

Панкреатогенный сахарный диабет

К.мед.н. Журавлева А.К.

Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся состоянием гипергликемии, возникающих в результате дефекта секреции инсулина и/или действия инсулина, влечет за собой нарушение всех видов обмена и дисфункции различных органов и систем. Согласно современной классификации СД Американской Диабетической Ассоциацией (ADA, 2018) выделяют 4 его основные типа: СД 1 типа – аутоиммунный процесс, ведущий к деструкции β -клеток и, как следствие, абсолютной недостаточности секреции инсулина; СД 2 типа – приобретенная резистентность к инсулину в сочетании с неадекватной компенсаторной его секрецией островковыми клетками; СД 3 типа – гестационный СД (диабет, диагностируемый во втором или третьем триместре беременности, не предшествующий беременности или отсутствовавший до беременности); и СД 4 типа, определяемый как «другие специфические виды диабета», например моногенные формы диабета (в том числе диабет новорожденных и диабет взрослого типа у молодых – MODY-тип), болезни экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) (муковисцидоз или панкреатит), медикаментозно- или химически-индуцированный диабет (например, на фоне приема глюкокортикоидов, лечения ВИЧ-инфекции или трансплантации органа).

В данной лекции мы рассмотрим СД 4 типа, а именно диабет, ассоциированный с заболеваниями экзокринной части ПЖ, которому в русскоязычной литературе соответствует термин «панкреатогенный» диабет.

Особенности классификации и терминологии. Исторически диабет, возникший как следствие заболевания экзокринной части ПЖ, был описан как панкреатический или панкреатогенный СД, а в современной литературе этот тип диабета обозначается как СД 3с типа. Происхождение этого термина связано с

ежегодно публикуемой таблицей ADA, которая с 2002 по 2014 годы определяла «другие типы диабета» как тип III, а буква С указывала на диабет вторичный по отношению к заболеванию экзокринной части ПЖ уточнив, что «любой процесс, диффузно ее повреждающий, может вызвать диабет», и отнеся к таковым панкреатит, травму, инфекцию, панкреатэктомию и панкреатическую протоковую аденокарциному, кистозный фиброз и гемохроматоз. Большинство литературных источников маркируют данный вид как 3с, так как использование арабской цифры 3 позволяет избежать путаницы с римскими цифрами I и II, а также согласуется с номенклатурой, используемой для 1 и 2 видов СД. Однако, следует отметить, что в сравнении с 1 и 2 типами диабетов, СД 3с типа объединяет в себе несколько причин возникновения, различных по патогенетическим механизмам, которые были объединены для удобства классификации. На данный момент ADA изменила свою классификацию и не использует этот термин, но несмотря на это, он прочно укрепился в лексиконе современных врачей разных специальностей.

Распространенность. Самым распространённым типом диабета в мире является 2 тип – до 90% всех случаев. На долю панкреатогенного СД приходится только около 0,5% случаев всех диагностируемых диабетов, хотя по данным различных авторов этот процент намного выше – около 8. Когда СД возникает на фоне имеющегося диагноза ХП, правильно классифицировать этот диабет как панкреатогенный или 3с типа. Отношения между ХП и диабетом сложны из-за близких анатомических и физиологических связей между экзокринной и эндокринной частями ПЖ; патологические состояния эндокринной ткани могут вызвать ухудшение экзокринной функции и наоборот. При этом диагностика СД 1 типа не составляет сложности при наличии титра антител к островковым клеткам, манифестации в детском возрасте, эпизодов тяжелой гипергликемии и кетозов. А так как СД 2 типа встречается у 8% всего населения, то велика вероятность того, что он может накладываться на имеющееся заболевание ПЖ. Но учитывая, что уровень фекальной эластазы (основного критерия определения внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) у пациентов с различными

заболеваниями ПЖ) обычно снижен у пациентов с СД как 1 так и 2 типов, это не является обоснованием постановки диагноза диабет, возникший как следствие заболевания экзокринной части ПЖ, что объясняет невысокую распространенность диагноза.

Самой частой причиной панкреатогенного СД типа является ХП. Так, при изучении 1868 пациентов с СД в университетской клинике города Гиссен (Германия), диагноз СД 3с типа был установлен 172 больным (9,2%). Среди них у 135 человек был выявлен ХП (78,5%), у 12 – наследственный гемохроматоз, у 14 – рак ПЖ и у 7 пациентов – муковисцидоз. Таким образом, диагноз СД на фоне заболевания экзокринной части ПЖ был установлен в 7,2% случаев от общего количества пациентов с СД. Первоначально верный диагноз был установлен всего лишь 88 из 172 больных, остальным же был ошибочно диагностирован СД 2 типа. Предшествующие установке диагноза СД тяжелые формы острого панкреатита, сопровождающиеся массивным панкреонекрозом и вовлечением в воспалительный процесс эндокринной части ПЖ с разрушением островков Лангерганса, зачастую позволяют правильно классифицировать данный вид диабета. Однако, более легкие формы панкреатита длительно протекают субклинически, возможные сопутствующие нарушения углеводного обмена также долгое время остаются не диагностированными, поэтому в момент манифестации заболевания установить первопричину не всегда представляется возможным. Согласно статистическим данным, средняя распространенность СД 3с типа среди всех видов СД в западных странах составляет 5-10%. С увеличением распространенности ХП во всем мире, увеличением частоты панкреатектомии и все более продолжительной выживаемостью пациентов с муковисцидозом, панкреатогенный диабет приобретает все большее значение.

Особенности патогенеза. Сочетанное течение СД и ХП следует рассматривать как качественно новый патологический процесс. В значительной мере это обусловлено тем, что между экзо- и эндокринной функциями ПЖ существует тесная анатомо-морфологическая и взаимно опосредованная функциональная связь. Так, трипсин влияет на синтез инсулина и глюкагона. На

внешнюю секрецию ПЖ влияет уровень глюкозы, а также инсулина, который обеспечивает поступление глюкозы и аминокислот в ацинусы.

Разрушение островковых клеток воспалением ПЖ отличается от такового при СД 1 типа, так как помимо снижения секреции инсулина, также происходит снижение секреции глюкагона α -клетками и панкреатического полипептида (ПП) PP-клетками. Кроме того, нарушение пищеварения и мальабсорбция приводят к нарушению секреции инкретина в кишечнике и, как следствие, к снижению выработки инсулина остаточными β -клетками. Несмотря на то, что уровень инсулина в крови пациентов с панкреатогенным СД невысокий, а периферическая чувствительность к инсулину компенсаторно увеличивается (в то же время, в отдельных литературных источниках есть данные, что у пациентов с панкреатитом и диабетом уровень общей чувствительности к инсулину был ниже, чем у пациентов с СД 1 типа и здоровой группой контроля), у данных больных наблюдаются печеночная резистентность к инсулину, что сопровождается стойкой неингибируемой продукцией глюкозы печенью. Печеночная резистентность к инсулину была продемонстрирована у пациентов с панкреатогенным СД вторичным по отношению к резекции поджелудочной железы, ХП, аденокарциноме ПЖ и муковисцидозу. Механизмом ответственным за постоянную продукцию глюкозы в печени принято считать сниженный уровень ППП, который регулирует экспрессию и сродство рецепторов печени к инсулину. В связи с этим СД 3с типа имеет лабильное течение со значительными колебаниями глюкозы в крови от гипо- до гипергликемий, которые тяжело контролировать. Снижение доступности рецепторов инсулина при ХП может быть скорректировано путем подкожного введения ППП. Также у больных с СД на фоне ХП отмечено угнетение глюкозоиндуцированной секреции инсулина провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 1- β , фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ , а интерлейкины 1R и 1- β способствуют апоптозу β -клеток. Отмечена также ассоциация нескольких адипокинов (например, липокалин2) с развитием диабета, ожирения и аденокарциномы протоков ПЖ, а некоторые из них были предложены в качестве ранних маркеров развития

аденокарциномы, учитывая предполагаемое их участие в формировании опухоли. У пациентов с муковисцидозом основным дефектом является нехватка инсулина. Однако, генетически детерминированная функция β -клеток и инсулинорезистентность (ИР), ассоциированная с инфекцией и воспалением, также могут способствовать развитию диабета на фоне кистозного фиброза.

Диагностика. Первоначальная диагностика панкреатогенного СД не отличается от таковой для СД 1 и 2 типов и заключается в измерении уровней глюкозы крови натощак (ГКН) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c или A1c), которое должно выполняться ежегодно пациентам с панкреатитом. Сомнительные результаты должны верифицироваться с помощью орального глюкозотолерантного теста. В рекомендациях ADA указано, что уровень ГКН >7 ммоль/л (>126 мг/дл) или HbA1c $\geq 6.5\%$ (>48 ммоль/моль) свидетельствуют о диабете, а уровень ГКН в пределах 5.5-6.9 ммоль/л (100-125 мг/дл) или показатель HbA1c в пределах 5.7- 6.4% (39-46 ммоль/моль) указывают на предиабет.

Специальных критериев для диагностики СД 3с типа нет, но концепция постановки диагноза должна базироваться на подтверждении СД у пациентов с заболеванием экзокринной части паренхимы ПЖ, у которых определенно диабет возник вторично относительно заболевания ПЖ.

Единственное руководство для диагностики СД 3с типа было опубликовано авторами Ewald и Bretzel (2013), которое включает большие и малые критерии.

Большие критерии (все должны присутствовать):

- 1) ВВПЖ (подтвержденная тестом на фекальную эластазу-1 или прямым функциональным тестом)
- 2) Патологическое изменение паренхимы ПЖ (эндоскопическое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная или компьютерная томография)
- 3) Отсутствие аутоантител, характерных для СД 1 типа.

К малым критериям отнесли нарушенную функцию β -клеток (по оценке индекса НОМА-В или уровню соотношения С-пептида к концентрации глюкозы), отсутствие ИР (индекс НОМА-IR), нарушенную секрецию инкретина (глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), отсутствие секреции ПП и пониженные уровни жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К).

Несмотря на то, что в некоторых случаях эти критерии помогают в постановке диагноза, все же они имеют достаточное количество спорных моментов, например, то, что большинство из них может присутствовать при длительно текущих СД 1 и 2 типов, отсутствие стандартизации оценки нарушенной функции β -клеток и ИР, наличие сопутствующей ИР у многих пациентов, отсутствие всеобщей доступности лабораторных и инструментальных методов исследований.

Определение уровней инсулина и/или С-пептида может быть полезно при дифференциальном диагнозе СД типа 2 и типа 3с. В последнем случае специфичным для СД типа 3с является отсутствие ответа ПП на прием смешанной пищи (при СД типа 2 он, как правило, повышен, а при СД типа 1 может повышаться в ответ на пищевую нагрузку).

Клиническая картина и физикальные методы обследования должны также учитываться и могут вносить некую ясность. К наиболее очевидным случаям постановки диагноза панкреатогенного СД можно отнести случаи диабета при подтвержденной обширной деструкции паренхимы ПЖ, после удаления ПЖ и диабет, установленный в преддверии диагноза аденокарциномы протоков ПЖ.

Особенности течения заболевания. Нарушения углеводного обмена у данных больных варьируются от легкой степени до тяжелой, которая характеризуется частыми эпизодами гипогликемий и ведет к лабильному течению заболевания. Общеизвестно, что СД 3с типа тяжело поддается контролю, но данных таких недостаточно, так как основные крупномасштабные исследования по диабету исключают таких пациентов. Причинами, которые препятствуют достижению хорошего гликемического контроля у больных с панкреатогенным СД считаются потеря контринсулиновых гормонов

(соматостатина, глюкагона), а также синдромы мальабсорбции и мальнутриции в связи с ВППЖ, нарушение комплайенса касательно вопросов питания и следования врачебным рекомендациям пациентами с алкогольным панкреатитом.

В связи с неингибируемой продукцией глюкозы в печени у больных панкреатогенным диабетом наблюдаются гипергликемии, но также эти пациенты подвержены тяжелым гипогликемиям, возникающим при малейшей передозировке экзогенного инсулина, вследствие компенсаторно увеличенной периферической чувствительности к инсулину и дефицита секреции контринсулярного глюкагона. При сохраненной остаточной секреции инсулина состояние кетоацидоза для таких больных не характерно, редко прогрессируют ретино- и нефропатии. Продемонстрирована прямая корреляция между уровнем фекальной эластазы-1 и витамином D на примере увеличения частоты переломов костей и случаев остеопороза у пациентов с ВППЖ. Для пациентов с панкреатогенным СД не характерна избыточная масса тела, чаще наблюдается ее дефицит.

Лечение. Учитывая, что развитие СД при данной патологии обусловлено наличием заболевания экзокринной части ПЖ, то следует отметить, что даже активное лечение СД может не привести к хорошим результатам, если не будут проводиться мероприятия, направленные на устранение или снижение тяжести течения основного заболевания.

В настоящий момент нет четких рекомендаций по ведению пациентов с СД 3с типа. В крупномасштабных исследованиях этот диагноз зачастую является диагнозом исключения. На данный момент в рекомендациях ADA по ведению пациентов с диабетом нет отдельных данных о целевых значениях показателей углеводного обмена у таковых с панкреатогенным СД. Как и при СД 1 и 2 типов основной задачей ставится достижение уровня HbA1c <7% для минимизации риска развития осложнений. Принимая во внимание лабильное течение этого типа диабета, рекомендовано поддержание базового уровня гликемии чуть выше среднего, для предупреждения развития гипогликемий. С учетом вторичного

характера СД типа 3с прежде всего проводится лечение патологии ПЖ, а затем выбор собственно вариантов сахароснижающей терапии и контроль гликемии.

Как упоминалось ранее, у 2/3 больных с таким типом диабета ХП является первопричиной. И ХП, и СД являются факторами риска развития рака ПЖ, а диабет, возникший в результате ХП типа, рассматривается как предраковое состояние. Как и при СД 1 и 2 типов коррекция статуса этих пациентов должна сопровождаться модификацией образа жизни направленной на контроль гликемии и уменьшение риска развития рака ПЖ – снижение веса у пациентов с избыточной массой тела, физическая активность, отказ от быстрых углеводов, алкоголя и табакокурения.

Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии. Рекомендации по питанию должны включать советы относительно приема пищи, богатой растворимой клетчаткой, и с низким содержанием жира. Отказ от алкоголя имеет важное значение не только как устранение фактора риска прогрессирования ХП, но и улучшает контроль над диабетом, так как алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемии, особенно при инсулинотерапии. Также выявлено, что ключевую роль в реализации алкогольного влияния на прогрессирование ХП играет курение и генетические факторы (X-связанный ген CLDN2).

Пациентам с ВНПЖ должна проводиться заместительная ферментная терапия (ЗФТ), которая предотвратит и скорректирует синдром мальнутриции, уменьшит стеаторею и минимизирует постпрандиальную гипергликемию. Правильно подобранная ЗФТ улучшит переваривание и всасывание нутриентов, особенно жиров, что, в свою очередь, уменьшит стеаторею и предотвратит недостаток жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. Поддержание нормального физиологического уровня витамина D важно для предотвращения развития остеопороза и метаболических заболеваний костной ткани. Так как у пациентов с ВНПЖ нарушена выработка инкретина в кишечнике, который стимулирует

глюкозозависимую секрецию инсулина, прием ЗФТ и нормализация процессов пищеварения улучшат выработку инкретина и толерантность к глюкозе во время приема пищи. Следует отметить, что вследствие улучшения всасывания на фоне ЗФТ у пациентов, получающих инсулин, могут наблюдаться гипергликемии и развитие кетоацидоза, поэтому необходимо тщательное наблюдение и коррекция (снижение) доз инсулина.

Основным патогенетическим дефектом в развитии диабета, ассоциированного с заболеванием экзокринной части ПЖ, является недостаточная секреция инсулина и, соответственно, терапия инсулином предпочтительна для большинства пациентов. Степень дефицита инсулина зависит от степени тяжести заболевания и его продолжительности, потому использование пероральных сахароснижающих средств может быть обоснованно на начальных стадиях, а по мере прогрессирования болезни, пациенты переводятся на заместительную терапию инсулином по схеме аналогичной для пациентов с СД 1 типа. Сохраненная на определенном этапе секреция инсулина при более высокой чувствительности периферических тканей к инсулину объясняет невысокую частоту кетоацидоза и более низкие дозы инсулина для достижения удовлетворительного контроля гипергликемии. При обострениях панкреатита следует избегать использования пероральных препаратов, поскольку они могут оказаться неэффективными, что может быть опасно. Инсулин показан неотложно госпитализированным пациентам и пациентам с очень низкой массой тела. Также, инсулин является препаратом выбора для пациентов с муковисцидозом, так как улучшает функцию легких, обеспечивает набор веса и хороший контроль гликемии, снижает смертность. Однако, есть данные, что инсулин увеличивает риск развития рака.

Пациентам с диабетом на фоне ХП с легкой степенью гипергликемии ($HbA1c < 8\%$) могут быть рекомендованы пероральные сахароснижающие препараты. На данный момент не существует сравнительных исследований долгосрочной эффективности и безопасности различных анти-гипергликемических средств при ХП. Поэтому при выборе терапии

руководствуются фенотипом пациента, особенностями клинического течения СД 3с типа и пониманием патофизиологии гипергликемии при этом варианте диабета. Контроль уровней гликемии может быть нестабильным из-за отсутствия ответа глюкагона на гипогликемию, мальабсорбции углеводов и/или нерегулярного режима питания по причине сопутствующей боли и/или тошноты, а также злоупотребления алкоголем. Учитывая склонность к гипогликемическим состояниям в лечении нельзя применять агрессивное снижение гипергликемии, предрасполагающее к гипогликемиям, а пациенты должны быть обучены купированию гипогликемических эпизодов.

Больным с сопутствующей ИР и при отсутствии противопоказаний, можно назначать метформин – сенсibilизатор к инсулину, который показал эффективность в снижении риска развития рака ПЖ на 70%, что является очень актуальным для таких пациентов. Также в последние годы была установлена связь между СД 2 типа и ожирением с микробиотой кишечника, что демонстрирует важную роль кишечной микрофлоры в регуляции и патогенезе нарушений обмена веществ. Нарушение пищеварения при ХП также приводит к нарушению микробиоты кишечника, что в свою очередь может способствовать связанным с ней метаболическим нарушениям. Предполагается, что метаболические эффекты метформина связаны с изменениями микробиоты кишечника в связи с тем, что препарат увеличивает концентрацию *Akkermansia muciniphila* и продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans*, под влиянием чего регулируются далее Т-клеточный и цитокиновый механизмы субклинического воспаления, тесно связанного с инсулинорезистентностью. Однако заявленные побочные эффекты метформина, такие как тошнота, абдоминальный дискомфорт, диарея и потеря веса, могут быть крайне нежелательны у больных с ХП.

Тиазолидиндионы также улучшают чувствительность к инсулину, но их применение ассоциировано с задержкой жидкости, застойной сердечной недостаточностью и переломами костей, что недопустимо для пациентов с и без того высоким риском развития остеопороза. В виду наличия альтернативных

препаратов, группа тиазолидиндионов не рекомендована к назначению. Также возможно использование других препаратов, улучшающих секрецию инсулина – сульфоилмочевины и глинидов, выбор стоит делать в пользу представителей короткого действия, чтобы избежать гипогликемий. Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендованы пациентам с панкреатогенным диабетом на фоне муковисцидоза, так как не могут сравниться с инсулином в улучшении нутритивного статуса и метаболизма.

Одним из патогенетических звеньев развития диабета у пациентов с СД 3с и СД 2 типов, является сниженная секреция инкретина, в связи с чем, больным с панкреатогенным диабетом, которым пока не показан инсулин, могла бы быть действенной терапия препаратами инкретинов – аналогами ГПП-1 и ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Несмотря на то, что они усиливают секрецию инсулина, есть данные о возникновении случаев панкреатита на фоне их приема. Также, аналоги ГПП-1 имеют ряд частых побочных эффектов, связанных с ухудшением аппетита пациентов и потерей массы тела, что нежелательно для данной группы больных. В связи с этим назначение данной группы препаратов не рекомендовано больным с панкреатогенным СД, пока не появится больше информации об их безопасности.

Высокую эффективность в лечении пациентов с СД 2 типа показали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, которые не вызывают гипогликемий, что важно для больных с панкреатогенным диабетом, но данных об их использовании у этих пациентов пока нет, а их побочное действие в виде снижения массы тела, не подходит данной группе больных.

Также имеет место патогенетическая терапия препаратами ПП, которые увеличивают экспрессию рецепторов к инсулину в печени, увеличивая чувствительность к нему, что влечет снижение необходимой дозы инсулина.

Одним из новых методов лечения диабета 3с типа рассматривается аутотрансплантация клеток ПЖ. Нередко панкреатит приводит к необходимости полного или частичного удаления органа, что зачастую влечет за собой развитие СД. Исследователи из Mayo Clinic показали, что аутотрансплантация островков

ПЖ после ее частичного удаления может значительно снизить тяжесть возникающего после такой операции диабета или предотвратить его. Из ткани удаленного органа извлекали островковые клетки и трансплантировали их пациенту в портальную вену, ведущую к печени. Было замечено, что значительная часть трансплантированных клеток оседает в печени, приживается там и вырабатывает инсулин. Начальный опыт показал выполнимость процедуры, но для оценки эффективности предложенного метода необходимы долговременное наблюдение за пациентами и более широкие клинические испытания.

Профилактика. Для предупреждения развития панкреатогенного диабета в первую очередь следует вести здоровый образ жизни, сбалансированно питаться, не злоупотреблять алкоголем, отказаться от табакокурения, следить за массой тела, своевременно обращаться к гастроэнтерологу при наличии жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, санировать очаги хронической инфекции, лечить муковисцидоз. В случае уже имеющегося ХП, строго следовать рекомендациям врача по модификации образа жизни, чтобы не допускать развития обострений и панкреонекроза. Пациентам с отягощенным анамнезом по злокачественным заболеваниям и СД проходить регулярные скрининговые обследования.

Заключение. Диабет, ассоциированный с заболеванием экзокринной части паренхимы ПЖ, намного более распространен среди общей популяции пациентов с СД, чем нам представляется. Это связано с трудностями в диагностике вследствие того, что зачастую не ясно возник ли диабет вторично по отношению к заболеванию ПЖ или же наоборот, а ВНПЖ часто наблюдается и при СД 1 и 2 типов. Очевидно, что для больных с СД 3с типа не характерны тяжелые гипергликемии и состояния кетоацидоза, а чаще они страдают от гипогликемий. Наличие ВНПЖ разной степени тяжести обуславливает наличие таких симптомов как значительная потеря веса, стеаторея, остеопороз и переломы костей. Лабильное течение диабета этого типа требует индивидуально подобранной и постоянно контролируемой терапии. Несмотря на то, что на

данный момент не существует четких рекомендаций по лечению пациентов с СД 3с типа, основные патогенетические аспекты его развития достаточно ясны, и выбор терапии должен обосновываться заболеванием ПЖ, лежащим в основе развития диабета, и текущим состоянием пациента.