

Сахарный диабет и рак поджелудочной железы

К.м.н. А.Н. ЛЕБЕДЕВА, акад. РАМН В.А. КУБЫШКИН, д.б.н. В.С. ДЕМИДОВА

The diabetes mellitus and pancreatic cancer

A.N. LEBEDEVVA, V.A. KUBISHKIN, V.S. DEMIDOVA

Институт хирургии им. А.В. Вишневского (дир. — акад. РАМН В.А. Кубышкин) Минздрава России, Москва

Рак поджелудочной железы (РПЖ) составляет 3% всех ежегодно выявляемых злокачественных опухолей в мире [32]. Он занимает четвертое место по смертности от рака у мужчин и женщин с 5-летней выживаемостью 1—5% [27]. Хирургическое вмешательство возможно только у 1 из 10 больных с РПЖ [56]. Это заболевание входит в десятку наиболее частых причин смерти от онкологических заболеваний в странах Западной Европы и Америки: 40 000 в год — в Европе и 30 000 — в США [32].

Лечение больных, страдающих РПЖ, является междисциплинарной проблемой, так как развитие этой опухоли характеризуется бессимптомным течением и плохим прогнозом [23]. Вызывает трудности ранняя диагностика РПЖ. Локальное или системное распространение заболевания опережает во времени диагноз у 80—90% больных. Радикальная операция на ПЖ является основным видом лечения и дает шанс долгосрочного выживания. Хирургическое лечение встроено в концепцию адьювантной послеоперационной химиотерапии [36]. Современная стандартизация и централизация хирургической помощи гарантируют высокий профессиональный уровень и смертность менее 5% [39]. Основной формой РПЖ является аденокарцинома, которая в 95% наблюдений развивается из протокового эпителия [3]. Исследователями доказан факт ассоциативной связи РПЖ и сахарного диабета (СД). Существует мнение [17], что СД является фактором, способствующим малигнизации. Другие исследователи [19] утверждают, что СД является следствием опухоли, а не фактором риска. Стоит отметить, что первые наблюдения о взаимосвязи между панкреатическим протоком и островками Лангерганса были сделаны в 1911 г. [6]. С тех пор исследовательскими группами опубликовано много интересных данных и доказана взаимосвязь между эндокринными клетками ПЖ и клетками панкреатической аденокарциномы.

Структуру ПЖ составляют три основных компонента. Ацинарные клетки представляют 85% объема ткани. По данным P. Roug и соавт. [40], дуктальные клетки составляют менее 10%, клетки островков — от 1 до 2% объема ПЖ. Островки распределены по всей экзокринной паренхиме ПЖ, не образуя плотной структуры. Это необычно для эндокринной ткани. L. Ogsi и соавт. [37] отмечают специальную роль островков в ПЖ, которая формируется из двух выростов эндодермы: из вентрального (головка и крючковидный отросток) и дорсального (тело и хвост) зачатка. Определяется 5 типов разных клеток островков: β-клетки

(70—80%), продуцирующие инсулин и амилин (островковый амилоидный полипептид), α-клетки (20—25%), продуцирующие глюкагон, δ-клетки (5—10%), продуцирующие соматостатин, и PP-клетки (2—5%), которые в последнее время подразделяют на F-клетки, продуцирующие панкреатический полипептид, и D1-клетки, продуцирующие вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), ε-клетки (менее 1%) секретируют грелин (гормон, возбуждающий аппетит) [2]. Протоковая аденокарцинома — превалирующая форма РПЖ. Данное заключение базируется на гистологических находках P. Roug и соавт. [40], свидетельствующих, что опухолевые клетки имитируют дуктальные структуры. Это является основой убеждения, что дуктальные клетки являются клетками-предшественниками панкреатического рака. T. Kodama и соавт. [29] выявили взаимосвязь инвазивного РПЖ с островковыми клетками, которая трактуется как средство «выживания» рака, и не наблюдали такой взаимосвязи с ацинарными клетками. В исследовании P. Roug и соавт. [40] показано, что островки, расположенные вдали от опухоли, могут иметь изменения, свидетельствующие либо о возможном первичном повреждении канцерогеном, либо о зависимости этих изменений от раковых клеток. P. Roug и соавт. отмечают, что эндокринные клетки определяются только в высокодифференцированных опухолях (а не в низкодифференцированных) и что в культуре клеток в процессе дифференцировки островковые клетки утрачивают способность продуцировать маркеры. Присутствие клеток островков в панкреатической аденокарциноме можно объяснить необходимостью получения и прямого использования опухолевыми клетками для своего выживания ростовых факторов, таких как инсулин, синтезируемых в островковых клетках. И все же, по мнению R. Nempig и соавт. [24], нельзя исключить роли островков в возникновении панкреатической аденокарциномы.

Замечено, что СД диагностируется у $\frac{2}{3}$ больных с панкреатическим раком и является одним из самых интересных аспектов этой болезни [10, 20, 42]. Эпидемиологическое исследование P. Ghadirian и соавт. [20] и данные *in vivo* показали наличие метаболических эффектов на резектабельной стадии этой болезни. Логически возможно два варианта ассоциативной связи: диабет как фактор риска панкреатической карциномы или вариант ее проявления. Исследования S. McCarty и соавт. [11] подтверждают, что диабет является фактором риска для панкреатического рака. Вместе с тем исследования W. Fisher [17], L. Gullo

[19], включая эпидемиологические, демонстрируют, что СД — это следствие панкреатического рака и, более того, что больные СД 1-го типа защищены от РПЖ. Последние находки X. Ding [13] и J. Permert [43] свидетельствуют, что сам СД не является реальным риском для развития карциномы ПЖ. Инсулинорезистентность и ожирение предрасполагают к развитию РПЖ, в том числе при СД 2-го типа. Раковые панкреатические клетки экспрессируют рецепторы как к инсулину, так и к инсулиноподобному фактору роста 1. Высокие концентрации интрапанкреатического инсулина дают клеткам панкреатического рака преимущество в росте, что является мощным стимулом для развития панкреатической аденокарциномы. Кроме того, экзогенный инсулин блокирует синтез и секрецию эндогенного инсулина. Это должно привести к существенному снижению концентрации интрапанкреатического инсулина и может объяснить тормозящее действие экзогенного инсулина на панкреатический рак. Интересно, что у больных, страдающих РПЖ, после резекции происходят улучшение метаболизма глюкозы и нормализация периферической инсулинорезистентности. Это может свидетельствовать о том, что сама опухоль является причиной развития СД [41, 43]. Во время операции удаляют примерно 85% ПЖ, что приводит к явному снижению общего числа островков, поэтому СД, ассоциированный с панкреатическим раком, можно рассматривать как отдельный тип СД.

Ожирение рассматривают как один из факторов риска панкреатического рака. СД также считают фактором риска в контексте с ожирением [20, 48]. Большинство больных РПЖ не имеют ожирения к моменту постановки диагноза СД, но 75% этих больных имели ожирение с индексом массы тела выше нормы до начала проявления симптомов панкреатического рака [10]. Ожирение является фактором риска как для развития СД 2-го типа, так и для панкреатического рака [48, 49]. Вполне вероятно, что ожирение, вызывая инсулинорезистентность, является пусковым фактором развития панкреатического рака. Опухоль сама по себе вызывает инсулинорезистентность и запускает целый каскад метаболических изменений. По мнению P. Roug [44], диета, богатая жиром, индуцирует периферическую инсулинорезистентность, которая приводит к компенсаторной гиперактивности и пролиферации островковых клеток, а в дальнейшем способствует развитию панкреатического рака. Метформин — препарат, используемый в терапии СД 2-го типа, может предотвратить индукцию развития панкреатического рака при потреблении жирной пищи. Этот препарат нормализует уровень инсулина, уменьшает инсулинорезистентность и увеличивает потребление глюкозы, усиливает окисление и гликолиз в скелетной мускулатуре при ингибировании глюконеогенеза в печени [50].

Многие исследования показывают, что островковые β -клетки играют важную роль в развитии и росте РПЖ, потому что эти клетки в пролиферативном или регенеративном статусе восприимчивы к канцерогенам. Инсулин обеспечивает рост опухоли прямым и косвенным образом. β -клетки секретируют также амилин. Экспериментальные исследования X. Ding и соавт. [14] и A. Valerio и соавт. [53] доказали существование опухоли-ассоциированного рилизинг-фактора, приводящего к развитию инсулинорезистентности и СД. Гиперсекреция амилина стимулируется этим рилизинг-фактором и значительно уменьшает концентрацию амилина в клетках. Это согласуется с иммуно-

гистохимическими исследованиями X. Ding [14] и P. Westermark [54], доказывающими достоверно меньшее содержание амилина в смежных с опухолью островках при нормальном содержании инсулина. Секреция амилина контролируется самостоятельно при РПЖ [33]. Амилин является физиологическим ингибитором инсулиновой секреции. Исследования S. Koopmans [30] и P. Westermark [54] показали, что амилин дает диабетогенный эффект *in vitro* и *in vivo*, вызывая периферическую резистентность к инсулину, ингибируя поглощение глюкозы и синтез гликогена в скелетной мускулатуре, а также дает противоположные инсулину эффекты в печени. Уровень амилина плазмы значительно увеличен у больных РПЖ и нормализуется после удаления опухоли [14, 45]. Это поддерживает гипотезу, согласно которой клетки панкреатического рака продуцируют амилин-релизинг-фактор. Амилин подавляет аппетит в физиологических количествах и может способствовать развитию анорексии, ассоциированной с тяжелой кахексией, что представляет большую проблему у больных панкреатической карциномой [5, 7, 10]. Амилин-релизинг-фактор мог бы быть чувствительным маркером РПЖ, поэтому исследования по выявлению этого фактора представляют несомненный практический интерес.

Глюкагон оказывает пролиферативное действие на клетки панкреатического рака [13]. Наблюдается высокий уровень глюкагона при панкреатическом раке, что свидетельствует о стимуляции α -клеток при этой болезни [46]. После субтотальной резекции ПЖ происходит нормализация уровня амилина и глюкагона, что свидетельствует о вызванной опухолью гиперсекреции этих гормонов [46]. При панкреатическом раке увеличивается секреция глюкагона островковыми клетками. Повышенный уровень глюкагона не подавляет роста опухоли, но как катаболический гормон глюкагон может способствовать истощению больного.

Рост клеток панкреатического рака регулируется соматостатином. Высокий уровень этого гормона в плазме зарегистрирован у больных РПЖ, ассоциированным с СД [13, 46, 52]. J. Permert и соавт. [46] выявлено, что в отличие от амилина и глюкагона уровень соматостатина в плазме не нормализуется после субтотальной панкреатэктомии. В связи с этим представляется перспективным исследование концентраций плазменного соматостатина при маленьких опухолях (<1 см) до и после операции. Исследования W. Fisher [17] и B. Fueger [18] демонстрируют, что соматостатин может вызывать значительное торможение роста клеток опухоли и индуцировать апоптоз.

В настоящее время можно считать доказанным, что СД, ассоциированный с РПЖ, является следствием, а не фактором риска. Гормоны островковых клеток играют различную роль в росте панкреатического рака. Инсулин содействует росту рака, в то время как соматостатин и панкреатический полипептид ингибируют его. Данные современных исследований показывают, что на определенной стадии все виды клеток ПЖ способны к трансдифференцировке или дедифференцировке и могут в конечном итоге развиваться в панкреатическую аденокарциному. Вместе с тем присутствие в ПЖ мультипотентных стволовых клеток дает основание считать их возможными источниками происхождения клеток РПЖ. Исследование стволовых клеток ПЖ находится до сих пор в зачаточном состоянии. При этом тема «островки и панкреатический рак» чрезвычайно актуальна, требуется сосредоточение усилий для завершения исследований по данной пробле-

ме. Возможно, ответы на нерешенные вопросы будут найдены в ближайшем будущем, учитывая фатальный прогноз РПЖ и острую необходимость прогресса в лечении этих больных.

За два последних десятилетия в диабетологии произошли существенные изменения во взглядах на патогенез разных типов СД. Современные представления базируются на новых клинических и научных данных, полученных в результате фундаментальных исследований в области иммунологии, иммуногенетики, молекулярной биологии, биохимии. Это послужило поводом для пересмотра международной классификации СД, предложенной комитетом ВОЗ в 1979 г. В новом варианте этиологической классификации СД (ВОЗ, 1999—2011 гг.) выделяется 4 клинических типа СД: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, другие типы (при генетических дефектах β -клетки, эндокринопатиях, инфекциях, болезнях ПЖ и т.д.) и гестационный сахарный диабет [2]. Раздел 3(В) этиологической классификации включает заболевания экзокринного отдела ПЖ: панкреатит (в том числе хронический склерозирующий); тяжелая травма (операция); новообразования; муковисцидоз; гемохроматоз, а также панкреатэктомия. Любая причина, вызывающая диффузное поражение ПЖ, может привести к диабету. К ним относятся панкреатит, травма (операция), аномалии развития и карцинома, а также панкреатэктомия. За исключением рака, поражение должно быть распространенным, чтобы вызвать СД. Это предполагает иной механизм, чем простое сокращение массы β -клеток [55].

При РПЖ СД может предшествовать манифестации онкологического процесса, опережая его на 1—2 года [21]. При исследовании углеводного обмена у больных РПЖ СД был диагностирован в 30—40% наблюдений [12, 15, 22, 31]. По мнению E. Cersosimo и соавт. [12] и E. Di Magno [15], впервые диагностированный СД может быть ключом к выявлению бессимптомно протекающего РПЖ в начальной стадии. Онкологический поиск стоит проводить не только у пожилых, худощавых и имеющих недавно развившийся диабет, но и у пациентов с избыточной массой тела (25—28 кг/м²) старше 50 лет. Авторы многих работ указывают, что СД при РПЖ является инсулиннезависимым и его часто классифицируют как СД 2-го типа. У больных пожилого возраста с впервые выявленным СД вероятность наличия РПЖ в 8 раз выше, чем у других представителей популяции [47, 52]. К группе поиска РПЖ относятся давно болеющие СД, теряющие в массе, инсулиннезависимые больные диабетом с вторичной недостаточностью сахароснижающих препаратов. E. Di Magno [15] поддерживает гипотезу, согласно которой СД, ассоциированный с панкреатической карциномой, может иметь с РПЖ общий этиопатогенез.

При поступлении больных, страдающих РПЖ, проводят оценку состояния углеводного обмена (ВОЗ, 1999—2011 гг.). Может быть определено одно из четырех состояний углеводного обмена: норма, сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак. Для оценки углеводного обмена используют рутинные методы: гликемический профиль; определение гликированного гемоглобина, исследование глюкозы и ацетона в трех порциях суточной мочи. В некоторых наблюдениях применяют пероральный тест толерантности к глюкозе (75 г глюкозы по стандартной схеме) [4]. При наличии СД дают оценку степени тяжести заболевания (наличие осложнений), степени компенсации СД (ВОЗ,

1999—2011 гг.) Больных, получавших лечение таблетированными сахароснижающими препаратами, переводят на инсулинотерапию [1]. Во время операции и в раннем послеоперационном периоде уровень глюкозы крови определяют ежедневно, при необходимости чаще. Целевым значением в этом периоде является уровень гликемии, равный 6,1—7,8 ммоль/л. У крайне тяжело больных рекомендуют поддерживать гликемию в интервале от 4,4 до 6,1 ммоль/л [1]. Утвержденные Министерством здравоохранения рекомендации по ведению больных в раннем послеоперационном периоде не выделяют особо состояние после тотальной панкреатэктомии, что таит в себе опасность развития тяжелых гипогликемических состояний с последующими осложнениями. Остается актуальным вопрос выбора нутритивной поддержки после резекции ПЖ в раннем послеоперационном периоде (парентеральное и зондовое питание) и подбора инсулинотерапии (непрерывная внутривенная инфузия инсулина или подкожное введение инсулина) при одновременном контроле гликемии после резекции ПЖ [1, 8]. Отдельным вопросом стоит подбор инсулинотерапии при переводе на пероральное питание в отдаленном послеоперационном периоде у больных этих групп. По данным H. Dammann и соавт. [16], T. Ohtsuka и соавт. [38] и L. Slezak [51], после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции число больных СД увеличивается на 10%. После дистальной резекции число больных СД увеличивается в 2 раза. По данным H. Dammann и соавт. [16], если до операции количество больных с СД составляло 17%, то после операции — 32%. Однако публикаций, посвященных изучению этого вопроса, крайне мало.

Удельный вес тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ) среди всех резекционных вмешательств на ПЖ в ведущих панкреатологических центрах мира в настоящее время составляет от 6,7 до 16,9% с тенденцией к увеличению. Представляет интерес сообщение группы авторов из University of Massachusetts Medical School, обобщивших все ТДПЭ на территории США за 9 лет (1998—2006 гг.). За указанный период выполнено 4013 ТДПЭ, причем если в 1998 г. произведено 384 ТДПЭ, то в 2006 г. — уже 494 [34]. Высокая смертность (20%) [26] в сочетании с тяжелыми заболеваниями, связанными с апанкреатическим состоянием, послужила причиной того, что некоторые хирурги стали оспаривать целесообразность ТДПЭ. Однако последние серии исследований показали, что уровень смертности при ТДПЭ составляет 5,7—8,5% [41], уровень осложнений после ТДПЭ остается высоким — от 36 до 54%. Пожилой возраст (>70 лет) и наличие сопутствующих заболеваний явились предрасполагающими факторами увеличения смертности. Эндокринные нарушения обусловлены абсолютной инсулиновой недостаточностью (что подтверждается отсутствием эндогенного инсулина в плазме), панкреатического глюкагона и панкреатического полипептида. Несмотря на полное отсутствие эндогенного инсулина у больных, перенесших ТДПЭ, суточная потребность в экзогенном инсулине значительно меньше, чем у больных СД 1-го и 2-го типа. Указанный факт объясняется специфическим типом углеводного обмена после ТДПЭ, полным отсутствием панкреатического глюкагона. Отличительной чертой СД после ТДПЭ является его лабильное течение, что проявляется резкими колебаниями уровня глюкозы от 2 до 20 ммоль/л, сопровождающимися практически ежедневно гипогликемическими состояниями [9, 28, 35]. Системы мониторинга уровня

глюкозы крови, системы доставки глюкозы и композиции этих систем могут способствовать хорошему гликемическому контролю больных после ТДПЭ [25]. Внедрение в практику знаний о нарушениях углеводного обмена после ТДПЭ, применение новых устройств мониторинга глюкозы, соблюдение протоколов ведения больных в раннем послеоперационном периоде, применение специализированного клинического питания (парентерального и энтерального) с одновременным расчетом почасовой дозы внутривенно вводимого инсулина позволили стабилизировать глубокие метаболические нарушения в раннем послеоперационном периоде. Однако до настоящего времени официально (стандарты лечения) не регламентировано ведение больных СД специфического типа после

ТДПЭ ни в раннем, ни в отдаленном послеоперационном периоде, несмотря на принципиальное отличие углеводного обмена этой группы от всех известных типов СД вследствие апанкреатического состояния.

В заключение необходимо отметить, что сахарный диабет при раке поджелудочной железы представляет собой отдельный вид нарушения углеводного обмена. Он сочетает инсулинорезистентность с дефектом секреции инсулина, с патогенетически обусловленной перестройкой гормональной секреции клеток островков поджелудочной железы. Дальнейшее изучение природы протоковой аденокарциномы позволит улучшить результаты лечения этого тяжелого заболевания и продлит жизнь больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М 2011; 72.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. М 2011; 801.
3. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. М 2003; 386.
4. Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. Перевод с англ. Под ред. В.В. Меньшикова. М 2003; 960.
5. Arnelo U., Herrington M.K., Theodorsson E. et al. Effect of long-term infusion of anorexic concentrations of islet amyloid polypeptide on neurotransmitters and neuropeptides in rat brain. *Brain Res* 2000; 887: 391—398.
6. Bensley R.R. Studies on the pancreas of the guinea pig. *Am J Anat* 1911; 12: 297.
7. Brand R.E., Ding X.Z., Young C.M., Adrian T.E. The Specificity of amylin for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Int J Gastrointestinal Cancer* 2002; 31: 123—128.
8. Beattie A.H., Prach A.T., Baxter J.P., Pennington C.R. Рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее использование нутритивной поддержки у хирургических больных с нарушениями питания в послеоперационном периоде. *Consilium medicum, приложение Consilium Medicum, репринт Хирургия* 2009; 2: 3—8.
9. Billings B.J., Christein J.D., Harmsen W.S. et al. Quality-of-life of total pancreatectomy: is really that bad on long-term follow-up. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1059—1066; discussion 1066—1067.
10. Chari S.T., Klee G.G., Miller L.J. et al. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 640—645.
11. McCarty M.F. Insulin secretion as a determinant of pancreatic cancer risk. *Med Hypotheses* 2001; 57: 146—150.
12. Cersosimo E., Peter W.T., Pisters W.T. et al. Insulin secretion and action in patient with pancreatic cancer. *Cancer* 1991; 67: 486—493.
13. Ding X.Z., Fehsenfeld D.M., Murphy L.O. et al. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, P13 kinase, and enhancing GLUT-4 expression. *Pancreas* 2000; 21: 310—320.
14. Ding X., Flatt P.R., Perment J., Adrian T.E. Pancreatic cancer cells selective stimulate islet beta cells to secrete amylin. *Gastroenterology* 1998; 114: 130—138.
15. Di Magno E.P. Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol* 1999; 10: Suppl 4: 140—142.
16. Dammann H.G., Besterman H.S., Bloom S.R., Schreiber H.W. Gut-hormone profile in totally pancreatectomised patients. *Gut* 1981; 22: 103.
17. Fisher W.E., Boros L.G., Schirmer W.J. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. *J Surg Res* 1996; 63: 310—313.
18. Fueger B.J., Hamilton G., Raderer M. et al. Effect of chemotherapeutic agent on expression of somatostatin receptors in pancreatic tumors cells. *J Nucl Med* 2001; 42: 1856—1862.
19. Gullo L. Diabetes and the risk of the pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: Suppl 4: 79—81.
20. Ghadirian P., Lynch H.T., Krewsky D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003; 27: 87—93.
21. Gupta S., Vittinghoff E., Bertenhall D. et al. New onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenter Hepatol* 2006; 11: 1366—1372.
22. Girelli C.M., Reguzzoni G., Limodo E. et al. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* 1995; 86: 4: 143—146.
23. Hariharan D., Saied A., Kocher H.M. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 58—62.
24. Hennig R., Ding X.-Z., Adrian T.E. One the role of the islets of Langergans in pancreatic cancer. *Review Histol Histopathol* 2004; 19: 999—1011.
25. Heidt D.G., Burant C., Simeone D.M. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 209—216.
26. Ihse I., Anderson H., Andren S. Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? *World J Surg* 1996; 20: 288—293.
27. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277—300.
28. Jethwa P., Sodergren M., Lala A. et al. Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 415—419.
29. Kodama T., Mori W. Morphological behavior of carcinoma of the pancreas. 2. Argrophil cells and Langerhans islets in the carcinomatous tissues. *Act Pathol Jpn* 1983; 33: 483—493.
30. Koopmans S.J., van Mansfeld A.D., Jansz H. S. et al. Amylin — induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues. *Diabetologia* 1991; 218—224.
31. Krechler T., Novotny J., Kraska Z. et al. Pancreatic carcinoma and diabetes mellitus. *Lek Cesk* 2004; 143: 2: 97—100.
32. Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Epidemiology of pancreatic cancer. In: *Diseases of the pancreas. Current Surgical Therapy*. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. Berlin-Heidelberg 2008; 489—496.
33. Madsen O.D., Nielsen J.H., Michelsen B. et al. Islet amyloid polypeptide and insulin expression are controlled differently in primary and transformed islet cells. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 143—148.
34. Melissa M. Murphy, William J., Knaus I.I. Total pancreatectomy: a national study-HPB 2009; 11: 476—482.
35. Muller M.W., Friess H., Kleeff J. Is there still a role for the total pancreatectomy? *Ann Surg* 2007; 246: 966—974; discussion 974—975.
36. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. European Study Group for pancreatic cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200—1210.

37. *Orci L., Malaisse-Lagae F., Baetens D., Perrelet A.* Pancreatic-polypeptide-rich regions in human pancreas. *Lancet* 1978; 21200—21201.
38. *Ohtsuka T., Tanaka M., Miyazaki K.* Gastrointestinal function and quality of life after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 218—224.
39. *Mc Phee J.T., Hill J.S., Whalen G.F. et al.* Perioperative mortality for pancreatotomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007; 246: 246—253.
40. *Pour P.M., Standop J., Batra S.K.* Are the islet cells the gatekeepers of the pancreas? *Pancreatol* 2002; 2: 440—448.
41. *Permert J., Ihse I., Jorfeldt L.* Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101—107.
42. *Permert J., Harrington M., Kazakoff K. et al.* Early changes in islet hormone secretion in hamster pancreas cancer model. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001; 21: 59—67.
43. *Permert J., Ihse I., Jorfeldt L. et al.* Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047—1050.
44. *Pour P.M., Kazakoff K.* Stimulation of islet cell proliferation enhances pancreatic ductal carcinogenesis in the hamster model. *Am J Pathol* 1996; 149: 1017—1025.
45. *Permert J., Larsson J., Westermark G.T. et al.* Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994; 330: 313—318.
46. *Permert J., Larsson J., Fruin A.B. et al.* Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients and diabetes. *Pancreas* 1997; 15: 60—68.
47. *Pannala R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T.* New onset diabetes; a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1: 88—95.
48. *Silverman D.T., Swanson C.A., Gridley G. et al.* Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1710—1719.
49. *Silverman D.T., Schiffman M., Evergart J.* Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 11: 1830—1837.
50. *Schneider M.B., Matsuzaki H., Haorah J.* Prevention of pancreatic cancer in hamsters by metformin. *Gastroenterology* 2001; 120: 1263—1270.
51. *Slezak L.A., Andersen D.K.* Pancreatic resection: Effect on glucose metabolism. *World J Surg* 2001; 25: 452—460.
52. *Takeda Y., Escribano M.J.* Effect of insulin and somatostatin on the growth and colony formation on two human pancreatic cells lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117: 146—120.
53. *Valerio A., Basso D., Brigato L.* Glucose metabolic alterations in isolated and perfused rat hepatocytos induced by pancreatic cancer conditioned medium: a low molecular weight factor possibly involved. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 622—628.
54. *Westermark P., Wernstedt C., Wilander E.* Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3881—3885.
55. WHO 1999-Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its classifications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus.
56. *Yeo C.L., Cameron J.L.* Improving results of pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; 23: 907—912.

Поступила 18.09.12