

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σακχαρώδης διαβήτης και νόσοι του παγκρέατος

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ καταστροφής του παγκρεατικού ιστού και διαταραχών της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Επί πλέον, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν τη σχέση ανάμεσα στον σακχαρώδη διαβήτη και στον παγκρεατικό καρκίνο, καθώς και στην παγκρεατίτιδα. Η θεραπεία του διαβήτη παγκρεατικής αιτιολογίας χρήζει εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης με βάση τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς και τις ιδιότητες των αντιδιαβητικών φαρμάκων.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(5):624–629  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(5):624–629

**Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,  
Α. Τρικκαλινού,  
Α. Μελιδώνης**

Α΄ Παθολογική Κλινική και  
Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό  
Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

Diabetes mellitus and pancreatic  
disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Διαταραχή ομοιοστασίας της γλυκόζης  
Παγκρεατικός καρκίνος  
Παγκρεατίτιδα  
Σακχαρώδης διαβήτης

Υποβλήθηκε 7.3.2016  
Εγκρίθηκε 16.3.2016

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι το ανθρώπινο πάγκρεας περιλαμβάνει περίπου 1.000.000 νησίδια, διαμέτρου 50–400 μm το καθένα.<sup>1</sup> Κάθε νησίδιο περιέχει περίπου 2.000 β-κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη, α-κύτταρα τα οποία παράγουν γλυκαγόνη, δ-κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη και κύτταρα τα οποία παράγουν παγκρεατικά πολυπεπτίδια. Υπάρχει ετερογένεια όσον αφορά στην κατανομή των παραπάνω κυττάρων στα παγκρεατικά νησίδια. Τα κύτταρα τα οποία παράγουν παγκρεατικά πολυπεπτίδια βρίσκονται κυρίως στην κεφαλή του παγκρέατος ενώ τα κύτταρα που παράγουν γλυκαγόνη προτιμούν το σώμα και την ουρά του παγκρέατος.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), εκτός από τις δύο κλασικές μορφές του, ΣΔ τύπου 1 και 2, ενδέχεται να εμφανιστεί ως δευτεροπαθής επιπλοκή πολυάριθμων παγκρεατικών νόσων, όπως είναι η οξεία και η χρόνια παγκρεατίτιδα, καθώς και ο παγκρεατικός καρκίνος.<sup>2</sup> Επίσης, ασθενείς που υποβάλλονται σε μερική ή ολική παγκρεατεκτομή στο πλαίσιο της θεραπείας του παγκρεατικού καρκίνου εμφανίζουν υπεργλυκαιμία.<sup>3</sup>

## 2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Η εξέλιξη της χρόνιας παγκρεατίτιδας στην τυπική της

μορφή είναι βραδεία και χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια των νησιδιακών κυττάρων σε περίοδο 10–20 ετών.<sup>4</sup> Αποτιτανώσεις και παγκρεατική ατροφία μπορεί να αναπτυχθούν σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Ιστολογικά, τα αρχικά στάδια της νόσου χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη ινώδους ιστού γύρω από τους παγκρεατικούς πόρους.<sup>5</sup> Με την πρόοδο της νόσου, η ίνωση επεκτείνεται και καταλαμβάνει και τα μεσολόβια διαστήματα του παγκρέατος. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, το παρέγχυμα της εξωκρινούς μοίρας του οργάνου αντικαθίσταται σχεδόν πλήρως από ινώδη ιστό. Αντίθετα, τα νησίδια της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος επηρεάζονται σε μικρότερο βαθμό. Ακόμη και σε προχωρημένα στάδια της νόσου τα νησίδια της ενδοκρινούς μοίρας φαίνεται να αντιστέκονται στην αυτοπεψία σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από τα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.<sup>5</sup> Σε βιοψίες παγκρεατικού ιστού ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα βρέθηκε μείωση του αριθμού των β-κυττάρων σε ποσοστό της τάξης του 29%. Τα αποτελέσματα μελετών έδειξαν μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στη μάζα των β-κυττάρων και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα,<sup>6,7</sup> με την απώλεια των β-κυττάρων να προσεγγίζει το 40–50% σε ασθενείς με έκδηλο ΣΔ.<sup>7</sup> Οι ιστολογικές βλάβες που παρατηρούνται στο πάγκρεας ασθενών με κυστική ίνωση είναι εν πολλοίς παρόμοιες με αυτές της χρόνιας παγκρεατίτιδας.<sup>8</sup>

Σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη βρέθηκε ότι το 67% των ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα εμφάνιζαν παθολογική ανοχή στη γλυκόζη ή ΣΔ.<sup>9</sup> Φαινοτυπικά, ο ΣΔ που οφείλεται σε χρόνια παγκρεατίτιδα χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης.<sup>9-11</sup> Επίσης, η συνεισφορά του φαινομένου της ινκρετίνης στην έκκριση της ινσουλίνης μεταγευματικά έχει φανεί να είναι διαταραγμένη στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα.<sup>12</sup> Αν και η ανεπάρκεια στην έκκριση της ινσουλίνης είναι συνέπεια της μειωμένης μάζας των β-κυττάρων,<sup>13</sup> φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ΣΔ στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα κατέχει και η διαταραχή στην έκκριση των ινσουλινοτρόπων ορμονών GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) και GLP-1 (glucagon-like peptide 1), οι οποίες, ως γνωστόν, συμβάλλουν στη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης.<sup>14</sup>

Επίσης, στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα είναι μειωμένη η έκκριση γλυκαγόνης.<sup>15</sup> Σύμφωνα με μια μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, η έκκριση γλυκαγόνης ως απάντηση στην πρόκληση υπογλυκαιμίας ήταν μειωμένη.<sup>15</sup> Το εν λόγω γεγονός έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς οι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα ενδέχεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν θεραπεύονται με ινσουλίνη ή ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, οι διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης μπορεί να οδηγήσουν σε δύσκολα ρυθμιζόμενο ΣΔ, με κύριο χαρακτηριστικό περιόδους υπεργλυκαιμίας και συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Οι ασθενείς με δευτεροπαθή ΣΔ λόγω χρόνιας παγκρεατίτιδας παρουσιάζουν αρχικά μεταγευματική υπεργλυκαιμία λόγω ακριβώς της ανεπάρκειας στην έκκριση της ινσουλίνης,<sup>16</sup> ενώ η υπεργλυκαιμία νηστείας εκδηλώνεται αργότερα στην πορεία της νόσου. Το παραπάνω καθιστά δύσκολη την έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ στους ασθενείς αυτούς, ιδίως όταν η διάγνωση βασιστεί στο σάκχαρο νηστείας ή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>). Μελέτη σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, που υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης, έδειξε ότι, όταν ως διαγνωστικό κριτήριο χρησιμοποιήθηκε η μεταγευματική τιμή του σακχάρου αίματος, η διάγνωση του ΣΔ τέθηκε όταν η μάζα των β-κυττάρων μειώθηκε κατά 64%. Αντίθετα, όταν χρησιμοποιήθηκε ως διαγνωστικό κριτήριο το σάκχαρο νηστείας ή η HbA<sub>1c</sub>, η διάγνωση του ΣΔ κατέστη δυνατή όταν η απώλεια των β-κυττάρων ήταν της τάξης του 93% και 89%, αντίστοιχα.<sup>6</sup> Μια άλλη διαταραχή που παρατηρείται στους συγκεκριμένους ασθενείς και συμβάλλει στην εμφάνιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας είναι η επιτάχυνση της κένωσης του στομάχου, η οποία οφείλεται

στην ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.<sup>17</sup> Αντίθετα, η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη στους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα είναι σπάνια πιθανόν λόγω της συνυπάρχουσας δυσασπορρόφησης και του χαμηλού δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).<sup>10</sup>

### 3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση, η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρότατες διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης στην αρχική της φάση. Για τον λόγο αυτόν, τα επίπεδα της γλυκόζης αποτελούν κριτήριο για την εκτίμηση της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας.<sup>18</sup> Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα ήταν της τάξης του 23%, ενώ ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ στα 5 έτη μετά τη νόσηση από οξεία παγκρεατίτιδα ανήλθε στο 2,7.<sup>19</sup>

### 4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τα νησίδια του παγκρέατος των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα είναι μειωμένα σε αριθμό, ενώ τα εναπομείναντα υγιή νησίδια περιβάλλονται από ένα πυκνό ινώδες στρώμα και μερικές φορές συνοδεύονται από φλεγμονώδη διηθήματα. Σε βιοψία δειγμάτων παγκρεατικού ιστού 25 ασθενών με καρκίνο παγκρέατος δεν παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των β-κυττάρων,<sup>20</sup> αλλά αυξημένος αριθμός β-κυττάρων σε φάση πολλαπλασιασμού.<sup>20</sup> Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα άλλης μελέτης, που έδειξε μείωση του αριθμού των α- και β-κυττάρων τόσο εντός του όγκου όσο και γύρω από αυτόν.<sup>21</sup>

Έχει βρεθεί ότι ποσοστό περίπου 45–65% των ασθενών με παγκρεατικό καρκίνο πάσχει από ΣΔ.<sup>22-24</sup> Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι το ποσοστό των ασθενών που προσέρχονται με νεοδιαγνωσθείσα υπεργλυκαιμία τη στιγμή της διάγνωσης του παγκρεατικού καρκίνου προσεγγίζει το 80%.<sup>25</sup> Η αιτία της υπεργλυκαιμίας στους ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την καταστροφή των ενδοκρινικών νησιδίων από τα νεοπλασματικά διηθήματα και τις λειτουργικές διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης λόγω της τοπικής απελευθέρωσης κυτταροκινών καθώς και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι τελευταίοι δύο προτεινόμενοι μηχανισμοί βασίζονται στα ευρήματα μελετών που έδειξαν ότι ο ΣΔ ασθενών με καρκίνο παγκρέατος ενδέχεται να υποστραφεί μετά από χειρουργική αφαίρεση του όγκου.<sup>25</sup>

## 5. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΗ

Η ολική παγκρεατεκτομή οδηγεί αναπόφευκτα στην εμφάνιση ΣΔ. Ο μοναδικός τρόπος να αποφευχθεί η εμφάνιση ΣΔ μετά από ολική παγκρεατεκτομή είναι η αυτομεταμόσχευση. Σε μελέτη παρακολούθησης ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή αναφέρεται περίπτωση ασθενούς κατά την οποία η αυτομεταμόσχευση είχε ως αποτέλεσμα διατήρηση φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης έως και 13 έτη μετά το χειρουργείο.<sup>26</sup>

Έχει βρεθεί ότι η μερική παγκρεατεκτομή σε υγιείς δότες του οργάνου οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού.<sup>27</sup> Αν και μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν την παρουσία αναγεννητικής ικανότητας των β-κυττάρων μετά από μερική παγκρεατεκτομή,<sup>28,29</sup> κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί για τα κύτταρα του παγκρέατος ενηλίκων ανθρώπων που υποβλήθηκαν σε μερική παγκρεατεκτομή.<sup>30</sup>

Σε μελέτη 28 υγιών δοτών παγκρέατος, ποσοστό της τάξης του 25% εμφάνισε παθολογική ανοχή γλυκόζης 1 έτος μετά τη μερική παγκρεατεκτομή.<sup>31</sup> Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς της μελέτης ανέπτυξαν ΣΔ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέσος χρόνος τα 13 έτη). Σε άλλη μελέτη παρακολούθησης 74 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μερική παγκρεατεκτομή, η επίπτωση του ΣΔ ήταν 26% μετά από 2,5 έτη.<sup>7</sup> Η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας, της HbA<sub>1c</sub>, καθώς και του ΔΜΣ αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΔ.<sup>7</sup>

Οι διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης που παρατηρούνται μετά από μερική παγκρεατεκτομή εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη χειρουργική μέθοδο που ακολουθείται και το τμήμα του οργάνου το οποίο αφαιρείται. Η εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος συνοδεύεται από μικρή αρχικά αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος μεταγευματικά, ενώ η εκτομή της ουράς του παγκρέατος προκαλεί άμεσα διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης.<sup>10</sup>

## 6. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διάφορους τύπους καρκίνου.<sup>33,34</sup> Όσον αφορά στον καρκίνο του παγκρέατος, έχει βρεθεί ότι τα άτομα με ΣΔ παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα.<sup>35,36</sup> Μάλιστα, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος αυξάνεται όταν συνυπάρχει ιστορικό παγκρεατίτιδας,<sup>37</sup> παθήσεων του ήπατος και των χοληφόρων.<sup>38</sup> Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός που συνδέει την παρουσία ΣΔ με τον

καρκίνο του παγκρέατος δεν είναι ακόμη απόλυτα γνωστός. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπεργλυκαιμία και η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, μέσω της δημιουργίας ελευθέρων ριζών οξυγόνου στα παγκρεατικά κύτταρα,<sup>39</sup> επάγουν την κυτταρική δυσπλασία και την ανάπτυξη καρκίνου.

Ο ΣΔ, επίσης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση τόσο οξείας όσο και χρόνιας παγκρεατίτιδας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης, ο ΣΔ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας (σχετικός κίνδυνος 1,84).<sup>40</sup> Αντίστοιχα ήταν τα δεδομένα από μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης, στην οποία βρέθηκε ότι στα διαβητικά άτομα ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης παγκρεατίτιδας ήταν 1,86.<sup>41</sup> Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η παρουσία ίνωσης γύρω από τους παγκρεατικούς πόρους, η διαταραχή της εξωκρινούς λειτουργίας του οργάνου<sup>42,43</sup> και η αύξηση των επιπέδων της λιπάσης και της αμυλάσης,<sup>44</sup> ιδίως στα άτομα με ΣΔ τύπου 2.

## 7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Αν και η μετφορμίνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας του ΣΔ τύπου 2, επειδή η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι η βασική παθογενετική διαταραχή στους ασθενείς με παγκρεατογενή διαβήτη<sup>6</sup> η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στους ασθενείς αυτούς είναι περιορισμένη. Επί πλέον, η μετφορμίνη ενδέχεται να προκαλέσει διάρροια και κοιλιακό άλγος, συμπτώματα που ήδη ταλαιπωρούν μεγάλο αριθμό ασθενών με παθήσεις του παγκρέατος.

Οι σουλφονουλορίες και οι γλινίδες έχουν θέση στους εν λόγω ασθενείς εξ αιτίας της ινσουλινοεκκριτικής τους δράσης. Ακόμη, η αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλούν μπορεί να θεωρηθεί πλεονέκτημα στους ασθενείς αυτούς λόγω της συνυπάρχουσας δυσσαπορρόφησης. Ωστόσο, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας με τα σχετικά φάρμακα είναι αυξημένος στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι παρουσιάζουν και διαταραχές στην έκκριση γλυκαγόνης. Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης μειώνουν τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία αλλά ενδεχομένως να επιδεινώσουν περαιτέρω τη διάρροια, τον μετεωρισμό και τη δυσσαπορρόφηση των ασθενών. Τα ανάλογα GLP-1 και οι αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 προάγουν την έκκριση ινσουλίνης χωρίς να προκαλούν υπογλυκαιμία.<sup>45</sup> Ωστόσο, στους ασθενείς με παγκρεατική νόσο θα πρέπει να δοθεί προσοχή στη ναυτία, στον μετεωρισμό και στην απώλεια βάρους, που αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες των αναλόγων GLP-1.<sup>45</sup> Όσον αφορά στην κατηγορία των ινκρετινών, υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που τις

συσχετίζουν με παγκρεατικές παθήσεις.<sup>46</sup> Ωστόσο, προοπτικές μελέτες με τις ινκρετινικές θεραπείες δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου παγκρεατίτιδας ή καρκίνου του παγκρέατος.<sup>47</sup> Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινκρετινικές θεραπείες έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στα επίπεδα της λιπάσης και της αμυλάσης με άγνωστη προς το παρόν κλινική σημασία.<sup>45,46</sup> Οι γλιταζόνες μπορούν θεωρητικά να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς αυτούς, αλλά καθώς δρουν μέσω της μείωσης της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη δεν αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή. Τέλος, οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου αποτελούν μια ακόμη θεραπευτική επιλογή, αλλά η απώλεια των 2–3 kg του σωματικού βάρους που προκαλούν προβληματίζει τους εν λόγω ασθενείς. Η ινσουλινοθεραπεία είναι η έσχατη επιλογή στη θεραπεία των ασθενών με παγκρεατική νόσο, με την προκαλούμενη από την ινσουλίνη αύξηση του σωματικού βάρους να

αποτελεί πλεονέκτημα,<sup>48</sup> με προσοχή πάντα όσον αφορά στην πρόκληση υπογλυκαιμίας.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αιτιολογία του παγκρεατογενούς διαβήτη εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, με την ανεπάρκεια στην έκκριση της ινσουλίνης να κατέχει πρωτεύοντα ρόλο. Δυστυχώς, δεν υπάρχει ακόμη γενικά αποδεκτή συμφωνία αναφορικά με τη θεραπεία των ασθενών με παγκρεατική νόσο, κυρίως εξ αιτίας έλλειψης κλινικών μελετών. Συνεπώς, θα πρέπει να υπάρξουν κλινικές μελέτες στο μέλλον που θα περιλαμβάνουν ασθενείς με παγκρεατογενή διαβήτη, έτσι ώστε να γίνουν καλύτερα κατανοητές οι παθογενετικές διαταραχές του παγκρεατογενούς διαβήτη, οι οποίες με τη σειρά τους θα συνδράμουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ασθενών.

## ABSTRACT

### Diabetes mellitus and pancreatic disease

A.K. PAPAZAFIROPOULOU, A. TRIKKALINOU, A. MELIDONIS

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(5):624–629

A growing body of evidence links pancreatic damage with impairment in glucose homeostasis. Recent epidemiological studies have shown a relationship between diabetes mellitus (DM) and the risk of pancreatic carcinoma or pancreatitis. The therapeutic approach to pancreaticogenic DM needs to take into account the individual characteristics of each patient and the properties of the available glucose-lowering drugs.

**Key words:** Diabetes mellitus, Glucose homeostasis, Pancreatic carcinoma, Pancreatitis

## Βιβλιογραφία

1. MEIER JJ, BUTLER PC. Insulin secretion. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*. 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005:961–973
2. LARSEN S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993, 40:153–162
3. LANKISCH PG, MANTHEY G, OTTO J, KOOP H, TALAULICAR M, WILLMS B ET AL. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 1982, 25:211–216
4. LANKISCH PG, BREUER N, BRUNS A, WEBER-DANY B, LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P. Natural history of acute pancreatitis: A long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009, 104:2797–2805
5. SCHRADER H, MENGE BA, SCHNEIDER S, BELYAEV O, TANNAPFEL A, UHL W ET AL. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009, 136:513–522
6. MEIER JJ, BREUER TG, BONADONNA RC, TANNAPFEL A, UHL W, SCHMIDT WE ET AL. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia* 2012, 55:1346–1354
7. SCHRADER H, MENGE BA, ZEIDLER C, RITTER PR, TANNAPFEL A, UHL W ET AL. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia* 2010, 53:1062–1069
8. LÖHR M, GOERTCHEN P, NIZZE H, GOULD NS, GOULDVE, OBERHOLZER M ET AL. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989, 414:179–185
9. LARSEN S, HILSTED J, TRONIER B, WORNING H. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987, 36:964–967

10. MENGE BA, SCHRADER H, BREUER TG, DABROWSKI Y, UHL W, SCHMIDT WE ET AL. Metabolic consequences of a 50% partial pancreatectomy in humans. *Diabetologia* 2009, 52:306–317
11. KNOP FK, VILSBØLL T, HØJBERG PV, LARSEN S, MADSBAD S, HOLST JJ ET AL. The insulinotropic effect of GIP is impaired in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes mellitus as compared to patients with chronic pancreatitis and normal glucose tolerance. *Regul Pept* 2007, 144:123–130
12. KNOP FK, VILSBØLL T, HØJBERG PV, LARSEN S, MADSBAD S, VØLUND A ET AL. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: Cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007, 56:1951–1959
13. MEIER JJ, NAUCK MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes* 2010, 59:1117–1125
14. EBERT R, CREUTZFELDT W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia* 1980, 19:198–204
15. LINDE J, NILSSON LH, BARANY FR. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1977, 12:369–373
16. RICKELS MR, BELLIN M, TOLEDO FG, ROBERTSON RP, ANDERSEN DK, CHARI ST ET AL. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013, 13:336–342
17. MIZUSHIMA T, OCHI K, ICHIMURA M, KIURA K, HARADA H, KOIDE N. Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19:1005–1009
18. RANSON JH, RIFKIND KM, ROSES DF, FINK SD, ENG K, SPENCER FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974, 139:69–81
19. DAS SL, SINGH PP, PHILLIPS AR, MURPHY R, WINDSOR JA, PETROV MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014, 63:818–831
20. CAMPBELL-THOMPSON M, DIXON LR, WASSERFALL C, MONROE M, McGUIGAN JM, SCHATZ D ET AL. Pancreatic adenocarcinoma patients with localised chronic severe pancreatitis show an increased number of single beta cells, without alterations in fractional insulin area. *Diabetologia* 2009, 52:262–270
21. SCHMIED BM, ULRICH AB, MATSUZAKI H, LI C, FRIESS H, BÖCHLER MW ET AL. Alteration of the Langerhans islets in pancreatic cancer patients. *Int J Pancreatol* 2000, 28:187–197
22. NOY A, BILEZIKIAN JP. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: Clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1223–1231
23. PANNALA R, LEIRNESS JB, BAMLET WR, BASU A, PETERSEN GM, CHARI ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008, 134:981–987
24. WANG F, GUPTA S, HOLLY EA. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15:1458–1463
25. HART PA, CHARI ST. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: Why the association matters? *Pancreas* 2013, 42:1207–1209
26. ROBERTSON RP, LANZ KJ, SUTHERLAND DE, KENDALL DM. Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Diabetes* 2001, 50:47–50
27. SEAQUIST ER, ROBERTSON RP. Effects of hemipancreatectomy on pancreatic alpha and beta cell function in healthy human donors. *J Clin Invest* 1992, 89:1761–1766
28. PESHAVARIA M, LARMIE BL, LAUSIER J, SATISH B, HABIBOVIC A, ROSKENS V ET AL. Regulation of pancreatic beta-cell regeneration in the normoglycemic 60% partial-pancreatectomy mouse. *Diabetes* 2006, 55:3289–3298
29. BONNER-WEIR S, BAXTER LA, SCHUPPIN GT, SMITH FE. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes* 1993, 42:1715–1720
30. MENGE BA, TANNAPFEL A, BELYAEV O, DRESCHER R, MÜLLER C, UHL W ET AL. Partial pancreatectomy in adult humans does not provoke beta-cell regeneration. *Diabetes* 2008, 57:142–149
31. KENDALL DM, SUTHERLAND DE, NAJARIAN JS, GOETZ FC, ROBERTSON RP. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med* 1990, 322:898–903
32. SCHRADER H, MENGE BA, BREUER TG, RITTER PR, UHL W, SCHMIDT WE ET AL. Impaired glucose-induced glucagon suppression after partial pancreatectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:2857–2863
33. WIDEROFF L, GRIDLEY G, MELLEMKJÆR L, CHOW WH, LINET M, KEEHN S ET AL. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:1360–1365
34. HUXLEY R, ANSARY-MOGHADDAM A, BERRINGTON DE GONZÁLEZ A, BARZI F, WOODWARD M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005, 92:2076–2083
35. BEN Q, XU M, NING X, LIU J, HONG S, HUANG W ET AL. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011, 47:1928–1937
36. LI D, TANG H, HASSAN MM, HOLLY EA, BRACCI PM, SILVERMAN DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011, 22:189–197
37. MAISONNEUVE P, LOWENFELS AB, BUENO-DE-MESQUITA HB, GHADIRIAN P, BAGHURST PA, ZATONSKI WA ET AL. Past medical history and pancreatic cancer risk: Results from a multicenter case-control study. *Ann Epidemiol* 2010, 20:92–98
38. LIN CC, CHIANG JH, LI CI, HSIEH TF, LIU CS, LIN WY ET AL. Independent and joint effect of type 2 diabetes and gastric and hepatobiliary diseases on risk of pancreatic cancer risk: 10-year follow-up of population-based cohort. *Br J Cancer* 2014, 111:2180–2186
39. SOLANKI NS, BARRETO SG, SACCONI GT. Acute pancreatitis due to diabetes: The role of hyperglycaemia and insulin resistance. *Pancreatology* 2012, 12:234–239
40. YANG L, HE Z, TANG X, LIU J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013, 25:225–231
41. URUSHIHARA H, TAKETSUNA M, LIU Y, ODA E, NAKAMURA M, NISHIUMA S ET AL. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: An observational study using a Japa-

- nese hospital database. *PLoS One* 2012, 7:e53224
42. BUTLER AE, JANSON J, BONNER-WEIR S, RITZEL R, RIZZA RA, BUTLER PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003, 52:102–110
43. MEIER JJ, BHUSHAN A, BUTLER AE, RIZZA RA, BUTLER PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: Indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005, 48:2221–2228
44. STEINBERG WM, NAUCK MA, ZINMAN B, DANIELS GH, BERGENSTAL RM, MANN JF ET AL. LEADER 3 – lipase and amylase activity in subjects with type 2 diabetes: Baseline data from over 9000 subjects in the LEADER Trial. *Pancreas* 2014, 43:1223–1231
45. MEIER JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8:728–742
46. NAUCK MA, MEIER JJ. Pancreatitis and incretin-based drugs: Clarity or confusion? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, 2:92–93
47. MEIER JJ, NAUCK MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014, 57:1320–1324
48. ODE KL, MORAN A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013, 1:52–58

*Corresponding author:*

A.K. Papazafiropoulou, Zanni & 1 Afentouli street, GR-185 36 Pireus, Greece  
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

.....