

Pankreatogén diabetes – a pankreatektomizált betegek diabetesének kezelésével nyert tapasztalataink

Kis János Tibor dr.,^{1,2} Szemán Andrea dr.,¹ Arapovicsné Kiss Krisztina dr.,¹ Grosz Andrea dr.,² Mészáros Péter dr.,³ Dubóczki Zsolt dr.,³ Schandl László dr.,¹ Winkler Gábor dr.^{1,4}

¹ Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Észak-Közép-budai Centrum, II. Belgyógyászati és Diabetológiai Osztály, Budapest

² Betegellátó Irgalmas Rend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Diabetológia, Budapest

³ Országos Onkológiai Intézet, Daganatsebészeti Centrum, Budapest

⁴ Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

Kulcsszavak

- hasnyálmirigyműtött
- pankreatogén diabetes

Összefoglalás

A hasnyálmirigy betegségéhez társult diabetes egy heterogén betegségcsoport, hiszen a hasnyálmirigy elváltozását több egymástól eltérő kórfolyamat okozhatja. Ezzel magyarázható, hogy sem a betegség diagnosztikai kritériumai, sem a kezelése nem egységes az irodalomban. Ráadásul a pankreatogén diabetes gyakran társul egyéb diabetes-kórformákhoz, nemritkán több párhuzamos patológiai folyamat áll a diabetes hátterében, azaz sok betegnél nem állapítható meg egyértelműen, hogy a hasnyálmirigy betegsége milyen mértékben vesz részt a hiperglikémia kialakításában. Dolgozatunkban összefoglaljuk a pankreatogén diabetes diagnózisával, kezelésével kapcsolatos jelenlegi ismereteket, illetve bemutatjuk az általunk gondozott, hasnyálmirigy-eltávolításon átesett betegekkel nyert tapasztalatainkat.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Kis János Tibor

Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Észak-Közép-budai Centrum,

II. Belgyógyászati és Diabetológiai Osztály

1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: kis.janos@janoskorhaz.hu

Közlésre érkezett: 2022. február 16.
Közlésre elfogadva: 2022. május 20.

Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



Key words

- pancreas diabetes
- pancreatic surgery

Pancreas diabetes – experiences with the treatment of patients overwent underwent pancreatectomy

Diabetes associated with pancreatic disease is a heterogeneous group of diseases, as pancreatic lesions can be caused by several different disease processes. This explains why neither the diagnostic criteria nor the treatment of the disease are uniform in the literature. In addition, pancreatogenic diabetes is often associated with other forms of diabetes, often with multiple concomitant pathological processes. In many patients the extent to which pancreatic disease is involved in the development of hyperglycemia is unclear. In our dissertation we summarize the current knowledge about the diagnosis and treatment of pancreatogenic diabetes, and we present our experiences with patients who have undergone pancreatic removal.

A cukorbetegség leggyakoribb formája a 2-es típusú (T2DM), ezt követi az 1-es típusú diabetes (T1DM) és a terhesség alatt felismert cukorbetegség. A cukorbetegség etiológiai osztályozása alapján az egyéb kategóriába tartoznak a szekunder diabetes típusai, illetve egyéb genetikai okra és gyógyszer-mellékhatásra visszavezethető diabetes-kórformák.¹ Ebbe az egyéb kategóriába tartozik a cukorbeteg 1–3%-a.² Az egyéb kategóriacsoport nagyjából felét a pankreatogén diabetes (T3cDM) alkotja, amely a hasnyálmirigy betegsége vagy hiánya miatt kialakuló diabetesforma. A pankreatogén diabetesre jellemző, hogy rendszerint együtt jár a hasnyálmirigy külső elválasztású részének funkciózavarával is. Maga a kórkép sem egységes, leggyakrabban krónikus pancreatitishez, hasnyálmirigyrákhoz, haemochromatosishoz, cysticus fibrosishoz társul.³ Legritkábban a hasnyálmirigy eltávolítása után alakul ki. Ezen betegcsoport diabetesének labilitását növeli az exokrin funkció kiesése miatti emésztési zavar, a glükagon hiánya, az alapbetegség (többnyire neoplasma) és annak kezelésének szövődményei, a műtét kiterjedtsége.⁴ Dolgozatunkban a T3cDM sajátosságait és a szakrendelőnkben gondozott, pankreatektomizált betegekkel nyert tapasztalatainkat foglaljuk össze.

A PANKREATOGÉN DIABETES DIAGNÓZISA

A T3cDM diagnózisának kritériumrendszere még nem kiforrott, a legtöbb szerző szerint akkor állíthatjuk fel ezt

a diagnózist, ha a beteg megfelel a cukorbetegség diagnosztikai kritériumainak, ha megállapítható az exokrin hasnyálmirigy betegsége, és akiknek cukorbetegsége nagy valószínűséggel az exokrin hasnyálmirigy betegsége miatt alakult ki.³ Más szerzők szerint a T3cDM diagnózisához a hasnyálmirigy exokrin elégtelenségének egyértelmű megléte szükséges, amit monoklonális székellet-elasztáz-1-tesztrel vagy funkcionális tesztekkel igazolnak, illetve képalkotó vizsgálattal (endoszkópos ultrahanggal, MRI vagy CT) vizualizálható a kóros hasnyálmirigy-állomány, és a T1DM-re jellemző társuló autoantitestek nem mutatók ki.⁵ A diagnózist a pancreaspolipeptid (PP), az inkretin- vagy inzulinszekréciós rendellenességek bizonyítékai, illetve az inzulinrezisztencia hiánya is megerősítheti.³ Ezek a kritériumok elsősorban a cukorbetegség kialakulásakor használhatóak, hiszen a régóta fennálló T1DM-ben vagy T2DM-ben szenvedő betegeknél az inzulinhiány hasnyálmirigy-sorvadásal és exokrin elégtelenséggel is járhat. A cukorbetegség klasszifikációja során a T3cDM és a T2DM elkülönítése a legnagyobb kihívás, mivel a T2DM a teljes populáció 8%-ában fordul elő, így elég gyakori ahhoz, hogy hasnyálmirigy-betegségben szenvedő betegeknél is jelen legyen.⁵ A T3cDM igazolható a vegyes táplálékfelvételre adott PP-válasz hiányának dokumentálásával, amely a legjobban megkülönbözteti a T2DM-től.⁷ Véleményünk szerint számos esetben a T3cDM egyéb diabetesformához, leggyakrabban T2DM-hez társul, ilyen esetben a hiperglikémiának pankreatogén komponense is van, azaz nem

„tisztán” hasnyálmirigy-eredetű. Leggyakrabban a krónikus pancreatitis és a T2DM társul. A két hiperglikémiával járó patogenezis közül bármelyik lehet az elsődleges, azonban az aktuálisan domináló kórfolyamat jelentősen befolyásolja a választandó vércukorcsökkentő kezelést. Azon betegeknél, akiknek korábban nem volt diabetese és a hasnyálmirigy teljes eltávolítására került sor, a diabetes hátterében 100%-ban T3cDM áll, azaz náluk „tisztán” pankreatogén a diabetes.

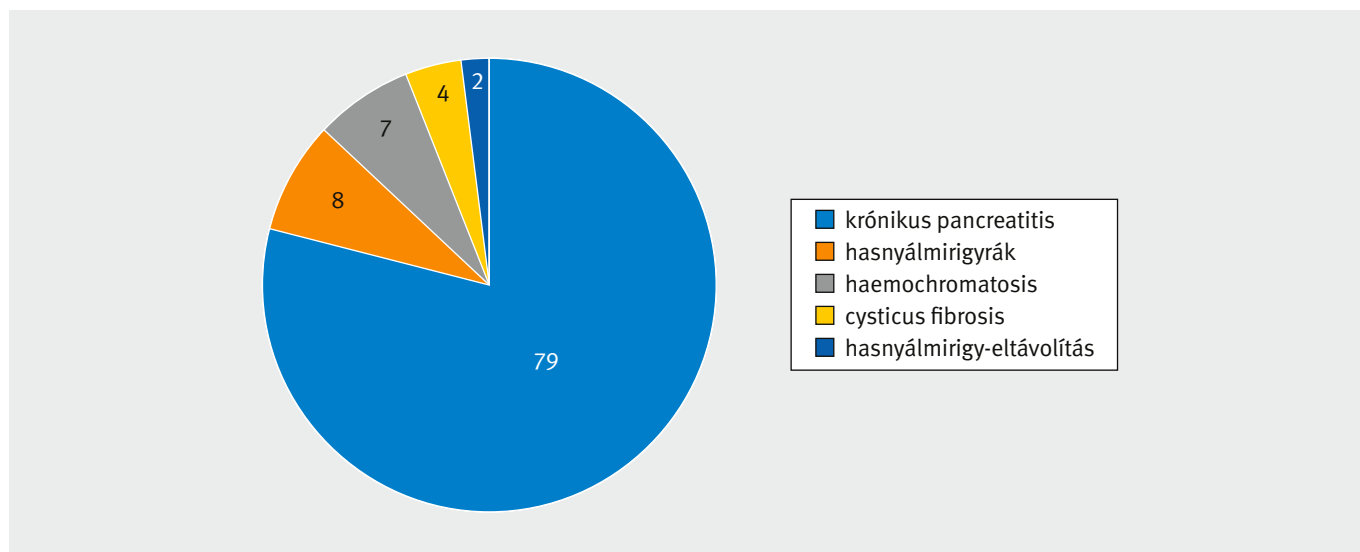
I A PANKREATOGÉN DIABETES EPIDEMIOLÓGIÁJA

A T3cDM prevalenciája nem ismert, az esetek számát becslés alapján próbálták meghatározni.⁸ A becslés során a T3cDM hátterében álló két leggyakoribb kórfolyamat prevalenciáját vették alapul. Százezer lakosra évente 33,7 krónikus pancreatitis- és 8,1 adenocarcinoma-esettel számolva a cukorbeteg 0,5–1%-ának lehet T3cDM-je.³ Nem csupán becsült, hanem számolt adatokkal is rendelkezünk. A legnagyobb felmérést a marburgi klinikán végezték. A klinikára két év alatt felvett cukorbeteg közül 1868-at reklasszifikáltak.⁹ Meglepetésre a betegek alig több mint a felénél határozták meg előzetesen a diabetes típusát. Eredményeik alapján a cukorbeteg jelentős

részének, mintegy 9,2%-ának volt T3cDM-e. A T3cDM-es betegek 79%-a krónikus pancreatitis, 8%-a hasnyálmirigyrák, 7%-a haemochromatosis, 4%-a cysticus fibrosis, 2%-a hasnyálmirigy-eltávolítás miatt lett cukorbeteg (1. ábra).⁹ Eredményeik alapján a teljes diabeteses populáción belül a T3cDM gyakorisága jóval nagyobb (9,2%), mint más szerzőknél (0,5–1%).³ A jelentős különbség hátterében a korábbi téves klasszifikáció, illetve az eltérő diagnosztikus módszerek állhatnak. Összességében megállapítjuk, hogy a teljes diabeteses populáció 0,5–9%-ának lehet T3cDM-je. A széles tartomány jól mutatja a diagnosztikus és klasszifikációs nehézségeket. Mivel a krónikus pancreatitis esetek hátterében többnyire (kb. 70%-ban) az alkoholfogyasztás áll, az egyes közösségek alkoholfogyasztási szokásai is jelentősen befolyásolhatják a T3cDM előfordulását.¹⁰

I A PANKREATOGÉN DIABETES KLINIKAI JELLEMZŐI

A T3cDM klinikuma jelentősen különbözik a többi diabetes-kórformától. Az exokrin funkció csökkenése vagy teljes kiesése az emésztőenzimek mennyiségének jelentős csökkenéséhez, emésztési zavarhoz vezethet, ami fogást eredményezhet.¹¹ A testsúlyvesztés kompenzálására



1. ábra. A T3cDM hátterében álló kórfolyamatok gyakorisága a marburgi klinika adatai alapján

az emésztőenzimek pótlása és a szokásosnál nagyobb mennyiségű kalória, szénhidrát és fehérje fogyasztása javasolt. Az emésztőenzim-termelés csökkenése vagy kiesése természetesen az elfogyasztott szénhidrát emésztésére is hatással van, jelentősen megnöveli az adott szénhidrát felszívódásának variabilitását. A szénhidrátok vércukoremlő hatásának labilitását tovább növeli az operált betegeknél gyakran megfigyelt hasmenés, amely különösen a gyomorcsonkolt vagy bélresection átesett betegeknél jelentős. Krónikus pancreatitis esetén az első fájdalom jelentkezése után 6–8 évvel alakul ki a diabetes, amelyre egyaránt jellemző az inzulin és a glükagon hiánya.¹² Mivel a krónikus pancreatitis hátterében a leggyakoribb kiváltó tényező az alkohol, a máj fibrotikus átalakulása esetén a glikogénraktár hiánya miatt megnövekedett hipoglikémia-rizikó is jelentős. Pankreatektomizált betegek esetében az inzulinhiány azonnal kialakul, ami miatt prompt bázis-bólus inzulinkezelés szükséges. Még T1DM-es betegek esetében is a cukorbetegség kialakulásakor van saját reziduális inzulintermelés, továbbá jól ismert a „mézeshetek” időszakának jelensége, amikor átmenetileg az inzulintermelő béta-sejtek képesek klinikailag is jelentős mennyiségű inzulint termelni, aminek köszönhetően gyakran jelentős mértékben csökken a szükséges inzulin mennyisége. Pankreatektomizált betegeknek ezzel szemben azonnal meg kell tanulniuk pontosan egyeztetni az elfogyasztott szénhidrát és az ahhoz szükséges adandó inzulin mennyiségét, időzítését. A teljesen kiesett inzulintermelés miatt a szervezet nem tud „rásegíteni”, ha aluldozírozzuk az inzulint. Ugyanakkor a glükagontermelés kiesése miatt jelentősen sérül a hipoglikémia elleni védelem is. A PP-termelés kiesése fokozza a hepatikus inzulinrezisztenciát,³ emiatt a bazális endogén glükóztermelés is növekszik. A T3cDM-es betegek diabetesének kezelése során figyelemmel kell lennünk a pancreasbetegség, illetve az eltávolítás okára. Krónikus pancreatitises betegeknél gyakran még van saját inzulintermelésük, amit kihasználhatunk a kezelés során, ugyanakkor az anamnézisben sokszor szereplő alkoholfogyasztás miatt nagyon gyakori a súlyos, fájdalmas, neuropathia előfordulása. Pankreatektomizált betegek esetében gyakran adenocarcinoma miatt történt műtét, melynek az 5 éves túlélése csekély, ezért a hosszú távú szövődmények kialakulása nem valószínű, így nem kell feltétlenül normoglikémiára törekedni.

A T3CDM-ES BETEGEK DIÉTÁS KEZELÉSE

A T3cDM-es betegekre az emésztőenzimek hiánya miatt többnyire az alultápláltság jellemző, emiatt általában a szokásosnál nagyobb mennyiségű szénhidrát bevitelét forszírozzuk. Ha a T3cDM hátterében pancreatitis áll, akkor a szigorú pancreasétrendet kell tartani, amelynek alapja a zsírszegény (10–30 gramm/nap), optimálisan közepes hosszúságú zsírsavakat tartalmazó, durva rostoktól, erős fűszerektől mentes étrend, napi 5–7-szer kis adagokban történő étkezés¹¹ és természetesen a szigorú alkoholorszáklás.¹³ Pankreatektomizált betegeknél nem fenyeget a pancreatitis veszélye, azonban ha csonkoló műtéten is átesetek, akkor az megnehezítheti a szükséges szénhidrátmennyiség elfogyasztását. Náluk a szénhidrátbevitel maximumát többnyire általános állapotuk és gyomruk, tápcsatornájuk befogadóképessége szabja meg. Míg a műtét utáni hetekben napi 100–120 gramm szénhidrát bevitel a szokásos, későbbiekben nem ritka a napi 300–350 gramm szénhidrát elfogyasztása sem. Sajnos még ilyen szénhidrát- és kalóriabevitel mellett is a fogyás a jellemzőbb. Az emésztés elősegítésére 3-szor 25 000–50 000 E emésztőenzimet kapnak, sőt nemritkán a kisétkezésekhez is 2–3-szor 10 000–25 000 E-et javasolunk, továbbá a gyorsult gyomor-bél passage miatt perisztaltika-gátlókat alkalmazunk.

A T3CDM-ES BETEGEK VÉRCUKORCSÖKKENTŐ KEZELÉSE

A T3cDM-es betegcsoport rendkívül heterogén mind a diabetes kialakulása, mind pedig a hasnyálmirigy-betegség oka, az általános állapot, az endogén inzulintermelés, a társbetegségek és várható élettartam szempontjából. A heterogenitás mellett a betegség klasszifikációs nehézsége is magyarázza azt, hogy nincs egységes ajánlás a T3cDM vércukorcsökkentő kezelése szempontjából. A vércukorcsökkentő kezelés alapvetően inzulinkezelést jelent, de az inzulinra még nem szoruló, reziduális inzulintermelésre képes T3cDM-es betegeknél megpróbálhatjuk a metformin adását. A metforminkezelésnek gátja az e betegekre jellemző hasi panaszok, ezen belül a hasmenés, illetve metformin mellett is tapasztalható fogyás.

A metforminterápiát azonban teljesen nem iktathatjuk ki, hiszen használatát kedvező onkológiai adatok is támogatják.¹⁴ Az inkretintengelyen ható készítményeket a felmerült pancreasszövődmények miatt nem javasolják, ráadásul a GLP-1-RA (glükagonszerű peptid-1 receptor-agonisták) testsúlycsökkentő hatása jelen esetben szintén káros lehet.¹⁵ Ugyanilyen okból nem javasolják az SGLT-2-gátlók (nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók) adását sem T3cDM-es betegeknél.¹⁴ Mivel az SGLT-2-gátlók hatásmechanizmusa a hasnyálmirigytől független, adásuk ideális lenne, ezért saját gyakorlatunkban a nem sovány T3cDM-es betegeknél korlátozott mértékben, de alkalmazom ezt a csoportot is. Az elérhető ajánlások az inzulinkezelésre nem szoruló betegeknél a metformin és a prandiális hatású (gliklazid) szulfanilurea adását javasolják. A gliklazid választását támogatja, hogy alkalmazása esetén az étkezések között kisebb a hipoglikémia veszélye.¹⁵ Természetesen azon T3cDM-es betegeknél, akiknek jelentős hiperglikémiájuk van, mivel inzulintermelő kapacitásuk jelentősen csökkent, vagy pancreasresection estek át, inzulinkezelés szükséges. Erre a betegcsoportra jellemző az alacsony inzulinigény, a nagyfokú inzulinérzékenység, a jelentős labilitás, amit a teljes inzulin- és glükagonhiány, illetve a felszívódás fluktuációja magyaráz.

I A PANKREATEKTOMIZÁLT BETEGEK KEZELÉSE

Az elmúlt években szoros együttműködés alakult ki az Országos Onkológiai Intézet Daganatsebészeti Centruma, a Betegellátó Irgalmas Rend, Budai Irgalmasrendi Kórház Diabetológiai ambulanciája majd az Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő II. Belgyógyászati és Diabetológiai Osztálya között. Az együttműködés a pancreasresection átesett betegek diabetológiai oktatását, kezelésének elindítását, a betegek jelentős részének akár élethosszig való követését jelenti. A sebészeti osztályon a műtét után azonnal elindul a betegek inzulinkezelése, oktatása. A sebészeti osztályról való kibocsátás napján a diabetológiai ambulancián jelennek meg a dél-előtti órákban. Itt dietetikus, diabetológiai szakasszisztens és diabetológus orvos közreműködésével a beteg és egy közeli hozzátartozója intenzív, személyre szabott oktatáson vesz részt. Minden beteget a bázis-bólus kezelés elvei

alapján kezelünk. Az inzulin fajtájának kiválasztása során speciális szempontokat kell figyelembe vennünk. A beteget diabetesük szempontjából is fel kell készíteni az onkológiai kezelésre, vizsgálatokra, amelyek miatt gyakran kell éhezniük, várhatóak az onkológiai kezelésből eredő gasztrointesztinális mellékhatások. A betegeknek megbízható, rugalmasan adható, a napi 24 órát biztosan lefedő bázisinzulin-hatásra van szükségük, ezért jelenleg minden beteget második generációs analóg bázisinzulin-kezelésre állítunk. A második generációs analóg bázisinzulinok használata mellett kevesebb hipoglikémia várható, a beadási időpont szabadabban változtatható, mint az egyéb bázisinzulinok esetében, így a gyakori kórházi kezelések, vizsgálatok, utazás stb. nem nehezíti meg a bázisinzulin beadási időpontjának megszervezését. A bólusinzulin kiválasztása során az elsődleges szempont az, hogy azt rugalmasan igazítsuk a beteg igényeihez. A legtöbb betegnél a legfontosabb, hogy ne veszítsen a testsúlyából. Bólusinzulinként többnyire humán gyors hatású inzulint választunk, azért, hogy könnyebb legyen a napi többszöri kis volumenű étkezési rendszer kialakítása. A kisebb ételadagokat a műtött betegek jobban tolerálják, a nagyobb napi szénhidrátbevitel jobban szétosztható. A kezelési rendszer felállítása, az egyéni célértékek során figyelembe kell vennünk a betegek anamnézisének, az aktuális általános állapotukat és a várható élettartamukat.

I A PANKREATEKTOMIZÁLT BETEGEK DIABETESÉNEK KEZELÉSÉVEL ELÉRT EREDMÉNYEINK

Az Országos Onkológiai Intézetben 2015. 01. és 2021. 06. között 60 beteg esetében történt teljes hasnyálmirigy-eltávolítás, közülük 44 beteg került a gondozásunkba, a betegek átlagéletkora 68 év volt. Ezen 44 beteg adatainak feldolgozása a műtét utáni 3–6 hónapban történt (1. táblázat). A betegek átlagos napi összes inzulinigénye 33 E volt. A bólusinzulin átlagos napi dózisa 23 E, gyakoriak voltak a kis inzulinigényű betegek, az egyes betegek bólusinzulin-igénye napi 6–52 E között mozgott. A bázisinzulin átlagos dózisa 10 E volt, a két szélső értéke napi 4 és 28 E. A gondozott betegek műtét utáni 3–6 hónap átlagos HbA_{1c}-értéke 7,5%, a két szélsőérték 5,7% és 9,9%. A kiindulási testsúlyukból (64,8 kg-ról 62,3 kg-ra),

1. táblázat. Pankreatektomizált betegek diabetesének kezelésével elért legfontosabb eredményeink (betegek száma: 44; 20 férfi, 24 nő)

	Átlag	Szélső értékek
Napi inzulindózis (E)	33	12–70
Bólusinzulin-dózis (E)	23	6–52
Bázisinzulin-dózis (E)	10	4–28
3–6. hónap közötti HbA _{1c} (%)	7,5	5,7–9,9
	Kiindulási	3–6 hónap múlva
Testsúly (kg)	64,8	62,3
BMI (kg/m ²)	23,1	22,2

átlagosan 2,5 kg-ot veszítettek, a BMI-értékük 23,1 kg/m²-ről 22,2 kg/m²-re csökkent. A betegeket átlagosan 2,6 évig követtük, 14 beteg már elhunyt. Egyetlen olyan esetről sincs tudomásunk (Egészségügyi Elektromos Szolgáltatási Térben [EESZT] is ellenőrizve), amelynek során a gondozott betegeink a diabetes akut anyagcsere-kisiklása miatt kerültek volna kórházba vagy sürgősségi osztályra.

GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK

A T3cDM több eltérő etiológiájú és heterogén prognózissal járó betegségek csoportja. Jellemzően csökken mind az inzulin, mind az emésztőenzimek termelése. A T3cDM sokszor nem különül el élesen az egyéb diabetes-kórformáktól.³

Leggyakrabban a T2DM és a T3cDM mögött álló patomechanizmusok párhuzamosan rontják a betegek glikémiás értékeit. A panreasresection átesett betegek diabetesese, ha korábban nem volt diabetesük, „tisztán” pankreatogén, ezért a velük nyert tapasztalatok elősegíthetik az egyéb T3cDM-es betegek diabetesének hátterében álló kórfolyamatok megértését és kezelését is. Véleményünk szerint a panreasresection átesett betegek kezelése, gondozása során – az alapbetegség többnyire rossz prognózisa miatt – az elsődleges szempont nem a hosszú távú szövődmények megelőzése, hanem az, hogy a beteg diabetesese, illetve annak akut szövődményei ne korlátozzák az onkológiai kezelést, lassítsuk a betegek testsúlyának vesztését, és a diabetes kezelésével, annak „túlintenzifikálásával” lehetőség szerint ne rontsuk az életminőségüket.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

GLP-1: glukagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GLP-1-RA:** GLP-1-receptorantagonista; **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2); **PP:** pancreas-poliptid; **T3cDM:** pankreatogén diabetes.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). Diabetologia Hungarica 2020; 28(3): 119–204. doi: 10.24121/dh.2020.14

2. Alberti KGMM, Zimmet PZ: New diagnostic criteria and classification of diabetes – Again? Diabet Med 1998; 15: 535–536. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<535::AID-DIA670>3.0.CO;2-Q

3. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al.: Forsmark Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1: 226–237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6

4. Maeda H, Hanazaki K: Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatology* 2011; 11: 268-276. doi: 10.1159/000328785
5. Ewald N, Bretzel RG: Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – Are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013; 24: 203-206. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017
6. Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al.: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 177-188.
7. Bhattamisra SK, Siang TC, Rong CY, et al.: Type-3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas – An update. *Curr Diabetes Rev* 2019; 15: 382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702
8. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al.: Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8
9. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al.: Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 338-342. doi: 10.1002/dmrr.2260
10. Nikkola J, Laukkanen J, Lahtela J, et al.: The long-term prospective follow-up of pancreatic function after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: Recurrence predisposes one to pancreatic dysfunction and pancreatogenic diabetes. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 183-190. doi: 10.1097/MCG.0000000000000564
11. Iván G: The principles of the treatment of pancreatic diabetes. *Orv Hetil* 2009; 150: 273-276. doi: 10.1556/OH.2009.28486
12. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al.: Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
13. Kocher H, Kadaba R: Chronic pancreatitis: dietary supplements. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: 0417.
14. Ewald N, Hardt PD: Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7276-7281. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
15. Cui YF, Andersen DK: Pancreatogenic diabetes: Special considerations for management. *Pancreatology* 2011; 11: 279-294. doi: 10.1159/000329188