

Ekzokrin Pankreas Hastalıkları ve Diabetes Mellitus

Dilek ARPACI¹, Ahmet Tarık EMİNLER², Aysel GÜRKAN³, Mustafa İhsan USLAN², Erkan PARLAK²

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, ¹Endokrinoloji Kliniği, ³İç Hastalığı Kliniği, Sakarya

Sakarya Üniversitesi, Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Sakarya

Endokrin ve ekzokrin pankreas arasında hem anatomik hem de fonksiyonel yakınlık nedeniyle birini içeren herhangi bir pankreatik hastalık diğeri de etkiler. Kronik pankreatit, hem ekzokrin hem de endokrin pankreas parankiminin irreversible ve progresif kaybı ile karakterizedir ve glikoz intoleransına ve diabetes mellitusa (DM) yol açar. Pankreastaki kronik inflamasyon β -hücre kitlesinde azalmaya neden olur (1). Pankreatik hastalıklara sekonder DM, güncel DM sınıflandırmasına göre pankreatojenik diyabet (PDM) veya Tip 3c DM olarak sınıflandırılır (Tablo 1) (2,3). Tip 1DM (IDDM-insülin bağımlı diyabet) ve Tip 2 DM'nin (NIDDM-insülin bağımlı olmayan diyabet) farkındalığı çok iyi iken PDM günlük pratikte nadiren akla gelmektedir.

PDM'un kompleks patofizyolojisi nedeniyle hem IDDM hem de NIDDM'ten çok farklı klinik ve laboratuvar özellikler göstermektedir. PDM'un prevalansı ile ilgili bazı eski çalışmalarda Kuzey Amerika'da tüm diyabet olguları arasında yaklaşık %0.5-1.15 olarak bildirilmiştir. Almanya'da Ewald ve ark 1.868 diabetli hastayı araştırmış, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerini kullanarak hastaların %9.2'sini Tip 3c DM olarak sınıflandırabilmiş ve bunların %78'i kronik pankreatit tanısı almıştır (4,5). Tropikal veya fibrokalsifik pankreatitin endemik olduğu Güneydoğu Asya'dan diğer çalışmalarda tüm DM olgularının yaklaşık %15-20'si oranında yüksek bir prevalans bildirilmiştir (6,7).

KRONİK PANKREATİT VE DİABETES MELLİTUS

Kronik pankreatitli bir hasta DM gelişimi için şüphesiz izlenmesi gerekir. Hastanın başlangıçta ve yıllık olarak açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1c) istenmeli ve gerekirse oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. NIDDM'ten ayırım için de insülin ve c-peptid bakılmalıdır. Diyabet gelişimi için risk faktörleri; uzun süreli hastalığı olan hastalar, önceden parsiyel pankreatektomi geçirenler, erken başlangıçlı kalsifik hastalığı olanlar ve alkolik kronik pankreatittir (8-10).

PDM'li bir hastayı doğru bir şekilde teşhis etmek ve sınıflandırmak her zaman kolay değildir. Uzun süreli IDDM ve NIDDM olan hastalar ekzokrin pankreas yetersizliği ile ilişkilidir (4) ve hem IDDM hem de NIDDM'li hastalar akut ve/veya kronik pankreatit gelişimi için daha yüksek bir riske sahiptirler (11,12). PDM'li hastaları doğru bir şekilde sınıflandırmak için yaygın olarak kabul edilmiş tanı kriterlerinin belirlenmesi gerekir (13) (Tablo 2). Diğer bir tanı kriteri de mixed meal (karışık gıda) testine pankreatik polipeptid (PP) cevabının olmamasıdır. PP bazal seviyeleri sağlıklı insanlardaki bazal seviyelere benzerdir, bu yüzden glukoz alımı PP salınımı için göreceli olarak zayıf bir uyarıcı iken, karışık gıda öğünü PP salınımı için güçlü bir uyarıcıdır (14).

Adacık hücre fonksiyon kaybının patogeneğinde nöral, hu-

Tablo 1. Diabetes Mellitusun güncel sınıflandırması (2,3)

I	Tip 1 Diabetes Mellitus (β -hücre hasarı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yolaçar. A: İmmun aracılı B: İdyopatik
II	Tip 2 Diabetes Mellitus (Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte ağırlıklı insülin direnci birlikteliğinden ağırlıklı sekreteruar defekte kadar aralık)
III	Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri A: β -hücre fonksiyonu genetik defektleri B: İnsülin etkisi içinde genetik defektler C: Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatoz, fibrokalküloz pankreatopati D: Endokrinopatiler E: İlaç veya kimyasal etki F: Enfeksiyonlar
IV	Gestasyonel Diabetes Mellitus

Tablo 2. Tip 3c Diabetes Mellitus (PDM) için önerilen tanısal kriterler (11)

Majör kriterler: Ekzokrin pankreatik yetersizliğin varlığı (fokal elastaz-1 testi vs) Patolojik pankreatik görüntüleme (EUS, MRG, BT) Tip 1 DM ile ilişkili otoimmün belirteçlerin yokluğu
Minör kriterler: Pankreatik polipeptid sekresyon yokluğu Bozulmuş inkretin sekresyonu (örn GLP-1) Aşırı insülin direnci yokluğu (örn HOMA-IR) Bozulmuş beta hücre fonksiyonu (örn HOMA-b, C-peptid/glukoz oranı) Yağda eriyen vitaminlerin düşük düzeyleri (A, D, E, K).

moral ve vasküler mekanizmalar öne sürülmüştür. Fibrozis ve skleroz adacık hücre perfüzyonunda azalmaya yol açar. Cyclooxygenase-2'nin DM gelişiminde ve adacık hücre inflamasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (15).

β -hücre kitlesinin %20-40'ı azaldığında açlık glukozu ve insülin seviyesi normal olmasına karşın oral glukoz insülin yanıtında bozulma ve gecikme söz konusudur. β -hücre kitlesinin %80'i hasarlandığında ise aşikar DM ortaya çıkar. Kronik pankreatitli hastaların insülin sekresyonunda azalmanın yanında hepatik insülin direnci de mevcuttur (15). İzole hepatik insülin direnci kronik pankreatit, pankreatik rezeksiyon, pankreatik kanser ve kistik fibrozisten dolayı gelişen PDM'te kanıtlanmıştır ve kalıcı ve baskılanmamış hepatik glukoz üretimi ile sonuçlanmaktadır. PP yetersizliği kronik pankreatitte de olasılıkla hepatik defektin bir aracı olarak gösterilmiştir (16). Uzun süreli PP uygulamasının kronik pankreatit veya pankreatik rezeksiyondan dolayı PDM olan köpeklerde ve sıçanlarda hepatik insülin direncini tersine çevirdiği bulunmuştur (17).

PDM'de tedavi ile ilişkili hipoglisemi riski artmıştır; çünkü β -hücre kitlesinin azalmasının yanı sıra α ve δ hücrelerinde azalma; glukagon ve somatostatin sekresyonunda bozulmaya neden olur; bunlara ek olarak malnütrisyon, alkol alımı, düzensiz beslenme, emilim bozukluğu mevcuttur. Diyabetik ketoasidoz nadirdir; çünkü insülin sekresyonu azalmakla birlikte tamamen kaybolmamıştır (18).

PDM belirlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilişkili sınırlı sayıda kılavuz mevcuttur. Diğer diyabet tiplerinde olduğu gibi, başlangıç tedavisindeki amaç glisemik kontrolün sağlanması, nütrisyonel durumun sağlanması ve pankreas kanseri riskine yol açan yaşam tarzı faktörlerini düzeltmeye yönelik olmalıdır (örn alkol kullanımından kaçınma ve sigaranın bırakılması, aşırı kilolu bireylerin zayıflaması, fizik egzersiz ve diyetel değişiklikler). Başlangıç ve en önemli adım yeterli besin desteğinin sağlanması ve diyet tedavisidir. PDM'ta majör defekt insülin eksikliği olması nedeniyle hastaların çoğunda insülin tedavisi tercih edilmelidir (14). Ancak glukagon ve somatostatin yokluğu nedeniyle tedavi ile ilişkili ciddi ve uzamış hipoglisemi görülebilir ve glukagona yanıt

bozulmuştur. Bu nedenle PDM'lu hastalarda normoglisemiyi sağlamak hedef olmamalıdır. Ortalama kan glukozu 120-150 mg/dl ve HbA1c %7-8 olmalıdır. Kısa etkili insülinler tercih edilmeli, düşük dozlarda ve multiple enjeksiyonlar tercih edilmelidir (18). Oral antidiyabetik ajanlar tercih edilmese de İtalyan kılavuzlarının önerisi NIDDM'ta olduğu gibi oral antidiyabetik ajanla başlanmasıdır (19). Eğer hastalığın erken döneminde hiperglisemi oldukça ılımlı ise (HbA1c <%8) ve eşlik eden insülin direnci varlığında, metformin (kontrendikasyon yoksa) iyi bir seçenek olabilir. Ancak metformin abdominal rahatsızlık, ishal ve kilo kaybı nedeniyle iyi tolere edilemez. Dikkat edilmesi gereken bir diğer durum ise insülin ve insülin sekretogog tedavi ajanlarının pankreas kanseri riskini artırabildiği endişesidir. Halbuki metformin tedavisinin bu riski azalttığı gösterilmiştir. Metformin primer olarak hepatik insülin direncini ve glukoz çıkışını azaltarak etki eder. Pankreatik kanser ile ilgili 3 vaka-kontrol çalışması metformin kullanımının azalmış pankreatik kanser riski, düşük mortalite ve uzamış survi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (20,21). Bu nedenle metformin tedavide ilk sırada olması ve yeterli glukoz kontrolü sağlamadıysa insülin eklenmesi önerilmektedir (17). İlerlemiş PDM'ta insülin replasman tedavisi etkili tek tedavidir ve Tip 2 DM için rejim kılavuzlarını kullanarak tedavi edilmesi gerekir (14).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid bağırsak-kökenli inkretinler olup β -hücrelerinden glukoz-uyarılmış insülin sekresyonunu artırır, α -hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder ve β -hücre büyümesi ve sağkalımını teşvik eder (22). Eksendin-4 (eksenatid) ve liraglutid gibi GLP-1 agonistleri direkt olarak GLP-1 reseptörü ile etkileşime girerken, sitagliptin, saksagliptin ve linagliptin gibi dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitörleri endojen GLP-1 düzeylerini DPP-4 aracılı degradasyonuna etkileyerek artırırlar. GLP-1 reseptörleri, β -hücreleri, pankreatik kanal hücreleri, pankreatik kanal glandları, asiner hücreler ve pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) lezyonları içindeki hücreler gibi değişik hücrelerde eksprese olurlar. GLP-1 insan pankreatik duktal hücrelerde GLP-1 reseptörlerini aktive etmek suretiyle mitojenik sinyal yollarını uyarabilir (23). Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA) Yan Etki Bildirim Sistemi (AERS) verilerine göre inkretin mimetik tedavisi ile akut pankreatit, pankreatik kanser ve tiroid kanseri riskine ilişkin artan endişeler gösterilmiştir (24). Bu bildirimlerin çoğu

veritabanlı ve küçük otopsi bulguları raporunu kullanan vaka kontrol çalışmalıdır. Bir çalışmada Tip 2 DM'li inkretin kullanan grupta hücre proliferasyonu ve PanIN lezyonlarının kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Ayrıca inkretin kullanan grupta α -hücre hiperplazisi ve glukagon eksprese eden mikroadenomlar ve 1 olguda glukagon eksprese eden nöroendokrin tümör saptanmıştır (25).

Diyabetli hastalar tedaviden bağımsız pankreatik kanser için yüksek riske sahiptirler ve yaşlı bir popülasyonda yeni başlangıçlı diyabet gizli bir kanser için bir biyobelirteç olabilir. Prospektif randomize kontrollü çalışmalar GLP-1 veya DPP-4 ajanları ile pankreatik duktal adenokanser ve pankreatit arasında herhangi bir ilişki göstermemişlerdir, ancak tedavi süreleri kısadır. GLP-1 temelli tedaviler ile pankreatit, pankreatik ve tiroid kanserleri arasında potansiyel bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için yeterince güçlü ve uzun süreli epidemiyolojik çalışmalara gereksinim olacaktır. PDM ile prezente olan kronik pankreatitli hastaların pankreatik duktal adenokanser gelişimi için taranması ve monitörize edilmesinin gerekip gerekmediğini belirlemek için epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır (23). Tiazolidinedionlardan önemli yan etkileri (örn. osteoporoz, kemik kırıkları, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetmezliği) nedeniyle kaçınılması gerekir. Pankreatitli hastalar osteoporoza yatkındır (14).

Oral pankreatik enzim preparatları ekzokrin pankreatik yetersizliği olan hastalarda yağ emilimini iyileştirir, yağda eriyen vitaminlerin emilimini artırır, metabolik kemik hastalığını ve osteoporozu azaltır, klinik olarak steatoreyi kontrol eder, inkretin hormon sekresyonunu düzeltir (10). Diğer yandan enzim suplementasyonu ile pankreatik ekzokrin eksikliğini düzeltilmesi diyabetin ortaya çıkmasına ya da şiddetlenmesine neden olabilir. Uzun süreli hastalıkta karaciğer glikojen depoları tükendiği için karbonhidrat emiliminin düzelmesi insülinin neden olduğu hipoglisemi riskini arttırılabilir (13).

TROPİKAL KALSİFİK PANKREATİT

Yine kronik pankreatit etyolojisi içerisinde sayılabilen tropikal kalsifik pankreatit genç yaşta başlayan, geniş pankreas kalsifikasyonu ve pankreatik kanalda büyük kalkül formasyonları ile izlenen ve pankreas kanseri için artmış riskin tespit edildiği bir hastalıktır. Tropikal kalsifik pankreatitte diyabet riski artmıştır ve fibrokalküloz pankreatik diyabet olarak bi-

linir (23). Hastalığın seyri çocukluk çağında rekürren abdominal ağrı, puberte döneminde ortaya çıkan diyabet ve genç erişkin dönemde ölüm olarak özetlenebilir.

AKUT PANKREATİT

Tip 2 diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalarla kıyaslandığında 2-3 kat daha yüksek akut pankreatit riskine sahiptirler ve bu risk yaş ve cinsiyetten bağımsızdır (12,27). Akut pankreatitin etyolojisi arasında alkol kullanımı, safra taşı, hipertrigliseridemi, viral nedenler, obezite, ilaçlar sayılmakla birlikte bunların bir kısmı NIDDM'in komorbiditesi, komplikasyonu ya da risk faktörüdür. Hipertrigliseridemi de Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eder ve pankreatit etyolojilerinin %2-7'sini oluşturur, özellikle >1000 mg/dl olan değerlerde risk artar (27,28).

Diyabetik hastadaki pankreas hasarı ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir.

- a. Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar durum gibi akut hiperglisemi pankreasta inflamasyon ve hasara yol açabilir, eşlik eden asidoz, dehidratasyon ve hipertrigliseridemi bu hasarı artırabilir (29).
- b. Diyabetik hastadaki glukagon ve somatostatin seviyelerinin artışı ekzokrin pankreas hasarı ve disfonksiyonuna yol açabilir.
- c. Tip 1 diyabette otoimmün ekzokrin pankreas hasarı görülebilir. Bir çalışmada karbonik anhidraz ve laktoferrine karşı antikolarlar %77 oranında gösterilmiştir (29,30). Otoimmün pankreatitli olguların %50'sinde diabetes mellitus gözlenmektedir (31).
- d. Diabetik otonom nöropati pankreas sekresyonlarında bozulmaya ve ekzokrin yetersizliğe yol açabilir. Ewald ve ark. çalışmasında diyabet süresi ile fekal elastaz-1 konsantrasyonu arasında ters ilişki ve c-peptid ile fekal elastaz-1 arasında korelasyon gösterilmiştir (32). Otonom nöropatiye bağlı olarak yemeğe karşı olan enteropankreatik reflekte bozulma görülmüştür (33).

Antidiyabetik olarak kullanılan yeni nesil ajanlardan inkretinlerin pankreatik kanal hücre proliferasyonunda rol oynadığı spekülasyonu ve bu ajanlara maruz kalan kemirgenler

gibi birtakım hayvan modellerinde pankreatitin belirteçleri için bildirilmiş değişken sonuçlar olmasına rağmen, bugüne dek insanlarda inkretin-indüklenmiş pankreatit ile ilgili bir biyolojik mekanizma tanımlanmamıştır (34). Yine daha önceki çalışmalarda eksanatid (glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti) kullanımı ile akut pankreatit riskinde artış gözlenmesine rağmen günde 2 kez kullanılan eksanatidin diğer anti-diabetik ilaçların kullanımı ile kıyaslandığında yüksek oranda akut pankreatit ile ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu risk artışı eşlik eden diğer durumlara (obezite, safra taşı ve pankreatit geçirme anamnezi) bağlanmıştır (35,36).

PANKREAS KANSERİ VE DİYABETES MELLİTUS

Pankreatik duktal adenokarsinom için risk faktörleri sigara kullanımı, uzun süreli diyabet, obezite, ileri yaş, benzen maruziyeti, aile hikayesi ve kronik pankreatittir. Uzun süreli diyabet pankreas kanseri riskini artırmasına rağmen, pankreas kanserinin kendisi paraneoplastik bir süreç olarak da glukoz intoleransına ve diyabete neden olmaktadır.

En yüksek kanser riski herediter pankreatiti olan hastalarda gözlemlenmiştir. Herediter pankreatit erken yaşta başlayan, katyonik tripsinojen gen (PRSS1) mutasyonları ile karakterize pankreatitin nadir genetik bir formudur.

Obezite, diabetes mellitus (DM) ve glukoz intoleransı hepsi yüksek pankreas kanseri riski ile ilişkilidir (23). 29.133 Finli sigara içen erkek bireylerin yer aldığı bir çalışmada, hem DM varlığı ve hem de bağımsız olarak yüksek insülin konsantrasyonlarının başlangıçtan 10 yıl sonrasında pankreas kanseri riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir (37). Bu sonuçlar, daha yüksek insülin konsantrasyonları ve insülin direncinin ekzokrin pankreas kanseri riskini etkilediği hipotezini desteklemektedir.

Tayvan'dan bir çalışma kronik pankreatit ve DM birlikteliğinde pankreas kanseri için risk oranını (hazard ratio; HR) kontrollere göre 33 kat daha yüksek göstermiştir (38).

Pankreatik kanserli hastaların yarısından fazlasında DM veya hiperglisemi vardır ve hastaların %20-25'inde DM'in başlangıcı pankreas kanseri tanısından 6-36 ay önce ortaya çıkmaktadır. Bu, yeni başlangıçlı DM'nin pankreatik kanser için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (39).

KAYNAKLAR

1. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5:122-31.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S5-S20.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1):S62-S69.
4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:338-42.
5. Ganda O. Secondary forms of diabetes. In: Kahn CR, Weir GC (editors). *Joslin's Diabetes Mellitus*. New York: Lea & Febiger, 1994.
6. Alberti KGMM. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: Tiengo A, Alberti KGMM, Del Prato S, Vranic M (editors). *Diabetes Secondary to Pancreatopathy*. Proceedings of the Post EASD International Symposium on Diabetes Secondary to Pancreatopathy, Padova, 21-22 September 1987, International Congress Series 762. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988: 211-4.
7. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, Alberti KG. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? *Lancet* 1986; 1:1135-8.
8. Wakasugi H, Funakoshi A, Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 1998;33: 254-9.
9. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119: 1324-32
10. Nakamura T, Imamumra K, Takebe K, et al. Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996; 20:169-75.
11. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000; 37:105-10.
12. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32:834-8.
13. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19:7276-81.
14. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013; 13:336-42.
15. Sorli CH, Zhang HJ, Armstrong MB, et al. Basal expression of cyclooxygenase-2 and nuclear factor-interleukin 6 are dominant and coordinately regulated by interleukin 1 in the pancreatic islet. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:1788-93.
16. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, et al. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function. *Acta Endocrinol* 1988; 118:357-64.
17. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology* 2011; 11:279-94.
18. Management of pancreatic diabetes secondary to chronic pancreatitis. Chapter 56, *The Pancreas*. 2nd edition. p:565-70.
19. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (Suppl 6):S381-406.
20. Emami Reidmaier A, Fisel P, Nies AT, et al. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34:126-35.
21. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137:482-8.
22. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, et al. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old glucoseintolerant rats. *Endocrinology* 2000; 141:4600-5.
23. Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas* 2013; 42:1227-37.
24. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagonlike peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141:150-6.
25. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of endocrine and exocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62:2595-604.
26. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003; 79:606-15.
27. Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One* 2012; 7:e53224.
28. Bloomgren KB, Sundstrom A, Steineck G, Wiholm BE. Obesity and treatment of diabetes with glyburid may both risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care* 2002;25:298-302.
29. Kota SK, Krishna SV, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17:799-805.
30. Tanuguchi T, Okazaki K, Okamoto M, et al. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of pancreas. *Pancreas* 2003; 27:26-30.
31. Sanchez-Castanon M, de las Heras-castano G, Lopez-Hoyos M. Autoimmune pancreatitis: an underdiagnosed autoimmune disease with clinical, imaging and serological feature. *Autoimmune Rev* 2010; 9:237-40.
32. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, et al. Determination of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentration (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 2009; 14:118-22.
33. El Newihi H, Dooley CP, Saad C, et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy. *Di g Dis Sci* 1998; 33:705-10.
34. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical histological effects of exendin-4 on rat pancreas. *Diabetologia* 2010; 53:153-9.
35. Bloomgren D, Dore D, Patterson R, et al. Incidence rates for acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes initiating exenatide BID compared to other antidiabetic agents. *Diabetes* 2009; 58:A41.
36. Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother* 2011; 45:e22.

37. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. JAMA 2005; 294:2872-8.
38. Liao KF, Lai SW, Li CI, et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27:709-13.
39. Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. Lancet Oncol 2009; 10:88-95.



FRANOIS DE LA ROCHEFOUCAULD
(1613-1680)

*Yapılan iř ne kadar parlak olursa olsun, yüksek bir amacın sonucu değilse,
büyük sayılmamalıdır.*