na zmniejszenie wrażliwości na insulinę u chorych na RT, a w konsekwencji rozwój cukrzycy z hiperinsulinemią. Chari i wsp. wykazali przy użyciu indeksu HOMA znaczący wzrost insulinooporności u chorych na ten nowotwór, nawet bez towarzyszących zaburzeń tolerancji węglowodanów [27].

Według wielu badaczy cukrzyca w przebiegu raka trzustki wykazuje pewne podobieństwo do cukrzycy typu 2. Obie postaci cechuje hiperinsulinemia i insulinooporność, lecz w przypadku cukrzycy typu 2 zaburzenia te wynikają z towarzyszącej otyłości, natomiast w cukrzycy wtórnej przyczyna pozostaje niewyjaśniona [6, 17].

Obecnie podkreśla się także rolę cytokin w indukcji insulinooporności u chorych na RT. Cytokiny wpływają również na powstawanie tak charakterystycznych objawów dla RT, jak brak apetytu i wyniszczenie.

Podsumowanie

Obecnie większość prac badawczych wskazuje, że upośledzona tolerancja glukozy lub objawowa cukrzyca występują jako następstwo nowotworu wywodzącego się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Przeważają hipotezy, że przyczyną zaburzeń tolerancji węglowodanów u chorych na raka trzustki jest wzrost insulinooporności wraz z zaburzoną funkcją komórek beta. Odkrycie nowych mediatorów biorących udział w indukowaniu cukrzycy może w przyszłości doprowadzić do identyfikacji białka lub markera pozwalającego na wczesne rozpoznanie raka trzustki. Odkrycie nieznanych dotychczas wzajemnych powiązań komórek części egzo- i endokrynej trzustki wydaje się mieć kluczową rolę także

w poznaniu mechanizmów karcynogenezy, gdyż zaburzenia morfologii i funkcji komórek wysp występują na wczesnym etapie karcynogenezy raka trzustki.

Obecnie żadne z badań obrazowych nie zostało zaakceptowane jako badanie przesiewowe w celu wczesnego wykrycia RT w populacji ogólnej. Proponuje się wykonanie spiralnej tomografii komputerowej, endosonografii i pomiaru CA19-9 w surowicy u chorych z wywiadem rodzinnego raka trzustki i dziedzicznej postaci przewlekłego zapalenia trzustki, chociaż żadna z tych metod może nie wykryć zmian określanych jako rak wczesny.

Z przedstawionych danych wynika, że populacja chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2, a szczególnie osób powyżej 50. roku życia, bez otyłości i zaburzeń lipidowych oraz negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, może stanowić grupę zwiększonego ryzyka rozwoju RT. U pacjentów tych, w chwili rozpoznania cukrzycy należy rozważyć przeprowadzenie badań obrazowych i markerów nowotworowych w celu wykluczenia tego nowotworu.

Piśmiennictwo

- National Cancer Institute. Annual cancer statistic review 1973-1988. Department of Health and Human Service, Bethesda, NIH publication, 1991; No. 91-2789.
- Williamson RC. Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. *Br Med J* 1988; 296: 445-6.
- Ozaki H. Improvement of pancreatic cancer treatment. From the Japanese Experiences in the 1980s. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 5-9.
- Johnson CD, Imrie CW. Pancreatic Disease. Towards the Year 2000. 2nd. Springer-Verlag, London 1999.
- Permert J, Larsson J, Westermark GT i wsp. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *New Eng J Med* 1994; 330: 313-8.
- Schwartz SS, Zeidler A, Moossa AR i wsp. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 1107-14.
- Kahl S, Zimmermann S, Leodolter A i wsp. Diabetes mellitus – the sentinel symptom in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology* 2002; 2: 340-8.
- Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *Int J Cancer* 1989; 43: 415-21.
- Gullo L, Pezzili R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 81-4.
- Kessler IL. Cancer mortality among diabetics. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44: 673-86.
- Ragozzino MW, Melton LJ, Chu CP i wsp. Subsequent cancer risk in the incidence cohort of Rochester, Minnesota, residents with diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1982; 35: 13-9.
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S i wsp. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70: 950-3.
- Coughlin SS, Calle EE, Teras LR i wsp. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-7.
- Everhardt J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605-9.
- Ekblom A, Hunter D. Pancreatic cancer. W: *Textbook of cancer epidemiology*. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (red.). Oxford University Press, New York 2002.
- Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Janiak A i wsp. Diabetes in patients with pancreatic cancer. *Pancreatology* 2005; suppl. 1: 129.
- Ariyama J. Abnormal glucose tolerance in patients with early pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1994; 16: 91-6.
- Lohr JM, Heinemann V, Friess H. *Pancreatic Cancer*. UNI-MED Verlag AG, Bremen 2005.
- Young DA, Deems RO, Deacon RW i wsp. Effects of amylin on glucose metabolism and glycolysis in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1990; 259: E457-61.
- Permert J, Ihse I, Jorfeldt L i wsp. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047-50.
- Frontoni S, Choi SB, Bandach D i wsp. In vivo insulin resistance induced by amylin primarily through inhibition of insulin-stimulated glycogen synthesis in skeletal muscle. *Diabetes* 1991; 40: 568-73.
- Sowa R, Sanke T, Hirayama J. Islet amyloid polypeptide amide causes peripheral insulin resistance in vivo in dogs. *Diabetologia* 1990; 33: 118-20.
- Brand RE, Ding XZ, Young CM i wsp. The specificity of amylin for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 31: 123-8.
- Morley JE, Flood JF, Horowitz M i wsp. Modulation of food intake by peripherally administered amylin. *Am J Physiol* 1994; 267: R178-84.
- Young AA, Gedulin B, Vine W i wsp. Gastric emptying is accelerated in diabetic BB rats and is slowed by subcutaneous injections of amylin. *Diabetologia* 1995; 38: 642-8.
- Ding X, Flaut PR, Permert J i wsp. Pancreatic cancer selectively stimulate islet beta to secrete amylin. *Gastroenterology* 1998; 114: 130-8.
- Chari ST, Zapisach, Yadav D i wsp. Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Pancreatology* 2005; 5: 229-33.
- Pour PM, Schmied BM, Ulrich AB i wsp. Abnormal differentiation of islet cells in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2001; 1: 110-6.
- Schmied BM, Liu G, Matsuzaki H i wsp. Differentiation of islet cells in long-term culture. *Pancreas* 2000; 20: 337-47.
- Lucas-Clerc C, Massart C, Campion JP i wsp. Long-term culture of human pancreatic islets in an extracellular matrix: morphological and metabolic effects. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 94: 9-20.
- Yuan S, Rosenberg L, Paraskevas S i wsp. Transdifferentiation of human islets to pancreatic ductal cells in collagen matrix culture. *Differentiation* 1996; 61: 67-75.