

Mariusz Dąbrowski

Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego; Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med” w Rzeszowie

Rak trzustki u chorego na cukrzycę typu 2 leczonego trzema lekami doustnymi, w tym inhibitorem dipeptydylopeptydazy IV

Pancreatic cancer in type 2 diabetic patient treated with 3 oral agents including dipeptidyl-peptidase-IV inhibitor

STRESZCZENIE

U chorych na cukrzycę typu 2 występuje podwyższone ryzyko raka trzustki w porównaniu z pozostałą populacją. W ostatnim czasie pojawiły się też podejrzenia podwyższonego ryzyka zapalenia i raka trzustki u pacjentów leczonych lekami osi inkretynowej. Wczesne stadia choroby zwykle przebiegają bezobjawowo, stąd 80–85% przypadków raka trzustki jest rozpoznawanych w zaawansowanym stadium. Bezobjawowa żółtaczka, bóle w górnej części brzucha i bóle pleców, zespół złego wchłaniania, wyniszczenie, depresja i zakrzepica żylna są najczęstszymi klinicznymi objawami tej choroby.

W niniejszej pracy zaprezentowano opis przypadku 68-letniego mężczyzny z niewielką nadwagą i długoletnim wywiadem w kierunku cukrzycy typu 2. Pacjent był leczony pochodnymi sulfonilomocznika, metforminą i inhibitorem dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV). Kontrola metaboliczna cukrzycy utrzymywała się w rekomendowanym zakresie ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$). W czasie jednej z kolejnych, planowych wizyt odnotowano istotny, 5-kilogramowy spadek masy ciała. Pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości,

jednak wykonane badania diagnostyczne pozwoliły na ustalenie rozpoznania raka trzustki.

Przypadek ten wskazuje na potrzebę zachowania czujności i przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki w przypadku nieoczekiwanego i nieintencjonalnego spadku masy ciała u chorego na cukrzycę. Nawet bezobjawowy, może on być symptomem procesu nowotworowego toczącego się w obrębie jamy brzusznej, ze szczególnym uwzględnieniem raka trzustki. (Diabet. Klin. 2012; 1, 1: 12–16)

Słowa kluczowe: rak trzustki, cukrzyca typu 2, oś inkretynowa, glukagonopodobny peptyd-1, inhibitory DPP-IV

ABSTRACT

Risk of pancreatic cancer is elevated in subjects with type 2 diabetes. Recently also concerns regarding increased risk of pancreatitis and pancreatic cancer in patients receiving incretin-based therapy has been arisen. Early stages of the disease are usually asymptomatic. Hence, 80–85% of pancreatic cancer cases are diagnosed in an advanced stage. Painless jaundice, upper abdomen or back pain, malabsorption, cachexia, depression and thromboembolism are most common clinical features of the pancreatic cancer. In this report a case of a 68 years old, slightly overweighted male subject with a long standing type 2 diabetes is described. Patient was treated with sulfonylurea, metformin and DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) inhibitor, and good metabolic control of

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Dąbrowski
NZOZ „Beta-Med”;

Plac Wolności 17, 35-073 Rzeszów

Tel.: (17) 859 15 60, 604 211 824 (kom.)

Faks: (17) 859 15 61;

e-mail: madab@esculap.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 1, 12–16

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 08.02.2012 Przyjęto do druku: 20.02.2012

diabetes ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$) was maintained. During one of the planned, consecutive visits, a significant, non-intentional 5 kg weight loss within the preceding 4 months was noted. Patient was asymptomatic. However, after the diagnostic procedures, the diagnosis of pancreatic cancer was established.

This case indicate the need for awareness and for thorough diagnostics of every unexpected, non-intentional weight loss in diabetic patient. Even asymptomatic, it may be a sign of neoplastic process in the abdomen cavity, with a special attention to pancreatic carcinoma. (Diabet. Klin. 2012; 1, 1: 12–16)

Key words: pancreatic cancer; type 2 diabetes; incretin axis; glucagon-like peptide-1; DPP-IV inhibitors

Opis przypadku

W lutym 2011 roku 68-letni pacjent, leczony od 18 lat z powodu cukrzycy typu 2, zgłosił się na kolejną, planową wizytę w poradni diabetologicznej. Od 18 miesięcy stosował gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu (Diaprel MR[®], Anpharm SA) w dawce 90 mg/d., metforminę (Glucophage[®], Merck) 2000 mg/d. oraz wildagliptynę (Galvus[®], Novartis) 50 mg/d. (mimo braku formalnej rejestracji do użycia w terapii trójkowej, pacjent poprosił o ten lek zamiast sitagliptyny, ze względu na jego niższą cenę). Wcześniej był leczony maksymalną dawką gliklazynu MR (120 mg/d.) i metforminy (3000 mg/d.) oraz akarbozą (Glucobay[®], Bayer) 150 mg/d. Ze względu na hipoglikemię w godzinach dopołudniowych oraz nasilone dolegliwości żołądkowo-jelitowe przed 18 miesiącami zmniejszono dawkę gliklazynu MR i metforminy, a także zastąpiono akarbozę wildagliptyną. Dodatkowo od około 6 lat pacjent leczony był z powodu nadciśnienia i hiperurykemii. Stosował lek złożony peryndopryl + indapamid (Noliprel[®], Servier) 2,5/0,625 mg/d., bisoprolol (Concor COR[®], Merck) 5 mg/d., allopurinol (Milurit[®], EGIS) 150 mg/d, a także simwastatynę (Zocor[®], MSD) 20 mg/d. i kwas acetylosalicylowy (Acard[®], WZF Polfa SA) 75 mg/d. Był też leczony urologicznie z powodu łagodnego przerostu gruczołu krokowego i stosował finasteryd (Finaster[®], LEK-AM) 5 mg/d. oraz doksazosynę o przedłużonym uwalnianiu (Cardura XL[®], Pfizer) 4 mg/d.

Badanie podmiotowe

Pacjent w dniu wizyty nie zgłaszał żadnych dolegliwości. Dostarczył wynik badania okulistycznego sprzed 3 dni, w którym nie stwierdzono obecności retinopatii cukrzycowej. Glikemia w samokon-

troli była bardzo dobra, ostatni profil dobowy glikemii dzień przed wizytą — na czczo: 123 mg/dl; po śniadaniu: 113 mg/dl; przed obiadem: 102 mg/dl, po obiedzie: 142 mg/dl, przed kolacją 121 mg/dl i po kolacji 109 mg/dl. Chory nie zaobserwował hipoglikemii od ostatniej wizyty (październik 2010 r.), natomiast zauważył ubytek masy ciała o 5 kg, mimo braku zmian w dotychczas stosowanej diecie.

Badanie przedmiotowe

Masa ciała — 73,0 kg; wzrost — 174 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 24,1 kg/m² (w czasie poprzedniej wizyty mc. wynosiła 78,0 kg, a BMI — 25,8 kg/m²), ciśnienie tętnicze — 107/70 mm Hg. Przedmiotowo: pacjent był przytomny, stan odżywienia — prawidłowy, czynność serca — miarowa, tony czyste, głośnie, o prawidłowej akcentacji; nad polami płucnymi wypuk jawny, szmer oddechowy pęcherzykowy, fizjologiczny. Brzuch wysklepiony w poziomie klatki piersiowej, miękki, bez oporów patologicznych, wątroba niepowiększona, śledziona niebadalna. Obrzęki obwodowe nieobecne; tętno na tętnicach piszczelowych tylnych i tętnicach grzbietowych obu stóp obecne, dobrze napięte. Czucie dotyku, wibracji i temperatury w normie.

Glikemia w gabinecie — 94 mg/dl (ok. 2 h po śniadaniu). W wykonanym w gabinecie badaniu lipidogramu (CardioChek[®] PA, Polymer Technology Systems, Inc., Indianapolis, IN, USA) stwierdzono: stężenie cholesterolu całkowitego — 121 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 40 mg/dl, triglicerydów — 89 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 64 mg/dl. Wartość HbA_{1c} zmierzona w czasie poprzedniej wizyty wynosiła 6,4% (DCA 2000+[®], Bayer Corporation, Elkhart, IN, USA).

Po przeprowadzeniu powyższych badań i wyjaśnieniu pacjentowi potrzeby dalszej diagnostyki szybkiej utraty masy ciała pobrano krew w celu zbadania markerów nowotworowych: Ca 15-3, Ca 19-9 i CEA. Pacjent otrzymał też skierowanie na badanie USG jamy brzusznej.

Wyniki badań

W otrzymanych z laboratorium wynikach markerów nowotworowych nie stwierdzono odchylenia od normy: CEA — 1,64 ng/ml (norma < 3,8 ng/ml); Ca 19-9 — 11,91 j./ml (norma < 27 j./ml), Ca 15-3 — 19,73 j./ml (norma < 30 j./ml).

USG jamy brzusznej

Wątroba — prawidłowej wielkości, struktura miąższu wątroby jednorodna, echogeniczność pra-

widłowa. **Pęcherzyk żółciowy** — prawidłowej wielkości, grubość ścian pęcherzyka żółciowego prawidłowa, w świetle pęcherzyka żółciowego obecny jest pojedynczy złóg średnicy ok. 10 mm. **Przewód żółciowy wspólny** — nieposzerzony, bez złogów. Drogi żółciowe wewnątrztrętrowe nieposzerzone. **Układ wrotny** — w normie. **Trzustka** — w polu głowy trzustki obecna jest struktura tkankowa o obniżonej echogeniczności o wymiarach 37 × 32 mm — przewód trzustkowy od poziomu tej struktury jest poszerzony do 8 mm i widoczny w trzonie oraz ogonie trzustki — miąższ wokół przewodu skąpy, o cechach przewlekłego zapalenia trzustki. Wstępnie strukturę opisywaną w głowie trzustki należy traktować jako podejrzenie Tu. **Śledziona** — wielkość narządu prawidłowa, echogeniczność prawidłowa, struktura jednorodna. **Nerki** — położone prawidłowo, wielkość nerek w normie, grubość warstwy miąższowej i jej echogeniczność w normie. Układy kielichowo-miedniczkowe bez cech zastój i bez złogów. **Aorta** — duże naczynia i przestrzeń zaotrzewnowa prawidłowe. **Wnioski: Cholelithiasis. Niezbędne badanie TK trzustki.**

Po konsultacji w poradni gastroenterologicznej pacjent otrzymał skierowanie na badanie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej.

Badanie TK jamy brzusznej z kontrastem doustnie, wielofazowe

Badanie wykonano w akwizycji spiralnej, warstwami 1 mm, w fazie natywnej, tętnicznej, wrotnej i miąższowej.

Wątroba niepowiększona, prawidłowej gęstości, bez zmian ogniskowych. **Pęcherzyk żółciowy** prawidłowej wielkości, cienkościenny, z uwapnionym złogiem 6 × 4 mm. **Drogi żółciowe** nieposzerzone. **Śledziona** wielkości i struktury prawidłowej. W górnej części głowy i trzonie **trzustki** owalna, słabo wzmacniająca się, nieco niejednorodna zmiana guzowata, wielkości 33 × 23 × 35 mm, powodująca poszerzenie obwodowej części przewodu Wirsunga do maks. 8 mm. Tuż powyżej tej zmiany ognisko guzkowe wielkości 13 mm podejrzanego o powiększony węzeł chłonny. W ogonie trzustki drobna (4 × 3 mm) torbielka. Innych zmian ogniskowych w miąższu trzustki się nie stwierdza. **Nadnercza** bez cech patologii. **Nerki** lokalizacji i wielkości typowej. W biegunie górnym nerki lewej, w części grzbietowo-przyśrodkowej, patologiczne ognisko 23 × 21 mm, niejednorodne, głównie hiperdensyjne w fazie natywnej, z drobnymi obwodowymi zwapnieniami, bez ewidentnego wzmocnienia kontrastowego — złożona torbiel? Powiększona krwawieniem torbiel? Sła-

bo unaczyniony guz? Drobna (12 mm) torbiel koro-wa nerki prawej położona grzbietowo. Innych zmian ogniskowych w nerkach nie stwierdza się. W kielichu górnym nerki prawej złóg wielkości 3 mm, nerka lewa bez obecności złogów. Obie nerki bez cech zastój mocz, prawidłowo wydzielają. UKM-y o prawidłowej morfologii. Moczowody o prawidłowym świetle i przebiegu. Zmiany miażdżycowe **aorty** i **tętnic biodrowych** bez istotnych zwężeń. **Węzły chłonne** okołoaortalne niepowiększone. **Struktury jelitowe**, w tym **żołądek**, bez uchwytnych zmian w TK. Wielopoziomowe nasilone zmiany zwyrodnieniowe **kręgosłupa**. Części kostne bez zmian destrukcyjnych. Dolne części **płuc** objęte badaniem bez zmian.

Dalszy przebieg leczenia

Pacjent po konsultacji w Poradni Chirurgii Onkologicznej przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Rzeszowie został skierowany na Oddział Chirurgii Przewodu Pokarmowego S.P. Centralnego Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, gdzie w maju 2011 roku wykonano zabieg operacyjny paliatywnego wycięcia głowy trzustki, dwunastnicy i obwodowej części przewodu żółciowego wspólnego z rekonstrukcją przewodu pokarmowego i wykonaniem zespolenia trzustkowo-jelitowego.

W badaniu patomorfologicznym stwierdzono: **Adenocarcinoma ductale invasivum G2**. Opis (skrótowo): guz o wymiarach 2,8 × 1,8 × 1,7 cm zlokalizowany w proksymalnej części głowy trzustki, szary, lity, spoisty, nieostro odgraniczony, naciekający tkankę tłuszczową okołotrzustkową oraz błonę mięśniową dwunastnicy. Pozostały miąższ trzustki z cechami przewlekłego zapalenia. W tkance tłuszczowej okołotrzustkowej znaleziono 12 węzłów chłonnych, w tym 2 z przerzutami nowotworowymi. Margines żyły kręzkowej górnej wolny od nacieku szerokości > 1,5 cm. Margines cięcia chirurgicznego bez utkania nowotworowego.

Po 5 tygodniach hospitalizacji, z wygojoną raną pooperacyjną, pacjent został wypisany do dalszego leczenia ambulatoryjnego. Dziewięć dni po opuszczeniu kliniki chirurgii pacjent trafił do Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie z objawami posocznicy. Przebywał tam łącznie przez 42 dni na Oddziałach Chirurgicznym i Wewnętrznym. W badaniach TK klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz USG jamy brzusznej nie stwierdzono cech rozsiewu nowotworowego, stwierdzono natomiast cechy stanu zapalnego jelita grubego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano niedokrwistość mikro-

cytarną, podwyższony OB (37/76 mm), zwiększone stężenie CRP (18,9 mg/dl), hipoalbuminemię (1,9–2,4 g/dl), hipoproteinemię (4,5–5,1 g/dl), hiponatremię (125–130 mmol/l), stężenia potasu i chlorków w normie, parametry funkcji nerek w normie, niskie stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji, podwyższone stężenie D-dimerów (2627,9 ng/ml), fibrynogen, APTT i INR w normie, prawidłowe stężenie TSH (1,63 μ jm./ml), prawidłowe wartości markerów nowotworowych (CEA: 2,1 ng/ml, Ca 19-9: 11,59 U/ml) oraz PSA (0,320 ng/ml). Badanie kału w kierunku *Clostridium difficile* dało wynik dodatni, w kierunku *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, rotawirusów i *Norovirus* — wyniki ujemne. W leczeniu otrzymał płyny infuzyjne, antybiotyki, probiotyk, suplementację enzymów trzustkowych, albuminy, heparynę drobnocząsteczkową, inhibitor pompy protonowej i allopurinol, przetoczono także po 2 j. masy krwinkowej i świeżo mrożonego osocza. Po uzyskaniu poprawy pacjent w stanie zadowolającym został wypisany do domu. W leczeniu cukrzycy zalecono tylko gliklazyd MR.

Od czasu wypisania ze szpitala pacjent pozostaje pod stałą opieką poradni onkologicznej.

W czasie pierwszej wizyty w poradni diabetologicznej po wymienionych hospitalizacjach, we wrześniu 2011 roku, ze względu na wysokie wartości glikemii poposiłkowej zalecono szybko działający analog insuliny (Humalog[®], Lilly) w 4 dawkach: przed śniadaniem, II śniadaniem, obiadem i kolacją w dawce 3–5 j. W czasie kolejnej wizyty (koniec listopada 2011 r.) ze względu na podwyższoną glikemię na czczo przed kolacją, zamiast szybko działającego analogu, zalecono mieszaną analogową (Humalog Mix 50[®], Lilly) w dawce 8 j. W czasie tej wizyty stwierdzono: przyrost masy ciała w stosunku do poprzedniej wizyty (z 51 kg do 57,5 kg), wartość ciśnienia tętniczego — 123/71 mm Hg, czynność serca była miarowa, 60/min, tony czyste, głośnie, o prawidłowej akcentacji. Nad polami płucnymi wypuk jawny, szmer oddechowy pęcherzykowy fizjologiczny. Brzuch miękki, duża blizna po operacji resekcji trzustki, przepuklina w bliźnie, wątroba niepowiększona, śledziona niebadalna. Glikemia w gabinecie — 155 mg/dl (ok 1,5 h po posiłku), HbA_{1c} — 6,4%.

Badania laboratoryjne wykonane na 4 dni przed wizytą. Morfologia krwi — RBC: 4,54 M/ μ l; HGB: 12,9 g/l; HCT: 40,3%; MCV: 88,8 fl; WBC: 6,40 K/ μ l; PLT: 174 K/ μ l; żelazo: 43 μ g/dl; ALAT: 15 j./l; AspAT: 13 j./l; kreatynina: 0,9 mg/dl; e GFR: > 60 ml/min; mocznik: 41 mg/dl; sód: 138 mmol/l; potas: 4,6 mmol/l; albumina: 4,1 g/l; TSH: 1,930 μ jm./ml; CEA: 2,1 ng/ml; Ca 19-9: 21 j./l.

Podsumowanie

Jak wiadomo, ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2 jest podwyższone. Szczególnie dotyczy to raka wątroby, endometrium, trzustki, nerki, jelita grubego, pęcherza moczowego, piersi i chłoniaków nieziarniczych [1, 2].

Celem przedstawienia powyższego przypadku było zwrócenie uwagi na kilka aspektów leczenia chorych na cukrzycę.

Po pierwsze, osoby te są obciążone podwyższonym ryzykiem rozwoju nowotworów, co powinno budzić wzmożoną czujność diagnostyczną lekarzy. Nowotwory są obecnie drugą co do częstości przyczyną zgonu u pacjentów z cukrzycą (po chorobach układu sercowo-naczyniowego) [3], a rak trzustki w krajach uprzemysłowionych jest piątą co do częstości przyczyną zgonu u mężczyzn i czwartą u kobiet [4]. Warto pamiętać, że związek między rakiem trzustki a cukrzycą jest dwukierunkowy. Nowotwór zdiagnozowany w pierwszych 5 latach od rozpoznania cukrzycy wskazuje raczej na to, że cukrzyca jest wynikiem toczącego się procesu nowotworowego, natomiast rak trzustki zdiagnozowany po upływie 5 lat od rozpoznania cukrzycy może być skutkiem zaburzeń metabolicznych związanych z cukrzycą [5].

Po drugie, leki osi inkrzynowej są w użyciu względnie krótko. Chociaż ich skuteczność potwierdzono zarówno w randomizowanych badaniach klinicznych, których wyniki zostały zebrane w kilku pracach poglądowych [6–8], jak również we własnych badaniach obserwacyjnych [9], to odległe skutki stosowania tych leków nie zostały jeszcze do końca poznane. Analiza wspomnianych badań wskazuje na korzystny profil ich bezpieczeństwa, bez poważnych działań niepożądanych, z wyjątkiem ryzyka zapalenia trzustki (podawano w wątpliwą skuteczność przy czynnowo-skutkowy) [6–8]. Jednak w opublikowanej w lipcu 2011 roku na łamach *Gastroenterology* pracy, na podstawie analizy bazy danych amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), dotyczącej raportów działań niepożądanych leków, poruszono problem podwyższonego ryzyka zapalenia i raka trzustki u osób leczonych zarówno agonistą receptora dla GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), jak też inhibitorem DPP-IV [10]. Ze względu na znaczenie problemu tematowi temu poświęcono odrębną sesję w czasie 47. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Badania Cukrzycy (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) (Lizbona, 12–16 września 2011).

Pacjent opisany w prezentowanej pracy był leczony wildagliptyną przez 18 miesięcy. Wydaje się biologicznie mało prawdopodobne, aby w tak krótk-

kim czasie doszło do rozwoju zaawansowanego nowotworu. Jednak uwzględniając ekspresję receptora dla GLP-1 w komórkach nabłonka przewodów trzustkowych, nie tylko u zwierząt laboratoryjnych, ale też w ludzkiej trzustce [11], oraz wpływ agonisty receptora dla GLP-1, jak również inhibitora DPP-IV na komórki części egzokrynnej trzustki [12, 13], nie można całkowicie wykluczyć, że leczenie to mogło wpłynąć na akcelerację istniejącego już wcześniej procesu nowotworowego.

Warto też zwrócić uwagę na fakt, że fenotyp pacjenta nie był typowy dla większości chorych na cukrzycę typu 2 — masa ciała w chwili rozpoznania nowotworu była tylko nieznacznie podwyższona (BMI: 25,8 kg/m²). Otwarte pozostaje pytanie, czy przewlekłe (bezobjawowe) zapalenie trzustki stwierdzone w badaniu patomorfologicznym powstało na skutek okluzji przewodu trzustkowego przez rozwijający się nowotwór (za czym może przemawiać obraz USG i TK), czy też toczący się już wcześniej proces zapalny był z jednej strony przyczyną zaburzonej absorpcji pokarmu, a z drugiej — mógł predisponować do rozwoju raka trzustki [14].

Odrębnym zagadnieniem jest, czy wieloletnie leczenie metforminą mogło wpływać na dynamikę procesu nowotworowego u opisanego pacjenta. W cytowanej już pracy eksperymentalnej Matveyenko i wsp. wykazali, że łączne podawanie metforminy z sitagliptyną atenuowało niekorzystny wpływ inhibitora DPP-IV na część egzokrynną trzustki u zwierząt doświadczalnych [12]. Wiele danych wskazuje na istotny związek między leczeniem metforminą a redukcją ryzyka nowotworów piersi, jelita grubego, jajnika, płuc oraz gruczołu krokowego w mechanizmie obejmującym aktywację kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), hamowanie szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*), jak też hamowanie szlaku insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) poprzez redukcję insulinooporności [15]. Jednak jak dotąd brakuje bezpośrednich dowodów z badań klinicznych wskazujących na ochronny wpływ metforminy w przypadku raka trzustki.

Podsumowując, chorzy na cukrzycę typu 2 wymagają wnikliwej obserwacji pod kątem symptomów choroby nowotworowej. Warto przy tym pamiętać, że sposób leczenia cukrzycy również wiąże się z ryzykiem nowotworów. Dostępne dane wskazują na dobroczynny wpływ metforminy oraz niekorzystne oddziaływanie insuliny [1, 2, 15]. Być może osoby przyjmujące leki osi inkretynowej należałoby objąć ścisłym monitorowaniem w kierunku patolo-

gii trzustki, do czasu gdy wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leków inkretynowych nie zostaną w pełni wykluczone (bądź potwierdzone) w wieloletnich obserwacjach. Trzeba przy tym pamiętać, że na wczesnym etapie rozrostu nowotworowego rak trzustki może być częstokroć trudny do potwierdzenia za pomocą typowych markerów nowotworowych, badania USG czy nawet TK.

W związku z powyższym, każdego pacjenta, u którego występują objawy mogące wskazywać na możliwość toczenia się procesu nowotworowego (nietypowy fenotyp cukrzycy, nietypowy jej przebieg, niewyjaśniony, nieintencjonalny ubytek masy ciała, zaburzenia rytmu wypróżnień, anemizacja itp.), należy poddać wnikliwej diagnostyce, aby dzięki wczesnemu rozpoznaniu zwiększyć szansę na skuteczne leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- Dąbrowski M. Cukrzyca a nowotwory. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 54–63.
- Giovanucci E., Harlan D.M., Archer M.C. i wsp. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674–1685.
- Hansen M.B., Jensen M.L., Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia* 2012; 55: 294–302.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *Ca. Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69–90.
- Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A. i wsp. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 2076–2083.
- Nauck M.A. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am. J. Med.* 2011; 124: S3–S18.
- Campbell R.K. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2011; 33: 511–527.
- Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 7–18.
- Dąbrowski M. Zastosowanie wildagliptyny w terapii trójlekowej u pacjentów nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 153–159.
- Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B., Elashoff R., Butler P.C. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with Glucagon-Like Peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150–156.
- Torshave D., Kristensen P., Rømer J., Knudsen L.B., Heller R.S. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *J. Histochem. Cytochem.* 2008; 56: 841–851.
- Matveyenko A.V., Dry S., Cox H.I. i wsp. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes. Interactions with metformin. *Diabetes* 2009; 58: 1604–1615.
- Nachani J.S., Bulchandani D.G., Nookala A. i wsp. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 2009; 53: 153–159.
- Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24: 349–358.
- Aljada A., Mousa S.A. Metformin and neoplasia: Implications and indications. *Pharmacol. Ther.* 2012; 133: 108–115.