



Обзор

Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы

Ломакина Е.Ю.¹ • Таратина О.В.¹ • Белоусова Е.А.¹

Обоснование. Достаточно давно ведется дискуссия о том, как связаны между собой хронический панкреатит (ХП) и сахарный диабет (СД). В случае развития у одного пациента следует ли их рассматривать как два независимых заболевания или одно из них – закономерное следствие другого? Если верно последнее, каковы механизмы развития СД при ХП? В существующих консенсусах специалистов-панкреатологов этому вопросу уделено недостаточно внимания, а основные положения имеют невысокий уровень доказательности. В Российский консенсус по диагностике и лечению ХП, принятый в 2016 г., положения о СД не включены. В разрабатываемых отечественных рекомендациях и согласительных документах необходимо предусмотреть выделение панкреатогенного СД как самостоятельного СД «другого типа» с учетом механизмов его развития и клинических особенностей. **Цель** – охарактеризовать состояние проблемы панкреатогенного СД, показать отличия этого типа диабета от СД 1-го и 2-го типов с патогенетических и клинических позиций. **Методы.** Для раскрытия темы в обзоре использованы данные метаанализов, систематических обзоров и основные положения существующих клинических рекомендаций и консенсусов, представленные в PubMed и E-library. **Результаты.** По разным данным, СД 3с типа, или латентное нарушение толерантности к глюкозе при ХП, развивается у 25–80% больных ХП. У больных

острым панкреатитом снижение толерантности к глюкозе выявляется в 40–60%, а после острого панкреатита гипергликемия отмечается у 15–18%. При СД 1-го и 2-го типов часто развивается экскреторная недостаточность поджелудочной железы, хотя данные о ее частоте крайне противоречивы, что свидетельствует о недостаточной изученности проблемы. Для СД 3с типа характерна манифестация на поздних стадиях ХП, сочетание с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы, лабильность течения со склонностью к гипогликемии, отсутствие кетоацидоза. Группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, с предшествующей частичной резекцией поджелудочной железы и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита, преимущественно алкогольного генеза. Вопрос об оптимальном и рациональном медикаментозном лечении панкреатогенного СД пока остается спорным, поскольку доказательная база длительной эффективности и безопасности для разных сахароснижающих препаратов при данной патологии отсутствует и соглашения в этой области не достигнуты. Общие рекомендации по лечению, представленные в ряде международных консенсусов, сводятся к осторожному назначению инсулина. **Заключение.** Панкреатогенный СД отличается от СД 1-го и 2-го типов по ряду параметров: механизмам развития гипергликемии, гормональному профилю, клиническим

особенностям, подходам к лечению. Причиной эндокринной недостаточности поджелудочной железы при ХП выступает вторичное воспалительное поражение панкреатического островкового аппарата. Объяснение особенностям СД 3с следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях внешнесекреторного и внутрисекреторного аппарата поджелудочной железы. Сегодня большинство положений по панкреатогенному СД основаны на эмпирическом подходе и носят скорее декларативный характер, так как глубокие механизмы патогенеза этого типа диабета и тем более патогенетического лечения недостаточно изучены. Тем не менее все больные ХП или другой патологией поджелудочной железы должны быть обследованы на наличие панкреатогенного СД.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, панкреатогенный сахарный диабет

Для цитирования: Ломакина ЕЮ, Таратина ОВ, Белоусова ЕА. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):525–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-075.

Поступила 11.11.2019; доработана 04.12.2019; принята к публикации 05.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

Сахарный диабет (СД) и нарушение толерантности к глюкозе достаточно часто встречаются при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ): острым и хроническом панкреатите (ХП), раке ПЖ, хирургических вмешательствах на ПЖ, муковисцидозе (кистозном фиброзе). Однако до последнего времени нет четкого понимания этой проблемы, включая механизмы развития, классификацию, диагностику и лечебные подходы. Дискуссия на тему о том,

как связаны между собой ХП и СД, ведется достаточно давно [1–8], но в существующих консенсусах этому вопросу уделено небольшое внимание, а сформулированные положения имеют недостаточно высокий уровень доказательности [1–5]. На практике этот тип диабета расценивается и лечится как СД 2-го типа, хотя механизмы его развития иные. Наиболее типичная рекомендация в существующей литературе звучит следующим образом: «На ранних стадиях СД при ХП может



контролироваться диетой и пероральными сахароснижающими препаратами, в тяжелых случаях необходима инсулинотерапия».

В случае развития ХП и СД у одного пациента следует ли их рассматривать как два независимых заболевания или одно из них – закономерное следствие другого, – этим вопросом продолжают задаваться исследователи. Объяснение следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях экскреторного и инкреторного аппарата ПЖ [6–13]. В этой связи целью настоящего обзора стал анализ современного состояния проблемы панкреатогенного СД, выявление отличий этого типа диабета от СД 1-го и 2-го типов с патогенетических и клинических позиций.

Методы

Для раскрытия темы использованы данные мета-анализов, систематических обзоров и основных положений существующих клинических рекомендаций и консенсусов из баз данных PubMed и E-library. Поиск источников проводился по ключевым словам: “chronic pancreatitis”, “diabetes”, “pancreatogenic diabetes” / «хронический панкреатит», «сахарный диабет», «панкреатогенный сахарный диабет».

Результаты

Анатомо-физиологические взаимодействия в поджелудочной железе

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была показана тесная связь эндокринной и экзокринной частей ПЖ [6, 7, 11, 12, 14, 15]. Островки Лангерганса составляют лишь 1–3% массы паренхимы железы. Но они расположены среди ацинусов, не окружены капсулой и через них проходит более 15% панкреатического кровотока, который направлен от островков к экзокринной ткани (инсулоацинарная портальная система ПЖ) [16]. Прекапиллярные артериолы, первыми достигающие островков, распадаются на капилляры, которые образуют внутриостровковые клубочки, а затем выходят из панкреатических островков уже как эфферентные капилляры, снабжающие кровью экзокринную ткань [11, 14, 16]. Помимо островков Лангерганса эндокринная часть ПЖ представлена отдельными эндокринными клетками и небольшими ростками эндокринной ткани, расположенными в ацинарной части паренхимы и в эпителии протоков [14]. В итоге концентрация гормонов ПЖ в ее внешнесекреторной ткани значительно выше, чем в общем кровотоке, что обеспечивает паракринную и эндокринную регуляцию ацинарной секреции. Направление кровотока в капиллярной внутриостровковой сети

Ломакина Екатерина Юрьевна – мл. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 525 93 97. E-mail: kate-den@bk.ru

Таратина Олеся Валериевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6112-6609>. E-mail: taratina.o@gmail.com

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

имеет постоянный вектор от инсулинсекретирующих клеток к глюкагонсекретирующим и далее к соматостатинсекретирующим клеткам [14]. Наконец, имеются достоверные данные о связи островков и протоков в ПЖ взрослого человека. В частности, при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток [14].

Гормоны существенно влияют на внешнесекреторную часть ПЖ, хотя данные экспериментов *in vivo* противоречивы. Согласно некоторым из них, инсулин усиливает экзокринную панкреатическую секрецию (базальную и холецистокинин- и ацетилхолин-индуцированную) *in vivo* у крыс [17–22], а при экспериментальном индуцированном диабете у овец восстанавливает сниженную внешнюю секрецию до нормального уровня [23], а также (в высоких дозах) повышает базальную секрецию амилазы [18, 19] и усиливает транскрипцию гена амилазы [24]. Однако в других работах инсулин не оказывал никакого влияния на сниженную базальную панкреатическую секрецию у диабетических кроликов [25] либо увеличивал объем выделяемого сока ПЖ у крыс только при введении в максимальной дозе, тогда как физиологические дозы инсулина не оказывали никакого эффекта [26]. В ряде исследований в ответ на введение инсулина не было отмечено изменения базальной секреции амилазы [17, 26], липазы [18, 26] и трипсина [19, 26]. Можно сказать, сегодня принята точка зрения, согласно которой инсулин и панкреатический полипептид оказывают трофическое действие на внешнесекреторную часть ПЖ, стимулируя синтез белков, рост и дифференцировку ацинарных клеток через рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1) [27, 28], кроме того, инсулин стимулирует синтез и секрецию амилазы и других панкреатических ферментов [29].

Наиболее выраженное трофическое и стимулирующее влияние инсулин оказывает на ацинарные клетки, расположенные близко к островкам (перинсулярные ацинусы) – так называемый гало-феномен [11, 29]. Эти клетки имеют больший размер, чем другие, содержат большее количество зимогенных гранул [11, 29]. У больных с полностью утраченной функцией бета-клеток гистопатологические изменения в экзокринной части ПЖ более выражены, чем у пациентов с остаточной секрецией инсулина [11, 28].

Эффекты введения глюкагона на внешнюю панкреатическую секрецию у экспериментальных животных и человека также варьируют в зависимости от изучаемого вида и условий эксперимента.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Описано ингибирующее действие глюкагона на стимулированную холецистокинином и другими секреторагами экскреторную функцию ПЖ *in vivo* у крыс [30], собак [31] и людей [32], а также постпрандиально у человека [33]. При длительном введении глюкагона наблюдалась потеря ацинусами крыс до 90% зимогенных гранул при атрофии экзокринной части ПЖ [14]. Другие авторы сообщают об отсутствии влияния глюкагона на базальную внешнюю секрецию у крыс [34], кроликов [35], собак [36] и человека [33], а также на стимулированную секрецию у человека [37]. Опубликованы работы, в которых глюкагон увеличивал постпрандиальную внешнюю секрецию у крыс [38] и собак [26]. В более поздней работе введение глюкагона крысам снижало ферментативную активность амилазы, липазы и трипсина в соке ПЖ, но не оказывало влияния на объем секретлируемого сока [26].

Соматостатин является отрицательным регулятором функции пищеварительной системы, в том числе экзокринной функции ПЖ: он подавляет как базальную (до 50% от исходного уровня), так и стимулированную панкреатическую секрецию [39, 40]. Предполагается, что соматостатин оказывает прямой угнетающий эффект на ПЖ и опосредованный через снижение выработки холецистокинина [39]. В модели стрептозотоцин-индуцированного мочеизнурения у крыс уровень соматостатина повышен, экзокринная функция ПЖ снижена [41].

В целом сегодня считается, что глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид ингибируют внешнюю секрецию ПЖ [11–14, 27, 41]. Однако подавляющее большинство исследований по влиянию этих гормонов на экзокринную функцию ПЖ были выполнены только на животных моделях, а об их эффектах *in vivo* у человека сведений мало. К тому же базальная и стимулированная секреция этих островковых гормонов различаются при СД 1-го и 2-го типов [42].

Таким образом, взаимодействие между островками и ацинусами значимое и двунаправленное: эндокринная ткань участвует в регуляции панкреатической секреции, а ацинарная часть обеспечивает функционирование островкового аппарата за счет кровотока.

Панкреатогенный сахарный диабет

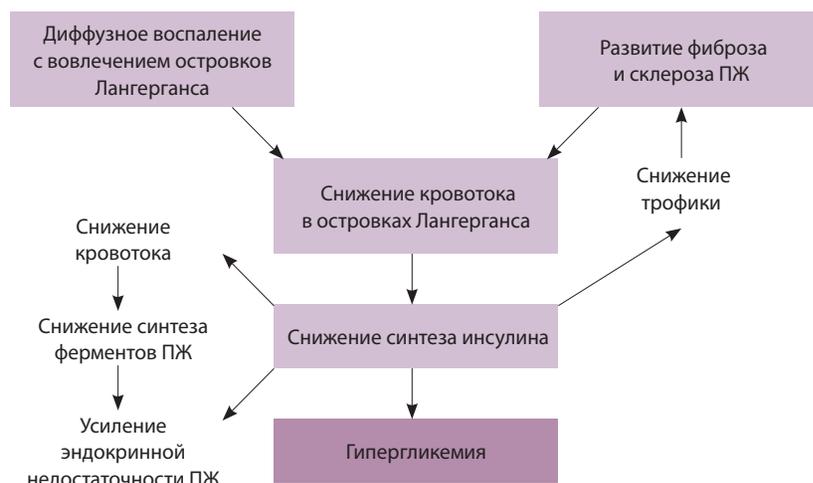
Нарушение толерантности к глюкозе и СД – довольно частая проблема при заболеваниях ПЖ и после оперативных вмешательств на ней [5, 43]. Причиной эндокринной недостаточности ПЖ при ХП служит вторичное поражение панкреатического островкового аппарата (рисунок) [41, 44].

В соответствии с существующей классификацией Всемирной организации здравоохранения [45, 46], существует несколько типов СД:

- СД 1-го типа, к которому относят иммуноопосредованный и идиопатический СД, сопровождающиеся деструкцией β -клеток и, как правило, развитием абсолютной недостаточности инсулина;
- СД 2-го типа, при котором может преобладать либо инсулинорезистентность, а недостаточность инсулина носить относительный характер, либо дефект секреции инсулина с резистентностью к инсулину или без нее;
- гестационный диабет;
- другие специфические типы СД. В эту рубрику включают различные генетические дефекты, эндокринопатии, лекарственные, токсические и инфекционные формы диабета, а также диабет, развившийся вследствие заболеваний экзокринной части ПЖ (СД тип 3с) [5, 6, 8, 10, 11, 13, 44, 47–50].

Сахарный диабет 3с типа может быть следствием острого и хронического панкреатита, травм, опухолей, резекции ПЖ, гемохроматоза либо муковисцидоза. Этот термин был введен в 2014 г. Американской диабетической ассоциацией (ADA) [51] и принят в том числе Российским панкреатологическим клубом в консенсусе 2017 г. [5].

Снижение толерантности к глюкозе выявляется у 40–60% больных острым панкреатитом, и приблизительно у 15–18% пациентов после острого панкреатита отмечается гипергликемия, которая самопроизвольно разрешается через 4–6 месяцев [11]. Преходящая гипергликемия развивается также при обострении ХП, что связано с отеком ПЖ



Механизмы развития сахарного диабета при хроническом панкреатите; ПЖ – поджелудочная железа

и ингибирующим влиянием трипсина (его содержание в крови при остром панкреатите и обострении ХП повышается) на продукцию инсулина. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови обычно нормализуется [11]. Согласно D. Andersen и соавт. [52], клинические и лабораторные характеристики СД 3с типа отчасти сходны с СД 1-го типа (часто развиваются гипогликемические состояния, периферическая и печеночная чувствительность к инсулину нормальная или снижена), отчасти – с СД 2-го типа (редко развивается кетоацидоз). Уровень инсулина при СД 3с типа может быть как в пределах нормы, так и низким, уровень глюкагона – тоже «нормальным» или низким (при 1- и 2-м типах он нормальный или повышен), характерны низкие уровни панкреатического полипептида и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (GIP); уровень глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) может варьировать.

Истинную заболеваемость и распространенность вторичного СД оценить сложно. Вместе с тем недавний крупный обзор работ, посвященных этой теме, предполагает, что в западной популяции среди всех случаев сахарного диабета тип 3с составляет от 5 до 10% [53]. Так, в немецком ретроспективном исследовании, включавшем 1868 пациентов, СД 3с типа составил 9,2% [54], при этом более чем в половине случаев данную патологию неверно классифицируют [2]. Хронический панкреатит – наиболее частая причина СД 3с типа, приблизительно 78,5% случаев СД 3с развивается при ХП [54]. Оценочно при ХП «панкреатогенный» СД или латентное нарушение толерантности к глюкозе возникают у 25–80% больных [10, 54, 55], при этом устойчивое нарушение углеводного обмена отмечено в среднем через 5 лет от начала основного заболевания, а в последующем наблюдается линейная зависимость частоты развития СД при ХП от времени [11]. Однако следует отметить, что в ряде исследований диагноз СД 3с типа не доказан какими-то специальными признаками, а устанавливался только по сочетанию с ХП.

При ХП протоковое и тканевое давление в ПЖ повышается, что ведет к нарушению панкреатической микроциркуляции и тканевой гипоксии, которая, предположительно, способствует активации звездчатых клеток ПЖ, их пролиферации и стимулирует секрецию ими коллагена 1-го типа, что приводит к фиброзу ПЖ [56]. Это способствует постепенному и прогрессирующему ухудшению функции не только ацинарной, внешнесекреторной части, но и всего эндокринного аппарата ПЖ, то есть не только β -клеток, но и других гормонпродуцирующих, в том числе α -клеток. При

СД 1-го типа изолированно поражаются β -клетки и снижается выработка только инсулина. Это коренное отличие панкреатогенного СД от СД 1-го типа определяет разницу клинической картины и данных лабораторных тестов при этих заболеваниях. У больных СД 3с типа часто сохраняется остаточная продукция инсулина, вследствие чего реже возникают кетоацидоз и гиперосмолярные состояния, но поражение глюкагон-продуцирующих α -клеток и дефицит глюкагона приводят к относительному гиперинсулинизму и частым эпизодам гипогликемий [2, 41]. Подчеркнем: высокая концентрация глюкозы также стимулирует формирование фиброза в ПЖ через активацию ее звездчатых клеток, что может замкнуть порочный круг [57] (см. рисунок).

В патогенезе СД при ХП обсуждается роль конституционально обусловленной периферической инсулинорезистентности, которая значительно чаще встречается у людей с ожирением и гиперлипидемией. Показано, что чем выше степень ожирения, тем выше риск развития различных осложнений ХП, включая нарушение толерантности к углеводам и СД [11]. Гипотеза об этиологической роли аутоантител, формирующихся при ХП, в развитии панкреатогенного СД не нашла своего подтверждения. В панъевропейских клинических рекомендациях (HaPanEU) по ХП [3] и в работе N. Ewald и соавт. [2] были предложены диагностические критерии СД 3с типа.

Большие критерии:

- установленный диагноз ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ;
- отсутствие аутоиммунных маркеров, ассоциированных с СД 1-го типа.

Малые критерии:

- отсутствие секреции панкреатического полипептида;
- нарушение секреции инкретиннов (например, GLP-1);
- отсутствие выраженной инсулинорезистентности (по данным индекса HOMA-IR – Homeostasis model assessment of insulin resistance);
- повреждение функции β -клеток (нарушено соотношение С-пептид/глюкоза либо по оценке HOMA-B – Homeostasis model assessment of beta-cell);
- низкое содержание в сыворотке крови липидов, жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

Для достоверного диагноза СД 3с типа необходимо наличие двух больших критериев, только сочетание СД и ХП недостаточно. Именно отсутствие второго критерия в ряде работ (исследование аутоиммунных маркеров, ассоциированных с СД



1-го типа) может поставить диагноз СД 3с типа под сомнение. Оценка изменения концентрации панкреатического полипептида в ответ на инсулин-индуцированную гипогликемию, инфузию секретина или пробный завтрак с различными нутриентами может помочь при дифференциальной диагностике СД 3с и раннего СД 1-го и 2-го типов [2], однако в настоящее время в России оценка малых критериев в работе практического врача, специализированных отделений невыполнима и даже в большинстве НИИ мало реальна.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете

Обсуждается и обратная зависимость: наличие экзокринной недостаточности ПЖ при установленном СД. Экзокринная недостаточность ПЖ по данным обоих функциональных тестов – прямого (секретин-панкреозиминового) и непрямого (концентрация фекальной эластазы) – выявляется у 50% пациентов с СД 1-го типа и 35% СД 2-го типа [58]. В большинстве исследований экзокринной функции ПЖ при СД регистрировали легкую или умеренную степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ, которая выражалась в относительном снижении продукции бикарбонатов и ферментов, а тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ со стеатореей встречается сравнительно редко [11]. Отмечалась обратная корреляция уровня фекальной эластазы с длительностью диабета и содержанием гликированного гемоглобина и прямая – с концентрацией С-пептида в смешанной популяции больных СД [59] и в группе больных СД 2-го типа [60]. При СД 2-го типа в 15–73% случаев нарушается синтез амилазы и трипсина и наблюдается обратная связь активности панкреатических ферментов с постпрандиальной гликемией [60]. В целом при СД 1-го типа базальная и стимулированная продукция протеолитических ферментов нарушается относительно чаще, а уровень фекальной эластазы-1 ниже, чем при СД 2-го типа, но при развитии периферической нейропатии (диабетической энтеропатии) и диареи у больных СД 2-го типа экзокринная недостаточность ПЖ была установлена у всех пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала всего лишь 40% от нормы [11]. Предполагается несколько механизмов развития экзокринной недостаточности ПЖ при диабете:

- дефицит инсулина, приводящий к снижению трофики ПЖ, способствует ее атрофии [13, 28, 41];
- дефицит инсулина уменьшает секрецию панкреатических ферментов, в частности,

наблюдается положительная корреляция между остаточной функцией бета-клеток и концентрацией фекальной эластазы-1 [42, 61];

- изменение инкреции или дисбаланс инсулина и других островковых гормонов (глюкагона, соматостатина, панкреатического полипептида) [42]; повышение уровня глюкагона было выявлено при СД как 1-го, так и 2-го типа, что может привести к атрофии ацинарного аппарата [11–14, 27, 41];
- аутоиммунные процессы, общие для СД и ХП: в нескольких небольших исследованиях в Японии было показано наличие антител к различным антигенам экзокринной части ПЖ при СД 1-го типа, например, антитела к панкреатическому цитокератину были выявлены у 39%, антитела к липазе – у 73,5% и антитела к лактоферрину или карбоангидразе – у 77% всех пациентов [62, 63];
- диабетическая ангиопатия, предположительно способствующая развитию панкреатического фиброза [13, 64];
- диабетическая нейропатия и нарушение энтеропанкреатических рефлексов [1, 13, 64];
- мутации гена *HNF1B* при диабете зрелого типа у молодых (maturity onset diabetes of the young – MODY) 5-го типа и другие моногенные заболевания [64]. Ген *HNF1B*, в котором описано около 30 мутаций, кодирует гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, вовлеченный в раннее развитие почки, ПЖ, печени, половых путей [65]. Связанные с *HNF1B* заболевания представляют собой комбинацию почечных (билатеральная ренальная кистозная гиподисплазия, почечные кисты, аномалии лоханки) и внепочечных проявлений. Экстраренальный фенотип включает СД (MODY5), экзокринную недостаточность ПЖ, атрофию ПЖ, изменения печеночных проб, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин, в отдельных случаях – незначительную умственную отсталость [65];
- одновременное повреждение экзокринной и эндокринной части ПЖ при вирусных инфекциях [64].

Лечение пациентов с сочетанной эндо- и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы

Диетические ограничения и лечение основного заболевания (ХП) у пациентов с панкреатогенным СД обязательны. Нередко стихание атаки ХП в сочетании с диетической коррекцией приводит к снижению гликемии без лекарственных



препаратов. Рекомендуется прием пищи небольшими порциями 5–6 раз в сутки, коррекция мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов [66–68].

Необходима заместительная ферментная терапия для компенсации экзокринной недостаточности ПЖ, развивающейся параллельно с СД 3с типа [67]. У пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ мальдигестия и последующая мальабсорбция питательных веществ ухудшают энтеральную секрецию инкретин (GLP-1 и GIP), которые важны для глюкозозависимой секреции инсулина. Заместительная ферментная терапия не только улучшает переваривание и всасывание нутриентов, но также повышает синтез инкретин и секрецию инсулина, что приводит к снижению гипергликемии [49, 67]. Надо, однако, помнить, что уменьшение симптомов мальабсорбции и мальдигестии улучшает усвоение нутриентов, в том числе глюкозы, что может усилить гипергликемию [44, 49, 68]. Эти два положения не являются противоречием, следует добиваться разумного баланса данных процессов подбором доз ферментных препаратов. Однозначных подходов к медикаментозному лечению СД 3-го типа в настоящее время нет. Однако в ряде консенсусов [44, 49, 68] даны рекомендации по лечению таких пациентов. С точки зрения патофизиологии панкреатогенного СД показано лечение небольшими дозами инсулина, так как имеется его абсолютный дефицит, обусловленный нарушением функции β -клеток [44, 49, 68]. Предписаны режимы и дозы, разработанные для СД 1-го типа [44, 69]. Вместе с тем лабильность СД, быстрый переход от гипергликемии к гипогликемии определяют необходимость проявлять крайнюю осторожность при лечении инсулином и осуществлять постоянный контроль уровня глюкозы в крови, в связи с чем таким пациентам рекомендуется установка инсулиновой помпы [49, 70].

Применение метформина и других пероральных сахароснижающих препаратов рекомендовано при невысокой гипергликемии на начальных стадиях СД 3с типа ($HbA1C \leq 8\%$) или в случае сопутствующей инсулинорезистентности [49, 67, 71]. Опубликованы данные, согласно которым терапия метформином ассоциирована со снижением риска рака ПЖ [10, 69, 71], что делает обоснованным назначение этого препарата при ХП.

В лечении СД 2-го типа используются инкретины, к которым относятся GLP-1 и GIP. При этом типе диабета отмечено снижение их эффектов. При ХП синтез инкретин может уменьшаться вследствие нарушения переваривания и всасывания нутриентов, что дополнительно приводит

к снижению уровня инсулина и усугубляет гипергликемию [2, 49, 67]. Установлено, что применение ферментных препаратов увеличивает синтез обоих инкретин. Это приводит к усилению постпрандиальной секреции инсулина. В настоящее время созданы два типа лекарственных препаратов, модулирующих эффекты GLP-1: ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), разрушающей инкретин, и пролонгированный DPP-4-резистентный аналог GLP-1. Данные препараты с успехом применяются при СД 2-го типа. Обсуждалась возможность их применения при панкреатогенном СД, поскольку эти препараты усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, что ведет к увеличению массы β -клеток и улучшению их функции без риска гипогликемии [67, 70]. Однако, как показали данные двух метаанализов, у больных СД 2-го типа назначение этих препаратов само по себе провоцирует развитие ХП [67, 69]. Именно поэтому от их применения рекомендовано воздержаться до получения убедительных данных об эффективности и безопасности при СД 3с типа [67, 69].

Заключение

Существование типа сахарного диабета 3с в достаточной степени умозрительно, диагностические критерии данного типа СД, в отличие от СД 1-го и 2-го типов, весьма условны. Лечение эмпирическое и доказательной базы для выбора того или иного метода не существует. В этой связи необходимы исследования механизмов развития панкреатогенного СД для разработки патогенетически обоснованных методов лечения.

Вместе с тем нельзя не признать, что тип 3с СД отличается от СД 1-го и 2-го типов по ряду параметров: механизмам развития гипергликемии, гормональному профилю, клиническим особенностям, подходам к лечению. Причиной эндокринной недостаточности ПЖ при ХП выступает вторичное воспалительное поражение панкреатического островкового аппарата. Объяснение особенностям СД 3с типа следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях внешнесекреторного и внутрисекреторного аппарата ПЖ. Согласно основным положениям существующих консенсусов все больные ХП или другой патологией ПЖ должны быть обязательно обследованы на наличие панкреатогенного СД, но группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, с предшествующей частичной резекцией ПЖ и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита, преимущественно алкогольного генеза. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Финансирование осуществлялось ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за счет средств, выделяемых для проведения научно-исследовательских работ.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.Ю. Ломакина – сбор и анализ литературы по базам данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи; О.В. Таратина – анализ результатов, написание и редактирование текста; Е.А. Белоусова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. el Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeid A, Valenzuela JE. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci.* 1988;33(6):705–10. doi: 10.1007/bf01540434.
2. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7276–81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
3. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2): 153–99. doi: 10.1177/2050640616684695.
4. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol.* 2013;13(4):336–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
5. Хатков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Восканян СЭ, Винокурова ЛВ, Гриневич ВБ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Израилов РЕ, Коробка ВЛ, Котив БН, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лядов ВК, Никольская КА, Осипенко МФ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС; Профессиональное медицинское общество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив.* 2018;(8):13–26. doi: 10.26442/terarkh201890813-26. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alkhanov RB, Bakulin IG, Bakulina NV, Baranovskiy AY, Beloborodova EV, Belousova EA, Voskanyan SE, Vinokurova LV, Grinevich VB, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Izrailov RE, Korobka VL, Kotiv BN, Kokhanenko NY, Kucheryavyy YA, Livzan MA, Lyadov VK, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Pasechnikov VD, Plotnikova EY, Sablin OA, Simanenko VI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. [Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment]. *Ter Arkh.* 2018;90(8):13–26. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890813-26.]
6. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz S, Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): The effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(3):243–59. doi: 10.1177/1479164118764062.
7. Blumenthal HT, Probststein JG, Berns AW. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg.* 1963;87:844–50. doi: 10.1001/archsurg.1963.01310170130022.
8. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(1):3–8. doi: 10.1038/ejcn.2016.127.
9. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(5):1324–32. doi: 10.1053/gast.2000.19286.
10. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):226–37. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
11. Губергриц НБ, Беляева НВ. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли. *Сучасна гастроентерологія.* 2006;30(4):18–30. [Gubergrits NB, Belyayeva NV. [Exocrine and endocrine functions of the pancreas: one step from duet to duel]. *Modern Gastroenterology.* 2006;30(4):18–30. Russian.]
12. Цымбалюк ВЮ, Кокуева ОВ, Новоселя НВ, Цымбалюк ИЮ, Серeda СА. Состояние углеводного обмена и инкретинового статуса при патологии панкреатодуоденальной зоны. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2010;(3–4):196–201. [Tsimbaljuk VJ, Novoselja NV, Tsimbaljuk IJ, Sereda SA. [Condition of the carbohydrate metabolism and the status of incretins at the pathology of pancreatoduodenal zone]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2010;(3–4):196–201. Russian.]
13. Губергриц НБ, Фоменко ПГ, Колкина ВЯ. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2009;19(5): 61–7. [Gubergrits NB, Fomenko PG, Kolkina VYA. [Exocrine pancreatic insufficiency at diabetes mellitus]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2009;19(5):61–7. Russian.]
14. Баранов СА, Нечаев ВМ. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган. *Медицинский совет.* 2017;(11):148–51. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-148-151. [Baranov SA, Nechaev VM. [Pancreas as a single functionally interrelated organ]. *Medical Council.* 2017;(11):148–51. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-148-151.]
15. Talukdar R, Sasikala M, Pavan Kumar P, Rao GV, Pradeep R, Reddy DN. T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to β -cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(3):434–42. doi: 10.1097/MPA.0000000000000479.
16. Murakami T, Hitomi S, Ohtsuka A, Taguchi T, Fujita T. Pancreatic insulo-acinar portal systems in humans, rats, and some other mammals: scanning electron microscopy of vascular casts. *Microsc Res Tech.* 1997;37(5–6):478–88. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5<478::AID-JEMT10>3.0.CO;2-N.
17. Berg T, Johansen L, Brekke IB. Insulin potentiates cholecystokinin (CCK)-induced secretion of pancreatic kallikrein. *Acta Physiol Scand.* 1985;123(1):89–95. doi: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07565.x.
18. Duan RD, Wicker C, Erlanson-Albertsson C. Effect of insulin administration on contents, se-



- cretion, and synthesis of pancreatic lipase and colipase in rats. *Pancreas*. 1991;6(5):595–602. doi: 10.1097/00006676-199109000-00014.
19. Sofranková A. Effect of exogenous and endogenous insulin on the secretory response of the pancreas to the octapeptide of cholecystokinin (CCK8) in normal rats. *Physiol Bohemoslov*. 1984;33(5):391–8.
20. Kanno T, Saito A. The potentiating influences of insulin on pancreozymin-induced hyperpolarization and amylase release in the pancreatic acinar cell. *J Physiol*. 1976;261(3):505–21. doi: 10.1113/jphysiol.1976.sp011571.
21. Singh J, Adegbate E. Effects of islet hormones on nerve-mediated and acetylcholine-evoked secretory responses in the isolated pancreas of normal and diabetic rats. *Int J Mol Med*. 1998;1(3):627–34. doi: 10.3892/ijmm.1.3.627.
22. Dermott JM, Gooya JM, Asefa B, Weiler SR, Smith M, Keller JR. Inhibition of growth by p205: a nuclear protein and putative tumor suppressor expressed during myeloid cell differentiation. *Stem Cells*. 2004;22(5):832–48. doi: 10.1634/stemcells.22-5-832.
23. Pierzynowski SG, Podgurniak P, Mikołajczyk M, Szczesny W. Insulin and the parasympathetic dependence of pancreatic juice secretion in healthy and alloxan diabetic sheep. *Q J Exp Physiol*. 1986;71(3):401–7. doi: 10.1113/exp-physiol.1986.sp002998.
24. Yang YK, Zhu WY. [Effect of insulin on the function of pancreatic exocrine]. *Sheng Li Xue Bao*. 1995;47(3):238–44. Chinese.
25. Alvarez C, López MA. Effect of alloxan diabetes on exocrine pancreatic secretion in the anesthetized rabbit. *Int J Pancreatol*. 1989;5(3): 229–38. doi: 10.1007/bf02924468.
26. Ferrer R, Medrano J, Diego M, Calpena R, Graells L, Moltó M, Pérez T, Pérez F, Salido G. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int J Pancreatol*. 2000;28(1):67–75. doi: 10.1385/IJGC:28:1:67.
27. Logsdon CD. Stimulation of pancreatic acinar cell growth by CCK, epidermal growth factor, and insulin in vitro. *Am J Physiol*. 1986;251(4 Pt 1):G487–94. doi: 10.1152/ajp-gi.1986.251.4.G487.
28. Williams JA, Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes*. 1985;34(10):980–6. doi: 10.2337/diab.34.10.980.
29. Keller J, Layer P. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. In: Johnson CD, Imrie CW, editors. *Pancreatic disease. Basic science and clinical management*. Springer Verlag: London; 2004. p. 267–78. doi: 10.1007/978-1-85233-904-3_21.
30. Biedzinski TM, Bataille D, Devaux MA, Sarles H. The effect of oxyntomodulin (glucagon-37) and glucagon on exocrine pancreatic secretion in the conscious rat. *Peptides*. 1987;8(6): 967–72. doi: 10.1016/0196-9781(87)90122-7.
31. Itoh H, Matsuyama T, Namba M, Watanabe N, Komatsu R, Kono N, Tarui S. Effect of glucagon-(1-21)-peptide on secretin-stimulated pancreatic exocrine secretion in anesthetized dogs. *Life Sci*. 1989;44(12):819–25. doi: 10.1016/0024-3205(89)90379-2.
32. Harada H, Kochi F, Hanafusa E, Kobayashi T, Oka H, Kimura I. Studies on the effect of glucagon on human pancreatic secretion by analysis of endoscopically obtained pure pancreatic juice. *Gastroenterol Jpn*. 1985;20(1):28–36. doi: 10.1007/bf02774671.
33. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1993;38(4):665–73. doi: 10.1007/bf01316798.
34. Adler G. Effect of glucagon on the secretory process in the rat exocrine pancreas. *Cell Tissue Res*. 1977;182(2):193–204. doi: 10.1007/bf00220588.
35. Jarett L, Lacy PE. Effect of glucagon on the acinar portion of the pancreas. *Endocrinology*. 1962;70:867–73. doi: 10.1210/endo-70-6-867.
36. Papp M, Fehér S, Varga B, Folly G. Humoral influences on local blood flow and external secretion of the resting dog pancreas. *Acta Med Acad Sci Hung*. 1977;34(4):185–8.
37. Dreiling DA, Janowitz HD, Haemmerli UP, Marshall D. The effect of glucagon on the exocrine pancreatic secretion of man. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 1958;25(3):240–3.
38. Shaw HM, Heath TJ. The effect of glucagon on the formation of pancreatic juice and bile in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1973;51(1): 1–5. doi: 10.1139/y73-001.
39. Emoto T, Miyata M, Izukura M, Yumiba T, Mizutani S, Sakamoto T, Matsuda H. Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man. *Regul Pept*. 1997;68(1):1–8. doi: 10.1016/s0167-0115(96)00125-5.
40. von der Ohe M, Layer P, Wollny C, Ensink JW, Peeters TL, Beglinger C, Goebell H. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 1992;103(3):974–81. doi: 10.1016/0016-5085(92)90031-s.
41. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatol*. 2009;9(4):351–9. doi: 10.1159/000181169.
42. Henderson JR. Why are the islets of Langerhans? *Lancet*. 1969;2(7618):469–70. doi: 10.1016/s0140-6736(69)90171-8.
43. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):203–6. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017.
44. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de-Las-Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, Martínez J. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol*. 2013;13(1):18–28. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.310.
45. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 1999 [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
46. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР, Артемова ЕВ, Бешлиева ДД, Бондаренко ОН, Волеводз НН, Григорян ОР, Гомова ИС, Джемилlova ЗН, Есаян РМ, Ибрагимова ЛИ, Калашников ВЮ, Кононенко ИВ, Лаптев ДН, Липатов ДВ, Мотовилин ОГ, Никонова ТВ, Роживанов РВ, Шестакова ЕА. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019;22(S1): 1–144. doi: 10.14341/DM221S1. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OY, Tokmakova AY, Shamkhalova MS, Jarek-Martynova IR, Artemova EV, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Grigoryan OR, Gomova IS, Dzhemilova ZN, Esayan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VY, Kononenko IV, Laptev DN, Lipatov DV, Motovilina OG, Nikonova TV, Rozhivanov RV, Shestakova EA. [Standards of specialized diabetes care]. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1):1–144. Russian. doi: 10.14341/DM221S1.]
47. Gao W, Zhou Y, Li Q, Zhou Q, Tan L, Song Y, Zhao X, Yu M, Zheng S, Ye H, Zeng B, Lin Q, Zhou J, Liu Y, Huang H, Zhang H, Hu X, Li Z, Dai X, Chen R. Analysis of global gene expression profiles suggests a role of acute inflammation in type 3C diabetes mellitus caused by pancreatic ductal adenocarcinoma. *Diabetologia*. 2015;58(4):835–44. doi: 10.1007/s00125-014-3481-8.
48. Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JJ, Drewes AM, Engelhardt JF, Forsmark CE, Lerch MM, Lowe ME, Neuschwander-Tetri BA, O'Keefe SJ, Palermo TM, Pasricha P, Saluja AK, Singh VK,



- Szigethy EM, Whitcomb DC, Yadav D, Conwell DL. Chronic Pancreatitis in the 21st Century – Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016;45(10):1365–75. doi: 10.1097/MPA.0000000000000713.
49. Martínez J, Abad-González Á, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de las Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez Ó, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, De-Madaria E; Club Español Pancreático (CEP). [Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis)]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):326–39. doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.12.004. Spanish.
50. Губергриц НБ, Лукашевич ГМ, Голубова ОА, Беляева НВ, Загоренко ЮА. Панкреатогенный сахарный диабет. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007;17(6):11–6. [Gubergrits NB, Lukashovich GM, Golubova OA, Belyaeva YA, Zagorenko YuA. [Pancreatogenic diabetes mellitus]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(6):11–6. Russian.]
51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.
52. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese JL. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103–10. doi: 10.2337/db16-1477.
53. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011;11(3):279–94. doi: 10.1159/000329188.
54. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
55. Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Li BR, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hu LH, Li ZS. Risk Factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2011 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3251. doi: 10.1097/MD.00000000000003251.
56. Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiyama Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(6):G1175–81. doi: 10.1152/ajpgi.00339.2004.
57. Nomiyama Y, Tashiro M, Yamaguchi T, Watanabe S, Taguchi M, Asaumi H, Nakamura H, Otsuki M. High glucose activates rat pancreatic stellate cells through protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Pancreas*. 2007;34(3):364–72. doi: 10.1097/MPA.0b013e31802f0531.
58. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003;3(5):395–402. doi: 10.1159/000073655.
59. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of Exocrine Pancreatic Function as Measured by Fecal Elastase-1 Concentrations (FEC) in Patients with Diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009;14(3):118–22. doi: 10.1186/2047-783x-14-3-118.
60. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, Zsóri G, Stájer A, Palkó A, Wittmann T, Pálkás A, Czákó L. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology*. 2014;14(5):356–60. doi: 10.1016/j.pan.2014.07.004.
61. Young AA, Cooper GJ, Carlo P, Rink TJ, Wang MW. Response to intravenous injections of amylin and glucagon in fasted, fed, and hypoglycemic rats. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 1):E943–50. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.6.E943.
62. Panicot L, Mas E, Thivolet C, Lombardo D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999;48(12):2316–23. doi: 10.2337/diabetes.48.12.2316.
63. Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M, Seko S, Tanaka J, Uchida K, Nagashima K, Kurose T, Yamada Y, Chiba T, Seino Y. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas*. 2003;27(1):26–30. doi: 10.1097/00006676-200307000-00004.
64. Chakraborty PP, Chowdhury S. A look inside the pancreas: the “Endocrine-Exocrine Crosstalk”. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4(1):160. doi: 10.4172/2161-1017.1000160.
65. Воевода МИ, Иванова АА, Шахтшнейдер ЕВ, Овсянникова АК, Михайлова СВ, Астракова КС, Воевода СМ, Рымар ОД. Молекулярная генетика MODY. *Терапевтический архив*. 2016;(4):117–24. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124. [Voevoda MI, Ivanova AA, Shakhshneider EV, Ovsyannikova AK, Mikhailova SV, Astrakova KS, Voevoda SM, Ry-mar OD. [Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;(4):117–24. Russian. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124.]
66. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(1):66–87. [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB, Alekseyenko SA, Alekseyeva OP, Chikunova MV. [Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2013;23(1):66–87. Russian.]
67. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:311–5. doi: 10.2147/DMSO.S99701.
68. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, Uomo G, Andriulli A, Balzano G, Benini L, Calculli L, Campa D, Capurso G, Cavestro GM, De Angelis C, Ghez-zo L, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucci M, Zamboni G, Amodio A, Vantini I; Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Bassi C, Delle Fave G, Frulloni L, Vantini I, Falconi M, Frulloni L, Gabbriellini A, Graziani R, Pezzilli R, Capurso IV, Cavestro GM, De Angelis C, Falconi M, Gaia E, Ghez-zo L, Gabbriellini A, Graziani R, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucci M, Zamboni G, Vantini I, Magarini F, Albarello L, Alfieri S, Amodio A, Andriulli A, Anti M, Arcidiacono P, Baiocchi L, Balzano G, Benini L, Berretti D, Boraschi P, Buscarini E, Calculli L, Carroccio A, Campa D, Celebrano MR, Capurso G, Casadei R, Cavestro GM, Chilovi F, Conigliaro R, Dall'Oglio L, De Angelis C, De Boni M, De Pretis G, Di Priolo S, Di Sebastiano PL, Doglietto GB, Falconi M, Filauro M, Frieri G, Frulloni L, Fuini A, Gaia E, Ghez-zo L, Gabbriellini A, Graziani R, Loriga P, Macarri G, Manes G, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Massucco P, Milani S, Mutignani M, Pasquali C, Pederzoli P, Pezzilli R, Pietrangeli M, Rocca R, Russello D, Siquini W, Traina M, Uomo G, Veneroni L, Ventrucci M, Zilli M, Zamboni G. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381–406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
69. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):F9–26. doi: 10.1530/ERC-12-0105.
70. Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(5):400–6. doi: 10.1097/MOG.0000000000000199.
71. Gudipaty L, Rickels MR. Pancreatogenic (type 3c) diabetes. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.



Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature

E.Yu. Lomakina¹ • O.V. Taratina¹ • E.A. Belousova¹

Background: For a long time there has been a discussion about how chronic pancreatitis (CP) and diabetes mellitus (DM) are related to each other. If a patient has both conditions, should they be viewed as two separate disorders, or one of them is a plausible consequence of the other? If the latter is true, what are pathophysiological mechanisms of DM in CP? Current consensus documents by specialists in pancreatic diseases pay little attention to this issue, and their main statements have low level of evidence. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of CP (2016) contains no statements on DM. In the Russian guidelines and consensus documents to be developed, it is necessary to include provisions on the pancreatogenic DM as an independent “other type DM”, with consideration of its pathophysiological mechanisms and clinical particulars. **Aim:** To characterize the state-of-the-art in pancreatogenic DM, to demonstrate its differences from DM types 1 and 2 from pathogenetic and clinical perspectives.

Methods: The review is based on the results of meta-analyses, systematic reviews and main provisions of the existing clinical guidelines and consensus documents available from PubMed and E-library. **Results:** According to various sources, Type 3c DM, or latent impaired glucose tolerance in CP, can eventually develop in 25 to 80% patients with CP. Impaired glucose tolerance is found in 40 to 60% of patients with acute pancreatitis, with persistent hyperglycemia after acute episode seen in 15 to 18% of the patients. Exocrine pancreatic insufficiency is commonly seen in Type 1 and Type 2 diabetic patients, although the data on its prevalence are highly contradictory indicating a lack of knowledge in the field. Type 3c DM is characterized by its manifestation at later stages of CP, concomitant excretory deficiency of the pancreas, brittle course with proneness to hypoglycemia and no ketoacidosis.

The highest risk group includes patients with longstanding CP, previous partial pancreatic resection and patients with early calcifying pancreatitis, mainly of the alcoholic origin. Optimal and rational medical treatment of pancreatogenic DM still remains disputable, while the evidence base of the efficacy and safety of various anti-diabetic agents in this disease is lacking, and no consensus on the issue has been yet reached. General treatment guidelines given in a number of international consensus documents are limited to cautious insulin administration. **Conclusion:** Pancreatogenic DM differs from Type 1 and Type 2 DM in a number of aspects, namely, mechanisms of hyperglycemia, hormonal profiles, clinical particulars and treatment approaches. Endocrine pancreatic insufficiency in CP is caused by secondary inflammatory injury of the pancreatic islets. The key to specifics of Type 3c DM lies in anatomical and physiological interplay of the exocrine and endocrine compartments of the pancreas. At presents, most provisions on pancreatogenic DM are empirical and seem to be rather declarative, because intrinsic mechanisms of this type of diabetes and moreover its pathogenetically based treatment have been poorly studied. Nevertheless, all patients with CP or other pancreatic diseases should be assessed for pancreatogenic DM.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, pancreatogenic diabetes mellitus

For citation: Lomakina EYu, Taratina OV, Belousova EA. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus: a review of the literature. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(6):525–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-075.

Received 11 November 2019; revised 4 December 2019; accepted 5 December 2019; published 16 December 2019

Funding

The study was performed with financial support from MONIKI from the research budget.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

E.Yu. Lomakina, literature search and analysis, analysis and interpretation of the results, text writing; O.V. Taratina, analysis of the results, text writing and editing; E.A. Belousova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Ekaterina Yu. Lomakina – MD, Junior Research Fellow, Department of Gastroenterology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 525 93 97.
E-mail: kate-den@bk.ru

Olesya V. Taratina – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6112-6609>. E-mail: taratina.o@gmail.com

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation