

# Choroby trzustki a zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Agnieszka B. Niebisz, Mariusz Jasik, Waldemar Karnafel

z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii AM w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel

## Streszczenie:

Choroby trzustki predysponują do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Opracowanie traktuje o fizjologii trzustki oraz patogenezy przestankach co do rozpoznania cukrzycy wtórnej do chorób tego narządu.

Słowa kluczowe: zaburzenia gospodarki węglowodanowej, cukrzyca wtórna, czynność wewnątrzwydzielnicza trzustki.

## Summary:

Pancreas diseases predisposes to carbohydrates metabolism disorders. In this article pancreas physiology and etiopathogenesis of pancreatogenic diabetes were presented.

Key words: carbohydrates metabolism disorders, secondary diabetes, endocrine pancreas function.

## Rys historyczny

Badania histologiczne nad funkcją wewnątrzwydzielniczą trzustki zaczęto prowadzić w momencie stwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy funkcją tego narządu a występowaniem objawów cukrzycy. Pierwszy okres badań rozpoczął się na przełomie XIX i XX wieku, kiedy w 1883 roku P. Langerhans opisał istnienie wysp trzustkowych, co zaowocowało w 1921 roku wyizolowaniem komórek wydzielających insulinę przez F. G. Bantinga oraz Ch. H. Besta. W latach 1940–1950 stwierdzono istnienie innych substancji biorących udział w gospodarce węglowodanowej o działaniu diabetogennym, takich jak hormon wzrostu czy glikokortykosteroidy. W kolejnych stadiach badań opracowywano metody izolacji komórek trzustkowych. Etap trzeci tzw. „ilościowy” zaowocował za sprawą Fernera opracowaniem metody srebrzenia oraz badaniami Gomoriego, który stosował dwie różne metody barwienia i stale modyfikował swoje starsze techniki. Okres czwarty, obecny, traktuje o cytofizjologii i histofizjologii komórek wysp trzustkowych. Obecnie stosuje się immunofluorescencyjną metodę lokalizacji i identyfikacji, technikę auto-skanerową i izotopową oraz badania mikroskopem elektronowym, a postęp w tej dziedzinie medycyny miał miejsce między innymi dzięki takim badaczom jak: W. Gepts, J. Williamson i L. Orcieg. Dzięki wieloletnim pracom w dzisiejszych czasach jesteśmy w stanie izolować różnego typu substancje biorące udział w patofizjologii zaburzeń gospodarki węglowodanowej (1).

## Fizjologia funkcji wewnątrzwydzielniczej trzustki

Trzustka zdrowej dorosłej osoby waży średnio 100 g, wyspy trzustkowe najgęściej rozmieszczone w trzonie stanowią z tego około 1–3% w liczbie 1–3 milionów. Narząd ten podlega

stałym i precyzyjnym wpływom substancji odżywczych, a każda wyspa trzustkowa faktycznie jako odrębny narząd wytwarza i uwalnia insulinę w odpowiedniej ilości i czasie. Układ współdziałających ze sobą komórek wysp trzustkowych podlegających stałej regulacji hormonalnej, nerwowej oraz bodźców substratowych jest nazywany regulatorem homeostazy metabolicznej. Możliwość uzyskania surowic zawierających specyficzne przeciwciała przeciwko insulinie, glukagonowi, somatostatynie i polipeptydowi trzustkowemu ułatwiła lokalizację i ocenę ilości komórek wydzielających te substancje. W obrębie wyspy trzustkowej istnieje pięć sprecyzowanych grup komórek oraz inne o nieokreślonej dotychczas roli. Komórki  $\beta$  wydzielają najbardziej istotny dla gospodarki węglowodanowej hormon – insulinę, a każda wyspa trzustkowa zawiera około 1–5 tysięcy komórek  $\beta$ , co stanowi około 80% jej masy. Każda komórka  $\beta$  ma bezpośredni kontakt z naczyniem włosniczkowym oraz podlega bezpośrednim wpływom układu współczulnego i przywspółczulnego. Jej główne cechy to: przynależność do układu APUD (dekarboksylacja aminokwasów do amin biogennych), zmienny potencjał elektryczny, wolna replikacja, posiadanie receptora dla glukozy, aminokwasów, niektórych kwasów tłuszczowych oraz dla toksyny tężca, wybiórcza wrażliwość na toksyny i wirusy (tabela 1). Komórka  $\beta$  zawiera ziarnistości niedojrzałe zawierające proinsulinę oraz dojrzałe z insuliną, która może być magazynowana dzięki formie skryzalizowanej, do krążenia wydzielane są: insulina, peptyd C oraz proinsulina. Komórki A wydzielające glukagon stanowią około 15% wyspy trzustkowej, ułożone są na obwodzie środka wyspy utworzonego przez komórki  $\beta$ , przez co są również w bezpośrednim kontakcie z włosniczkami, podlegają regulacji układu autonomicznego. Należy również wspomnieć, że polipeptydy podobne do glukagonu są wydzielane przez wyspecjalizowane komórki endokrynne błony śluzowej żołądka i jelita czczego, jednak gluka-

Tabela 1. Charakterystyka funkcji fizjologicznej komórki  $\beta$  wysp trzustkowych Langerhansa.

Udział w układzie APUD (dekarboksylacja aminokwasów do amin biogennych)
Zmienny potencjał elektryczny (jak neurocyt)
Wolna replikacja
Zawiera glukozy-6-fosfatazę i glukokinazę (jak hepatocyt)
Unierwienie adrenergiczne, acetylocholinergiczne, dopaminergiczne, wrażliwość na endogenne opiaty
Reakcja na hormony: aminy katecholowe, glukagon, somatostatynę, hormon wzrostu, prostaglandyny, hormony żołądkowo-jelitowe, insulinę i peptyd C (sprzężenie zwrotne ujemne)
Receptory dla substratów: glukozy, aminokwasów, niektórych kwasów tłuszczowych
Receptor dla toksyny tężca
Wrażliwość na toksyny i wirusy, między innymi: alloksan, streptozotocyna, pestycydy

gon jelitowy można odróżnić od trzustkowego dzięki specyficznym przeciwciałom. Komórki D wytwarzające i wydzielające somatostatynę stanowią około 5% masy wyspy trzustkowej i podobnie jak komórki A są położone na obwodzie. Ich nieprzenikanie do krążenia ogólnego oraz okres półtrwania trwający 1 minutę warunkują działanie jedynie miejscowe, modulujące wydzielanie komórek A i  $\beta$ , utrudniając ich pobudzenie i zmniejszając wydzielanie insuliny i glukagonu. Somatostatyna hamuje również wydzielanie gastryny, sekretyny i VIP, ponadto jej duże stężenie jest stwierdzane w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie została wyizolowana po raz pierwszy jako czynnik hamujący sekrecję hormonu wzrostu. Komórki D-1 strukturalnie przypominają komórki PP, jak dotąd nie udało się wyodrębnić peptydu przez nie wydzielanego. Komórki PP, również nieliczne, wydzielają polipeptyd trzustkowy PP, którego działanie fizjologiczne nie zostało dotychczas całkowicie poznane i polega przede wszystkim na pobudzeniu wydzielania somatostatyny, hamowaniu sekrecji insuliny oraz soku trzustkowego. Jak już wspomniano komórki A,  $\beta$  oraz D pozostają w ścisłej interakcji czynnościowej. Znajomość podstawowych funkcji komórek wysp trzustkowych ułatwia zrozumienie zmian metabolicznych wynikających z uszkodzenia (tabela 2). Należy również wspomnieć, że uszkodzenie miąższu trzustki wiąże się z uszkodzeniem wysp trzustkowych i w konsekwencji z zaburzeniem funkcji endokrynnej, a powstałe w ten sposób zaburzenia gospodarki węglowodanowej zwane są wówczas wtórnymi do chorób trzustki (1, 2).

Tabela 2. Charakterystyka głównych grup polipeptydów wysp trzustkowych Langerhansa.

Komórka	Polipeptyd	Działanie
A	Insulina	Hipoglikemizujące
	Glukagon	Hiperglikemizujące
D	Somatostatyna	Miejscowo hamujące na kom. A i $\beta$
D-1	Niezidentyfikowany	Nieznane
PP	Polipeptyd trzustkowy	Najprawdopodobniej: - wzrost sekrecji somatostatyny - hamowanie wydzielania soku trzustkowego

Tabela 3. Klasyfikacja cukrzycy.

Typ	Krótką charakterystyka
Cukrzyca typu 1	Zniszczenie komórek $\beta$ prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny
Cukrzyca typu 2	Insulinooporność z względnym niedoborem insuliny, postępująca dysfunkcja kom. $\beta$ w trakcie trwania choroby
Inne specyficzne typy cukrzycy	Zaburzenia wtórne do: defektów genetycznych, chorób trzustki, endokrynopatii, farmakoterapii, infekcji
Cukrzyca ciążowa	Zaburzenia gospodarki węglowodanowej po raz pierwszy rozpoznane w ciąży

## Cukrzyca wtórna

Cukrzyca wtórna zaliczana według obowiązującej klasyfikacji do innych specyficznych typów cukrzycy (tabela 3) stanowi dużą heterogenną grupę zaburzeń gospodarki węglowodanowej, których przyczyna w pewnym stopniu jest nam znana. Upośledzenie funkcji komórek  $\beta$  wynikające z uszkodzenia pojedynczego genu prowadzi do wystąpienia cukrzycy przed 25. rokiem życia zwanej cukrzycą typu 2 u ludzi młodych (MODY, *maturity onset diabetes of the young*). Istnieją również genetyczne zaburzenia działania insuliny, gdzie z powodu uszkodzenia receptora dla insuliny obserwuje się nie tylko łagodną hiperglikemię, ale również cukrzycę o niewyrównanym przebiegu. Szereg endokrynopatii w zakresie hormonów o działaniu antagonistycznym do insuliny, takich jak: glukagon, hormon wzrostu, kortyzol czy adrenalina może powodować cukrzycę, jednak w tej grupie często hiperglikemia ustępuje po wyleczeniu choroby podstawowej i wyrównaniu zaburzeń hormonalnych. Na uwagę zasługują hiperglikemie polekowe, jako również potencjalnie odwracalna przyczyna cukrzycy. Tego typu zaburzenia metabolizmu można spodziewać się po zastosowaniu glikokortykosteroidów, hormonów tarczycy, tiazydów, antagonistów receptora  $\alpha$ -adrenergicznego,

Tabela 4. Najczęstsze przyczyny innych specyficznych typów cukrzycy (cukrzycy wtórnej).

Defekty genetyczne funkcji komórek $\beta$
- MODY ( <i>maturity onset diabetes of the young</i> )
Genetyczne defekty działania insuliny
Endokrynopatie:
- <i>glucagonoma</i>
- akromegalia
- zespół Cushinga
- <i>pheochromocytoma</i>
Cukrzyca polekowa:
- glikokortykosteroidy
- hormony tarczycy
- tiazidy
- antagoniści receptora $\alpha$ -adrenergicznego
- pentamidyna
- diazoksyd
- $\alpha$ -interferon.
Choroby miąższu trzustki:
- przewlekłe zapalenie trzustki
- ostre zapalenie trzustki
- rak trzustki
- infekcje
- pankreatektomia
- mukowiscydoza
- hemochromatoza

pentamidyny, diazoksydu czy  $\alpha$ -interferonu. Właściwym tematem tego opracowania jest w zasadzie największa grupa cukrzycy wtórnej obserwowana w chorobach mięszu trzustki. Praktycznie każdy proces uszkodzający większą część tego narządu może prowadzić do wystąpienia cukrzycy, najczęściej są to: przewlekłe zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz rak trzustki i te stany zostaną bardziej szczegółowo omówione. Rzadsze przyczyny „cukrzycy trzustkowej” to infekcje, stan po pankreatektomii, mukowiscydoza czy hemochromatoza (tabela 4) (3).

### Przewlekłe zapalenie trzustki

Jak już wspomniano powyżej, w chorobach trzustki uszkodzona zostaje zazwyczaj jej funkcja zarówno egzokrynną jak i endokrynną, a przewlekłe zapalenie trzustki jest najczęstszą przyczyną cukrzycy wtórnej. Na częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu tej patologii ma wpływ wiele czynników takich jak: skłonność genetyczna, grupa etniczna, choroby współistniejące, domniemana przyczyna PZT oraz klasyfikacja morfologiczna (4, 5). Patogeneza stanów hiperglikemii w PZT najczęściej wynika z bezwzględnego niedoboru insuliny, istnieją jednak nieliczne doniesienia naukowe traktujące o istnieniu insulinooporności tkanek obwodowych. Uszkodzone komórki  $\beta$  trzustki wydzielają mniej insuliny, nawet wśród pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej można zaobserwować upośledzoną rezerwę insulinową, zarówno na czczo jak i po posiłku. Niedocenianą, choć ważną, rolę odgrywa stymulacja wydzielania insuliny przez jelitowe hormony inkretynowe, takie jak: glukozozależny polipeptyd insulintropowy (GIP) oraz peptyd glukagonopodobny – 1 (GLP-1), co stanowi kolejny dowód na ścisły związek między funkcją zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą trzustki, gdzie upośledzone wydzielanie enzymów trawiących zmniejsza stymulację sekrecji insuliny (6, 7). Komórki A wysp trzustki wydzielające glukagon są mniej wrażliwe na uszkodzenie, a zaburzenie wydzielania tego hormonu występuje w zaawansowanym stadium uszkodzenia narządu. W nielicznych przypadkach powyższe komórki mogą ulegać hiperplazji z jednoczesnym upośledzeniem wydzielania glukagonu, co może objawiać się okresami hipoglikemii. Należy również zauważyć, że zarówno hiper- jak i hipoglikemie są równie niebezpieczne w aspekcie występowania w późniejszym czasie powikłań odległych cukrzycy (7). W piśmiennictwie opisuje się, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u ponad połowy pacjentów chorych na przewlekłe zapalenie trzustki (8). Zmniejszenie wydzielania insuliny jest ściśle związane ze zmianami morfologicznymi w mięszu trzustki, zaburzenia gospodarki węglowodanowej skorelowane przykładowo ze zwapnieniami mięszowymi są opisywane nawet u 90% pacjentów (7, 8, 9). Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki jest nadużywanie alkoholu, objawy choroby występują po kilkunastu latach spożycia alkoholu w średniej dawce dobowej 100–150 g (w przeliczeniu na czysty etanol) oraz w tej grupie pacjentów stwierdza się największy odsetek cukrzycy wtórnej do patologii trzustki. Wśród chorych, u których przyczyna tego przewlekłego schorzenia jest inna występowanie zaburzeń gospodar-

ki węglowodanowej jest rzadsze, a jeżeli zaburzenia te występują, to najczęściej w postaci cukrzycy typu 2 lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (7, 10, 11).

### Ostre zapalenie trzustki

W przebiegu ostrego zapalenia trzustki (OZT) zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą wynikać z nieprawidłowej sekrecji insuliny, wzrostu hormonów o działaniu antagonicznym do insuliny bądź z różnego stopnia insulinooporności (12, 13). W piśmiennictwie opisywana jest różna częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej patologii trzustki. Zależy to od takich czynników jak etiologia czy przebieg, a stany hiperglikemii najczęstsze są po martwiczym, martwiczko-krwotocznym czy poalkoholowym OZT. Istnieją doniesienia naukowe, że najmniejsze znaczenie co do wystąpienia cukrzycy ma liczba epizodów ostrego zapalenia trzustki (14). Przyjmuje się, że w przebiegu OZT, nawet u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zaburzone jest wydzielanie insuliny, udowodnione w wielu badaniach i opisywane nawet u ponad 70% pacjentów. Charakteryzuje się ono niższym poziomem insuliny zarówno na czczo jak i po obciążeniu 75 g glukozy, a nasilenie nieprawidłowości jest ściśle skorelowane z ciężkością zapalenia trzustki. Z tego faktu wynika, że osoby, które przebyły ostre zapalenie trzustki, są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości i wymagają regularnej kontroli poziomu glikemii w surowicy (14, 15). Sytuacja odwrotna, czyli wzrost stężenia insuliny połączony często z wysokim poziomem glukagonu w ostrym okresie choroby, jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkiego, martwiczego ostrego zapalenia trzustki, co jest jeszcze jednym dowodem na ścisły związek pomiędzy funkcją egzokrynną a endokrynną (16). Hiperglikemia występująca tylko w ostrym okresie zapalenia trzustki jest negatywnym czynnikiem prognostycznym co do skuteczności leczenia choroby i wymaga weryfikacji występowania faktycznych zaburzeń gospodarki węglowodanowej po wyleczeniu (14). Jawna cukrzyca po przebyciu OZT charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, rzadko występuje kwasica ketonowa czy inne ostre powikłania, chorzy w niewielkim odsetku wymagają leczenia insuliną (6, 14, 15, 16).

### Rak trzustki

W początkowym stadium zaawansowania rak trzustki przebiega najczęściej bezobjawowo, przez co zazwyczaj jest rozpoznawany w okresie uogólnienia choroby. Objawy kliniczne raka trzustki to: nudności, wymioty, bóle brzucha, gorączka lub stany podgorączkowe, żółtaczką, krwawienia z przewodu pokarmowego z wtórną niedokrwistością, nawracające zapalenia trzustki, cukrzyca oraz zakrzepica wędrująca żył powierzchniowych (zespół Trousseau) (17). Niedocenioną rolę wśród objawów nowotworu posiada cukrzyca współistniejąca z rakiem trzustki, która może być również jego pierwszym objawem, a bardzo często choroby rozpoznawane jednocześnie (18). W dotychczasowych doniesieniach naukowych opisano kilka prawdopodobnych przyczyn powstawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu tej patologii

trzustki, jednak dokładna etiopatogeneza nie została całkowicie poznana. U części pacjentów poziomy proinsuliny oraz peptydu C są niskie w konsekwencji zastępowania prawidłowego mięszu trzustki przez komórki nowotworowe guza, przez co bezwzględny niedobór insuliny warunkuje postępowanie terapeutyczne. Obserwowano również wysokie poziomy proinsuliny oraz peptydu C w stanie hiperglikemii, za co odpowiada najprawdopodobniej zjawisko insulinooporności. Cechą charakterystyczną dla raka trzustki są wysokie poziomy proinsuliny oraz niskie stężenia peptydu C, gdzie za cukrzycę odpowiedzialne są zaburzenia konwersji proinsuliny do insuliny. Stwierdzenie tego zjawiska oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej o nietypowym przebiegu kwalifikują pacjentów do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia raka trzustki w przyszłości. Prawdopodobną przyczyną cukrzycy wtórnej do raka trzustki mogą być również niezidentyfikowane dotychczas substancje diabetogenne produkowane przez komórki guza, które mogłyby stać się w przyszłości markerami nowotworowymi ułatwiającymi wykrywanie i monitorowanie leczenia raka trzustki. Z nieznanych przyczyn cukrzyca w przebiegu raka trzustki wymaga szybkiego rozpoczęcia insulinoterapii oraz charakteryzuje się wczesną wtórną opornością na leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, a w niektórych przypadkach zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą ulegać remisji. Szczególne znaczenie ułatwiające właściwe rozpoznanie posiada koincydencja nietypowych stanów hiperglikemicznych z utratą masy ciała oraz z zaburzeniami dyspeptycznymi (18, 19, 20).

## Podsumowanie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w chorobach trzustki mają różny przebieg, a poznanie ich etiopatogenezy warunkuje właściwe leczenie. Odpowiednia edukacja oraz postępowanie terapeutyczne mogą spowolnić progresję przewlekłego zapalenia trzustki i zmniejszyć odsetek cukrzycy wtórnej do tego schorzenia. Różnego typu stany hiperglikemiczne w ostrym zapaleniu trzustki mogą stać się czynnikiem prognostycznym, ale również zapowiedzią wystąpienia jawnej cukrzycy w przyszłości. Szczególne znaczenie ma nietypowy przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych z rakiem trzustki, gdyż jak dotąd nie znaleziono wczesnego objawu choroby pozwalającego na rozpoznanie tego nowo-

tworu w momencie dobrego rokowania co do wyleczenia. Podsumowując powyższe opracowanie należy wspomnieć, że w przypadku rozpoznania cukrzycy de novo powinniśmy badać trzustkę, celem wykluczenia patologii tego narządu i ewentualnej „cukrzycy trzustkowej”.

## Piśmiennictwo:

1. Pod red. Tatoń J., Czech A., Diabetologia, PZWL 2001, tom 1; 80-89.
2. Czyżyk A., Patofizjologia i klinika cukrzycy, PZWL 1987, 211-227.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetes Care* 2005, tom 2, suplement A.
4. Geller L.I., Bulgakova O.S., Pashko M.M.: Symptomatic diabetes mellitus in patients with chronic recurrent pancreatitis, *Klin Med.* 1989, 67(8), 83-8.
5. Burge M.R., Gabaldon-Bates J.: The role of ethnicity in post-pancreatitis diabetes mellitus, *Diabetes Technol Ther* 2003, 5(2), 183-188.
6. Zalewski L.: Odległe następstwa ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki w zakresie wydzielania insuliny, peptydu C oraz tolerancji węglowodanów – Praca doktorska Warszawa 1995.
7. Gąsiorowska A., Czupryniak L., Loba J. i wsp.: Zaburzenia funkcji endokrynej trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia tego narządu, *Diabetologia Polska*, 2003, 10(1), 172-178.
8. Perusicova J.: Glucose tolerance and secretion of insulin in chronic pancreatitis, *Acta Univ Carol Med. Monogr* 1989, 131, 1-92.
9. Geller L.I., Pashko M.M., Obukhova G.G.: Exocrine and endocrine pancreatic isorders in chronic pancreatitis, *Sov Med.* 1989, (8), 4-7.
10. Apte M.V., Wilson J.S.: Alcohol-induced pancreatic injury, *Best Pract. Res Clin Gastroenterol* 2003, 17 (4), 593-612.
11. Niebisz A., Pladzyk K., Jasik M., Karnafel W., Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a przewlekłe zapalenie trzustki, *Diabetologia Praktyczna* 2005, tom 6, nr 1, 15-20.
12. Diaz-Rubio J.L., Torre-Delgadillo A., Robles-Diaz G.: Diabetes mellitus in acute pancreatitis, *Rev Gastroenterol Mex* 2002, 67(4), 278-284.
13. Olszewski S., Kinalska I., Długosz J. i wsp.: The glucose tolerance, insulin response and pancreatic exocrine function in patients after acute pancreatitis, *Endokrinologia* 1978, 71(2), 183-186.
14. Gąsiorowska A., Mokrowiecka A., Drzewoski J. i wsp.: Zaburzenia funkcji wewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów po przebyciu ostrego zapalenia tego narządu, *Diabetologia Polska*, 2003, 10(1), 165-171.
15. Niebisz A., Pladzyk K., Jasik M., Karnafel W., Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a ostre zapalenie trzustki, *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2005, tom 5, nr 2, 116-120.
16. Sheverdin I.U.P.: Pancreatic endocrine function in patients with acute pancreatitis, *Khirurgiia* 1992, (1), 62-64.
17. Kordek R., Jassem J., Krzakowski M. i wsp.: Onkologia, Medical Press Gdańsk 2003, 162-3.
18. Niebisz A., Pladzyk K., Jasik M., Karnafel W., Rak trzustki a cukrzyca, *Diabetologia Polska* 2005, vol 12, nr 2, 267-70.
19. Permert J., Ihse I., Jorfeld L. i wsp.: Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism, *Eur J Surg* 1993, 159(2), 101-107.
20. Balkau B., Barrett-Connor E., Eschwege E., Richard J.L., Claude J.R., Ducimetiere P.: Diabetes and pancreatic carcinoma, *Diabetes Metabolism* 1993, 19(5), 458-462.