

ANGELIKA KARGULEWICZ, MARIAN GRZYMISŁAWSKI

NIEWYDOLNOŚĆ ZEWNĄTRZYWDZIELNICZA TRZUSTKI Z TOWARZYSZĄCĄ NADMIERNĄ MASĄ CIAŁA ORAZ ZABURZENIAMI W GOSPODARCE WĘGLOWODANOWEJ

*EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY CONCOMITANT WITH EXCESSIVE BODY MASS
AND DISTURBANCES IN CARBOHYDRATE METABOLISM*

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Marian Grzymisławski

Streszczenie

Obecnie istnieją pojedyncze doniesienia naukowe wskazujące na upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób z nadmierną masą ciała. Proces patologiczny, który toczy się w obrębie trzustki wpływa na funkcjonowanie całego narządu ze względu na spójność funkcjonalną oraz anatomiczną części zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej. Zmniejszona produkcja enzymów trzustkowych prowadzi do upośledzenia procesu trawienia składników odżywczych i wystąpienia objawów klinicznych w postaci biegunki, dolegliwości bólowych w jamie brzusznej oraz utraty masy ciała. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki często współistnieje z zaburzeniami w obrębie gospodarki węglowodanowej i występuje u 50% osób z cukrzycą typu I oraz 30 – 50% z cukrzycą typu II. Cukrzyca powoduje zmiany morfologiczne w trzustce w postaci atrofii. Badania wykazały, że pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zmniejszoną masą trzustki w porównaniu do osób zdrowych w populacji. Funkcja zewnątrzwydzielnicza trzustki może być również upośledzona u osób z otyłością, u których stwierdza się niższe stężenie elastazy-1 w kale niż u osób z prawidłową masą ciała. Nadmierne obciążenie komórek trzustki trójglicerydami prowadzi do zaburzenia funkcji wewnątrzwydzielniczej, a pośrednio może wpływać również na jej funkcję zewnątrzwydzielniczą.

SŁOWA KLUCZOWE: niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, otyłość, cukrzyca.

Summary

There is scientific evidence that subjects with excessive body weight present disturbances in pancreatic exocrine function. Pathological process can affect pancreatic endocrine as well as exocrine function due to its anatomical and functional integrity. Diminished output of pancreatic enzymes may lead to maldigestion of nutrients and therefore to clinical manifestations such as diarrhoea, abdominal pain and weight loss. Exocrine pancreatic insufficiency often coexists with disturbances in carbohydrate metabolism and occurs in 50% of patients with diabetes mellitus type I and in 30–50% of patients with diabetes mellitus type II. Disturbances in carbohydrate metabolism may cause pancreatic changes in form of atrophy. Studies revealed that patients with diabetes mellitus exhibit a lower weight of the pancreas in comparison to healthy controls. Pancreatic exocrine function may be also impaired in patients with obesity. Subjects with excessive body mass display lower content of fecal elastase-1 than normal-weight controls. Triglycerides accumulate in the pancreas causing endocrine pancreatic disturbances and indirectly can affect exocrine pancreatic function.

KEY WORDS: exocrine pancreatic insufficiency, obesity, diabetes mellitus.

Obecnie istnieją pojedyncze doniesienia naukowe wskazujące na upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób z nadmierną masą ciała. Zwraca się również uwagę na zależność anatomiczną oraz funkcjonalną części zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej trzustki. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki została udokumentowana u osób z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej.

Diagnostyka niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki

W diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki zastosowanie znajdują badania czynnościowe pośrednie i bezpośrednie [1, 2]. Złotym standardem

jest test sekretynowo-pankreozyminowy. Badanie polega na analizie objętości soku trzustkowego oraz zawartości wodorowęglanów po stymulacji narządu sekretyną i cholecysto-pankreozyminą. Powyższa metoda jest kosztowna oraz inwazyjna, dlatego zastosowanie znajdują metody pośrednie, wśród nich oznaczanie elastazy-1 w kale [1, 2]. Elastaza-1 (E1) nazywana również pankreatopeptydazą jest glikoproteiną o właściwościach enzymatycznych, odporną na rozkład przez florę bakteryjną. Pomiar stężenia E1 w kale jest metodą odznaczającą się wysoką czułością (93–100% w przypadku niewydolności trzustki o średnim nasileniu oraz 96 – 100% w przypadku ciężkiej niewydolności trzustki) oraz wysoką specyficzością (93–98%) [2–4]. Wartością prawidłową jest stężenie E1 w g kały > 200 µg. Ilość elastazy w gra-

nicach 100–200 µg/g kału świadczy o lekkiej i średnio-ciężkiej niewydolności trzustki, z kolei < 100 µg/g kału o ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [1, 2]. Nieinwazyjnym testem do oceny czynności trzustki jest również test na trawienie skrobi. Dotychczas nie został zastosowany w diagnostyce czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób otyłych.

Zależność funkcjonalna zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej części trzustki

Proces patologiczny, który toczy się w obrębie trzustki wpływa na funkcjonowanie całego narządu ze względu na spójność funkcjonalną oraz anatomiczną części zewnątrz- oraz wewnątrzwydzielniczej [5]. Do zmian, które mogą wystąpić w obrębie trzustki zalicza się: włóknienie, stłuszczenie, hiperplazję nabłonkową oraz depozycję protein w obrębie narządu. Powyższe zmiany są naturalną konsekwencją procesów starzenia i upośledzają zarówno funkcję zewnątrz-, jak i wewnątrzwydzielniczą trzustki. Zmniejszona produkcja enzymów trzustkowych prowadzi do upośledzenia procesu trawienia składników odżywczych i wystąpienia objawów klinicznych w postaci biegunki, dolegliwości bólowych w jamie brzusznej oraz utraty masy ciała. Najczęstszą przyczyną niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest przewlekłe zapalenie trzustki, zwłóknienie torbielowate, zespół Swachmana-Diamonda, choroba trzewna oraz nieswoiste zapalenia jelit [6]. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki często współistnieje z zaburzeniami w obrębie gospodarki węglowodanowej. Schorzenia, które mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy to ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zabiegi operacyjne trzustki, hemochromatoza, zwłóknienie torbielowate oraz choroba trzewna. Powyższe stany patologiczne są przyczyną ok. 0,5–1,15% przypadków cukrzycy [3]. Niewydolność zewnątrzwydzielnicza występuje u ok. 52,4% (18–100%) osób z cukrzycą. W doniesieniach naukowych podkreśla się, iż niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki dotyczy 50% osób z cukrzycą typu I oraz 30–50% z cukrzycą typu II [4]. W innym badaniu wykazano, że nawet 43–80% osób z cukrzycą typu II cierpi na zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki [3]. Cukrzyca powoduje zmiany morfologiczne w trzustce w postaci atrofii oraz wpływa na masę narządu. Badania wykazały, że pacjenci z cukrzycą charakteryzują się zmniejszoną masą trzustki w porównaniu do osób zdrowych w populacji [4]. Mniejsza masa trzustki u pacjentów z cukrzycą jest spowodowana involucją miększu zewnątrzwydzielniczego trzustki [3]. W młodzieńczej postaci cukrzycy stwierdza się atrofię narządu, spadek infiltracji kwasów tłuszczowych, zwłóknienie oraz utratę komórek acynarnych [3]. Powyższe zmiany częściej występują u pacjentów z cukrzycą typu I, natomiast u osób z cukrzycą typu II odwrotnie korelują ze stężeniem C-peptydu [3]. Ponadto, przewlekły stan zapalny w obrębie trzustki stwierdzono u 11,2% pacjentów z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej oraz tylko u 5,3% zdrowych ochotników [7]. Biegunka tłuszcz-

czowa, jako wskaźnik zaburzeń w trawieniu składników odżywczych została rozpoznana u 60% osób z cukrzycą [8]. U tych pacjentów występowanie biegunki tłuszczowej odwrotnie korelowało ze stężeniem elastazy-1 w kale. Wraz z wydłużeniem czasu trwania zaburzeń w gospodarce węglowodanowej dochodzi do pogorszenia funkcji trzustki. Stwierdza się postępującą atrofię oraz zmniejszoną produkcję trzustkowych enzymów trawiennych [2].

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej

Większość pacjentów z cukrzycą nie odczuwa specyficznych objawów klinicznych związanych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki. Uwalnianie enzymów trzustkowych stwierdza się jednak na zmniejszonym poziomie, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej o długim okresie trwania [2]. W swoim badaniu Rathmann nie wykazał, iż stężenie ekstazy-1 w kale zmniejsza się wraz z czasem trwania cukrzycy [9]. Jednakże pacjenci z niewyrównaną oraz nieprawidłowo leczoną cukrzycą wykazują statystycznie niższe stężenie elastazy-1 w kale niż pacjenci z prawidłowo kontrolowaną cukrzycą oraz wyrównanym, prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy krwi [2]. Powyższa zależność jest częściej obserwowana u pacjentów ze współistniejącą nadmierną masą ciała w postaci otyłości.

Istnieje wiele hipotez tłumaczących udział cukrzycy w zaburzeniach funkcji trzustki. Jedną z teorii jest rola insuliny jako czynnika troficznego dla zewnątrzwydzielniczej części trzustki [4]. Wskazuje się, że insulina zwiększa produkcję enzymów trawiennych przez trzustkę. Badanie przeprowadzone przez Adlera wykazało, że podaż glukozy, a jednocześnie wzrost stężenia insuliny w surowicy krwi powoduje wzrost produkcji amylazy u szczurów bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej [10]. Należy zaznaczyć, że stężenie lipazy oraz chymotrypsynogenu było niższe niż w grupie kontrolnej. U szczurów z cukrzycą, pomimo wysokiego stężenia glukozy, aczkolwiek niskiego stężenia insuliny zaobserwowano zmniejszoną produkcję amylazy, co wskazuje na domniemaną rolę insuliny w procesie syntezy białka oraz uwalniania zymogenu. Inna hipoteza dotyczy wpływu cukrzycy na zmiany w zakresie produkcji innych hormonów wysp trzustkowych [4]. Niektórzy autorzy kojarzą podwyższone stężenie glukagonu oraz somatostatyny z dysfunkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki. Badacze wskazują również, że niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u osób z cukrzycą może być spowodowana angiopatią, która przyczynia się do zmian w obrębie tętnic, włóknienia oraz atrofii narządu [3]. Inną przyczyną niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki może być problem autoimmunizacji. Kobayashi wykazał, że 39% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu I prezentuje przeciwciała skierowane przeciw trzustkowej cytokeratynie [11]. Powyższe przeciwciała występowały tylko u 0,9% osób z cukrzycą typu

II. Uważa się również, że nadekspresja TGF-Q 1 może powodować zapalenie trzustki w modelu zwierzęcym, a w dalszej konsekwencji rozwój cukrzycy [3]. Ponadto, przyczyn zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki upatruje się również w cukrzycowej neuropatii, która powoduje zaburzenie funkcji osi jelitowo-trzustkowej oraz zmiany w uwalnianiu peptydów żołądkowo-jelitowych.

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki u osób z nadmierną masą ciała

W badaniu przeprowadzonym przez Teichmanna i współautorów wykazano, iż u kobiet otyłych (BMI > 30 kg/m²) stwierdza się zmniejszone stężenie EI w kale w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała [12]. Obniżone stężenie EI w kale było niezależne od zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, schorzeń trzustki oraz pęcherzyka żółciowego. Wcześniejsze wyniki badań wskazują na istnienie korelacji pomiędzy wartością wskaźnika masy ciała BMI, a stężeniem EI w kale [13]. Mechanizm odpowiedzialny za powyższą zależność nie jest do końca wyjaśniony i wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych. U osób z cukrzycą wykazujących nadmierną masę ciała (BMI > 25 kg/m²) stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki [2]. W badaniu przeprowadzonym przez Hahn'a i współautorów stwierdzono stężenie EI w kale < 200 µg/g u 11 pacjentów z cukrzycą oraz nadmierną masą ciała, natomiast przy braku obecności nadwagi i otyłości tylko 4 pacjentów diabetologicznych wykazywało stężenie EI < 200 µg/g kału [2]. Jednocześnie w pracy podkreśla się brak zależności pomiędzy zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, a nadmierną masą ciała, jeśli jednocześnie nie współwystępuje cukrzyca [2].

W doniesieniach naukowych podkreśla się także, iż otyłość jest czynnikiem prognostycznym w określeniu stopnia ciężkości ostrego zapalenia trzustki [14, 15]. Wskazuje się, iż powikłania OZT (ostre zapalenie trzustki) są znacznie cięższe u pacjentów z otyłością, aniżeli u osób prezentujących prawidłową masę ciała [14, 15]. U pacjentów z większą ilością tkanki tłuszczowej częściej stwierdza się ciężką postać OZT aniżeli postaci o umiarkowanym oraz lekkim nasileniu [15]. Otyłość jest związana z przewlekłym stanem zapalnym, w którym dochodzi do zwiększonego uwalniania cząsteczek prozapalnych, takich jak MCP-1 (ang. monocyte chemoattractant protein-1), czynnik TNF-α (ang. tumor necrosis factor-α), HGF (ang. hepatocyte growth factor), PAI-1 (ang. plasminogen activator inhibitor-1), interleukiny 6 i 8 oraz obniżonej syntezy adiponektyny [15, 16]. Tkanka tłuszczowa oraz obszary jej martwicy stanowią istotne źródło mediatorów prozapalnych przyczyniając się do rozwoju systemowej odpowiedzi zapalnej w modelu OZT. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na otyłych myszach, osobniki z nadmierną masą ciała i jednocześnie większą ekspresją TNF-α wykazują wyższy wskaźnik śmiertelności z powodu

OZT niż zwierzęta z grupy kontrolnej [15]. Nadmierna masa ciała jest związana także z nadmierną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS, ang. reactive oxygen species), które z kolei powodują uszkodzenie tkanek, w tym komórek trzustki. Ponadto u osób z OZT, zwiększony stres oksydacyjny spowodowany nadmierną masą ciała jest spotęgowany niedoborem glutationu oraz nasiloną peroksydacją lipidów. Niedobór glutationu u osobników otyłych przyczynia się do zmniejszenia potencjału antyoksydacyjnego i bardziej nasilonego uszkodzenia narządu w przebiegu zapalenia trzustki [15]. Osobniki z nadmierną masą ciała wykazują również zwiększone stężenie izoprostanów, które przyczyniają się do pogorszenia funkcji trzustki. Izoprostany powstają w wyniku wolnorodnikowej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz mają zdolność aktywacji receptorów tromboksanowych, biorąc udział w patofizjologii OZT [15]. W przebiegu zapalenia trzustki dochodzi do powstania ognisk martwiczych, w tym nekrozy tkanki tłuszczowej, która jest źródłem prozapalnych cytokin, takich jak TNF-α, jednocześnie ekspresja przeciwzapalnej interleukiny 10 ulega zmniejszeniu [15]. W badaniu przeprowadzonym przez Pereda wykazano, iż u osobników otyłych nekroza tkanki tłuszczowej spowodowana procesem zapalnym w trzustce jest bardziej nasilona w porównaniu do osobników z prawidłową masą ciała. Powyższy fakt pozwala na stwierdzenie, że jednostki z nadmierną masą ciała, z powodu większej ilości tkanki tłuszczowej, wykazują większy stopień uszkodzenia funkcji trzustki. Kluczową rolę w martwicy tkanki tłuszczowej w przebiegu zapalenia trzustki u osób otyłych odgrywa lipaza trzustkowa. Enzym ten wykazuje duże powinowactwo do białej tkanki tłuszczowej, jednocześnie nasilając stopień jej nekrozy. Ponadto wysokie stężenie trójglicerydów u osobników otyłych przyczynia się do większego uszkodzenia funkcji trzustki w przebiegu procesu zapalnego [15].

Akumulacja tkanki tłuszczowej w tkankach innych niż podskórna tkanka tłuszczowa (ang. SAT; subcutaneous adipose tissue) jest związana z rozwojem insulinooporności oraz odgrywa istotną rolę w patofizjologii cukrzycy typu 2 [16]. Dotychczasowe wyniki badań potwierdziły tendencję u osób otyłych do magazynowania tłuszczu w tkankach ekotopowych, takich jak mięśnie oraz wątroba. Obecnie zwraca się uwagę na związaną z otyłością akumulację tkanki tłuszczowej także w obrębie trzustki [16, 17]. Najnowsze techniki obrazowania wskazują na zależność pomiędzy tkanką tłuszczową w trzustce, a wskaźnikiem BMI oraz wiekiem [18]. W badaniu z udziałem 138 osób otyłych (BMI > 30 kg/m²) pochodzenia hiszpańskiego oraz afroameerykańskiego w wieku 13–25 lat wykazano, że poziom tłuszczu trzustkowego korelował dodatnio z zawartością tkanki tłuszczowej trzewnej, stopniem stłuszczenia wątroby oraz stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi [16]. Wysokie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych może wpływać na wystąpienie efektu lipotoksyczności i w dalszej perspektywie oddziaływać na upośledzenie funkcji trzustki. Ponadto stwierdza się

większy stopień kumulacji tłuszczu w obrębie trzustki w populacji otyłych mężczyzn niż kobiet [19]. W doniesieniach naukowych podkreśla się również współwystępowanie stłuszczenia trzustki oraz wątroby w populacji osób otyłych, dostarczając dowodów na wspólną etiologię powyższych zjawisk [20]. Badanie przeprowadzone na grupie 50 osób otyłych w wieku 10–16 lat nie potwierdza powyższej zależności, wskazując na odmienną patofizjologię stłuszczenia trzustki oraz wątroby [17]. Obecność tkanki tłuszczowej w trzustce jest związana ze zmniejszoną insulinowrażliwością oraz niższą sekrecją insuliny mierzoną z wykorzystaniem testu obciążenia glukozą oraz wskaźnikiem HOMA-IR [16]. W badaniu przeprowadzonym na populacji otyłej młodzieży wykazano, że zawartość tłuszczu w trzustce > 5% masy narządu istotnie statystycznie koreluje z występowaniem zespołu metabolicznego (wg klasyfikacji International Diabetes Federation consensus for children and adolescents). Zależność pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego i stłuszczenia trzustki, podobnie jak wpływ stłuszczenia trzustki na jej zewnątrzwydzielniczą funkcję wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Występowanie stłuszczenia trzustki może być spowodowane ograniczeniem zdolności podskórnej tkanki tłuszczowej do magazynowania nadmiernych ilości lipidów. Nadmiar kwasów tłuszczowych jest metabolizowany do trójglicerydów i następnie akumulowany w tkankach ekotopowych, w tym również w trzustce [21]. Prawdopodobny jest również udział makrofagów w stymulowaniu procesu włóknienia tkanki tłuszczowej, jednocześnie zmniejszając jej zdolność do magazynowania. Zarówno w modelu zwierzęcym, jak i ludzkim nadmierna masa ciała powoduje przyrost pozakomórkowej macierzy w adipocytach [22, 23]. Nadmierne obciążenie komórek trzustki trójglicerydami prowadzi do zaburzenia funkcji wewnątrzwydzielniczej, a pośrednio może wpływać również na jej funkcję zewnątrzwydzielniczą [21, 24]. Nie jest do końca poznany mechanizm tak zwanego zjawiska przebudowy tkanki tłuszczowej (ang. adipose tissue remodeling), aczkolwiek podkreśla się w nim udział apoptozy adipocytów, hipoksji oraz przewlekłego procesu zapalnego. Powyższe czynniki prawdopodobnie wpływają na wzrost syntezy macierzy pozakomórkowej w tkance tłuszczowej u osób z nadmierną masą ciała [21].

Podsumowanie

W świetle dotychczasowych badań ocena zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki u osób otyłych wydaje się być podejściem zasadnym. Do chwili obecnej zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki u osób otyłych badano tylko z wykorzystaniem oznaczania ilości elastazy-1 w kale oraz testu sekretynowo-pankreozyminowego. Wskazuje się na potrzebę rozszerzenia profilu badań zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki u osób otyłych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz u osób otyłych

z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej w celu optymalizacji terapii osób z nadmierną masą ciała.

Piśmiennictwo

1. Mikołajewska A., Jasińska., Paradowski L. Oznaczenie elastazy trzustkowej w kale w diagnostyce czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki. *Gastroenterol Pol.* 2002;9(3):225–229.
2. Nunes A.C., Pontes J.M., Rosa A. *et al.* Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2672–2675.
3. Hardt P.D., Krauss A., Bretz L. *et al.* Pancreatic exocrine function in patients with type I and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000;37:105–110.
4. Hardt P.D., Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in Diabetes Mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res.* 2011.
5. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Z. *et al.* Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol.* 2009;9(4):351–359.
6. Herzig K.H., Purhonen A.K., Rasanen K.M. *et al.* Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal disease or diabetes mellitus. *Geriatrics.* 2011;11(4):1–5.
7. Blumenthal H.T., Probst J.G., Berns A.W. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg.* 1963;87:844–850.
8. Hardt P.D., Hausenchild A., Jaeger C. *et al.* High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase. 1 concentrations a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci.* 2003;48(9):1688–1692.
9. Rathmann W., Haastert B., Icks A. *et al.* Low faecal elastase. 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1056–1061.
10. Adler G., Kern H.F. Regulation of Exocrine Pancreatic Secretory Process by Insulin In Vivo. *Horm Metab Res.* 1975;7(4):290–296.
11. Kobayashi T., Naknishi K., Kajio H. *et al.* Pancreatic cytotokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetol.* 1990;33(6):363–370.
12. Teichmann J., Riemann J.F., Lange U. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: Assessment by pancreatic fecal elastase. 1. *Gastroenterol.* 2011.
13. Hahn J.U., Kerner W., Maisonneuve P. *et al.* Low fecal elastase. 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas.* 2008;36:274–178.
14. Martinez J., Johnson C.D., Sanchez-Paya J. *et al.* Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol.* 2006;6:206–209.
15. Pereda J., Perez S., Escobar J. *et al.* Obese rats exhibit high levels of fat necrosis and isoprostanes in taurocholate-induced acute pancreatitis. *PLoS one.* 2012;7:9.
16. Le K.A., Ventura E.E., Fisher J.Q. *et al.* Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes care.* 2011;34:485–490.

17. Maggio A.B., Mueller P., Wacker J. *et al.* Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *JPGN*. 2012;54:720–726.
18. Lingvay I., Esser V., Jaime L. *et al.* Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4070–4076.
19. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20:933–942.
20. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W. *et al.* Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1869–1875.
21. Suganami T., Tanaka M., Ogawa Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J.*, 2012.
22. Khan T., Muise E.S., Iyengar P. *et al.* Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen IV. *Mol Cell Biol*. 2009;29:1575–1591.
23. Liu J., Divoux A., Sun J. *et al.* Deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat med*. 2009;15(8):940–945.
24. Solinas G., Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J*. 2010;24(8):2596–2611.

Adres do korespondencji:

Angelika Kargulewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: angelikak610@gmail.com