

nebo náhlá dekompenzace již existujícího diabetu. U značné části pacientů s karcinomem pankreatu se diabetes rozvine krátce před stanovením diagnózy nádoru (obvykle do 2–3 let) (18).

Italská studie vedená profesorem Gullem ukázala, že u pacientů s karcinomem pankreatu byl diabetes diagnostikován buď současně s nádorem (v 40 % případů), nebo do 2 let před diagnózou nádoru (v 16 % případů) (21).

Srovnatelné výsledky přinesla také studie z Masarykovy univerzity, která ze souboru 182 pacientů s karcinomem pankreatu zaznamenala výskyt diabetu 2. typu u 64 osob (35,2 %) a u 18 pacientů (9,9 %) byla diagnóza diabetu stanovena méně než tři roky před zjištěním nádoru pankreatu (22).

Mechanismem vzniku hyperglykemie při přítomnosti karcinomu pankreatu není pouze přímé poškození beta-buněk pankreatu nebo jejich dysfunkce, ale jedná se o komplexní změny v metabolismu. Kromě beta-buněk dochází i k postižení alfa-buněk, které jsou zodpovědné za produkci glukagonu. Z toho důvodu se pacient stává náchylným k hypoglykemiím. Karcinom pankreatu může produkovat diabetogenní faktory (např. adrenomedulin), které vedou ke zvýšené jaterní glukoneogenezi a rozvoji inzulinové rezistence (23). Navíc dochází u těchto pacientů k narušení beta-buněk a sekrece inzulinu doprovázené laboratorně detekovatelnými nízkými hladinami C-peptidu, což ještě více potencuje k hyperglykémii. Tímto se liší od čisté inzulinové rezistence, tak jako tomu je u diabetu 2. typu (24).

V tomto kontextu je vhodné tento typ diabetu označit jako diabetes mellitus 3c (DM3c), známý též jako pankreatogenní diabetes, který vzniká v důsledku postižení jak exokrinní, tak i endokrinní části pankreatu. Nejčastěji se rozvíjí v souvislosti s akutní či chronickou pankreatitidou, cystickou fibrózou, nádory slinivky břišní nebo po chirurgické resekci pankreatu (25).

U DM3c může docházet k poškození nebo destrukci alfa a beta-buněk, což má za následek poruchu sekrece inzulinu i glukagonu (25). Na rozdíl od diabetu 2. typu, pro který je typická inzulinová rezistence, tak je DM3c kromě nedostatečné produkce inzulinu provázen i exokrinní insuficiencí, s čímž se setkáváme primárně u chronické pankreatitidy – proto je nutná kromě inzulinoterapie i nezbytná substituce pankreatických enzymů (25).

Jedním z diagnostických rozdílů mezi pacienty s diabetem 2. typu a DM3c je hladina C-peptidu. C-peptid vzniká při enzymatickém štěpení proinzulinu na aktivní inzulin a C-peptid, a proto slouží jako spolehlivý marker endogenní sekrece inzulinu. U pacientů s diabetem 2. typu je periferní inzulinová rezistence při zachovalé sekreci inzulinu, což se projevuje normálními či zvýšenými hladinami C-peptidu. Naopak u pacientů s DM3c (nejčastěji u chronické pankreatitidy) dochází k destrukci beta-buněk pankreatu, a tím snížené produkci inzulinu, což se laboratorně odráží v nízkých hodnotách C-peptidu (26).

Průkazem kauzálního vztahu mezi karcinomem pankreatu a NOD jsou vypořádané ve studii profesora Andersena, ze které vyplývá, že přibližně 80 % pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem pankreatu (bez ohledu na stádium karcinomu) mělo diabetes mellitus diagnostikovaný do 2 let před zjištěním nádoru (27).

Zásadním zjištěním ze studie pod vedením dr. Pannala je i to, že po úspěšné resekci karcinomu pankreatu dochází u významné části

sledovaných k remisi diabetu. Ze vzorku 105 pacientů, kteří podstoupili duodenopankreatektomii pro karcinom pankreatu, mělo v době diagnózy diabetes 41 pacientů, kdy u 30 (73 % z 41 subjektů) z nich šlo o nově vzniklý diabetes. U těchto 30 subjektů došlo k významnému poklesu ranní glykemie v porovnání před operací a po operaci. Podstatným faktem je to, že 17 z 30 pacientů (57 %) s NOD již po operaci nesplňovali kritéria pro diabetes. Na druhou stranu všech 11 pacientů s dlouhodobým diabetem zůstali diabetiky i po operaci. V rámci dlouhodobého sledování (medián 237 dní) zůstalo 16 z 30 pacientů (53 %) ve skupině s NOD bez diabetu, zatímco ze skupiny pacientů s dlouhodobým diabetem pouze 1 z 11 (9 %) nesplňoval kritéria pro diabetes (23).

V této práci se autoři zaměřili i na změnu hmotnosti a BMI u pacientů po operaci. Z pohledu váhového úbytku po pankreatoduodenektomii nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinami pacientů s diabetem a bez diabetu. U diabetických pacientů s karcinomem pankreatu, kteří podstoupili operaci, dosáhl průměrný pooperační úbytek hmotnosti  $7,9\% \pm 5,2\%$ , což bylo srovnatelné jak s pacienty s porušenou glukózovou tolerancí nalačno, tak s pacienty s normální glukózovou tolerancí, kde úbytek činil  $5,2\% \pm 8,2\%$  ( $P = 0,9$ ). Toto zjištění naznačuje, že i přes rozdíly v předoperačním metabolickém stavu a přítomnosti diabetu je míra pooperační malnutrice a nutričních změn vyvolaných rozsáhlou resekci (jež zahrnuje část slinivky, duodena a žlučových cest) do značné míry nezávislá na původním statusu glukózové tolerance pacienta (23).

Tato zjištění ze dvou nezávislých studií významně podporují hypotézu o paraneoplastickém syndromu, že nádorová tkáň aktivně zasahuje do metabolismu glukózy, přičemž resekce tumoru může vést k úpravě glykemie až k její normalizaci.

Diferenciace mezi diabetem 2. typu a DM3c je zásadní, neboť nově vzniklý DM3c může představovat výraznější riziko přítomnosti subklinického karcinomu pankreatu.

Za zmínku stojí také diabetes mellitus spojený s chronickým nezhooubným onemocněním pankreatu. Ačkoliv tento typ diabetu sám o sobě nepřispívá k patogenezi karcinomu pankreatu, přítomné základní onemocnění může riziko jeho vzniku významně zvyšovat. Z práce prof. Bureše vyplývá, že u pacientů s chronickou alkoholickou pankreatitidou je pravděpodobnost rozvoje karcinomu pankreatu přibližně 4% po 15–20 letech trvání onemocnění (28).

## Klinické projevy karcinomu pankreatu u pacientů s diabetem

Prvními lékaři, kteří s těmito pacienty přijdou do kontaktu, jsou praktičtí lékaři a internisté. Pro tyto lékaře je klíčové včasné rozpoznání časných projevů nově vzniklého karcinomu pankreatu. Časné příznaky karcinomu pankreatu jsou často nicméně nespecifické, a proto mohou být mylně připisovány méně závažným onemocněním.

Mezi klinické a laboratorní příznaky vzbuzující podezření na karcinom pankreatu (tabulka 2):

- Nově vzniklý či dekompenzovaný diabetes mellitus u neobézního (normostenického) pacienta staršího 50 let. Laboratorně můžeme pozorovat rychlý vzestup glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) (29).