

Современные представления о панкреатогенном диабете

Журавлева Л.В., Журавлева А.К.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

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) от 2018 года** 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 диабет беременных; и СД 4 типа, определяемый как «другие специфические виды диабета». В данном обзоре мы рассмотрим СД 4 типа, а именно диабет, ассоциированный с заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ).

Особенности классификации и терминологии. Исторически, диабет возникший как следствие заболевания экзокринной части ПЖ был описан как панкреатический или панкреатогенный СД, но в современной литературе он обозначается как СД 3с типа. Происхождение этого термина связано с ежегодно публикуемой таблицей ADA [1], которая с 2002 по 2014 год определяла «другие типы диабета» как тип III, а буква С указывала на диабет вторичный по отношению к заболеванию экзокринной части ПЖ [2].

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 отказалась от использования этого термина и предлагает классификацию, которая бы указывала на конкретную этиологию заболевания, будь то муковисцидоз, диабет, возникший после трансплантации органа или диабет, ассоциированный с моногенетическими дефектами функции β -клеток (MODY) [3]. Однако, по мнению многих авторов, не было уделено достаточно внимания классификации диабета, возникшего в результате заболевания экзокринной части ПЖ. Так, в одной из публикаций предложено усовершенствование терминологии, обосновывающей этиологию диабета, развившегося вследствие заболевания ПЖ (таблица 1) [4].

Таблица 1. Классификация сахарного диабета на фоне заболевания экзокринной части поджелудочной железы.

<p><i>Post-pancreatitis diabetes mellitus (PPDM)</i> – после верификации диагноза панкреатит)</p> <ul style="list-style-type: none"> • впервые выявленный диабет после панкреатита (<i>new onset diabetes after pancreatitis (NODAP)</i>)
<p>Диабет, связанный с раком ПЖ (<i>pancreatic cancer-related diabetes</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • новый случай диабета, предшествующий диагнозу

аденокарциномы протоков ПЖ (*new onset diabetes in pre-symptomatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NOD-PDAC)*)

Диабет, развившийся на фоне кистозного фиброза (*cystic fibrosis-related diabetes*)

Выделяют *post-pancreatitis diabetes mellitus* (СД после панкреатита), который описывает наличие диабета при постановке диагноза острого или хронического панкреатита (ХП) независимо от сроков начала диабета – уже имеющийся не диагностированный, или обнаруженный в течение 3 месяцев после госпитализации (так как уровень гликозилированного гемоглобина отражает средний уровень глюкозы за 2-3 месяца); также выделяют подгруппу этого диагноза – впервые выявленный диабет после панкреатита (*new onset diabetes after pancreatitis* – эффект острого или хронического панкреатита на ранее нормальный гомеостаз глюкозы) – этот диагноз исключает пациентов с имеющимся, но ранее не диагностированным диабетом и диабетом, установленным ранее 3 месяцев после выписки из больницы с диагнозом панкреатит (так как уровень гликозилированного гемоглобина отражает средний уровень глюкозы за 2-3 месяца). Следующая категория – диабет, связанный с раком ПЖ (*pancreatic cancer-related diabetes*). Его важной подгруппой является новый случай диабета, предшествующий диагнозу аденокарциномы протоков ПЖ (*new onset diabetes in pre-symptomatic pancreatic ductal adenocarcinoma*), который, по-видимому, является перспективным ранним маркером рака ПЖ. В настоящее время этот диагноз устанавливается ретроспективно. Еще одна разновидность диагноза – диабет, развившийся на фоне муковисцидоза (*cystic fibrosis-related diabetes*) [4]. Постоянно предпринимаемые попытки разработать новую классификацию и определить верную терминологию связаны с тем, что это проблема междисциплинарная, требует вовлечения специалистов из разных областей медицины

(гастроэнтерологов, эндокринологов, хирургов), и диагноз должен соответствовать современным данным.

Распространенность. Самым распространённым типом диабета в мире является 2 тип – до 90% всех случаев. На долю СД 3с типа приходится только около 0,5% случаев всех диагностируемых диабетов, хотя по данным различных авторов этот процент намного выше – около 8 [5]. Когда СД возникает на фоне имеющегося диагноза ХП, правильно классифицировать этот диабет как тип 3с. 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 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 и у пациентов с СД 1 и 2 типов, это не является обоснованием постановки диагноза СД 3с типа [6], что объясняет невысокую распространенность диагноза.

Самой частой причиной СД 3с типа является ХП. Так при изучении 1868 пациентов немецкой клиники с СД, диагноз панкреатогенного СД 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 3с типа 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 [7]. Еще один обзор проведенных исследований показал среднюю распространенность СД 3с среди всех видов СД в западных странах 5-10% [8]. С увеличением распространенности ХП во всем мире, увеличением частоты панкреатектомии [9] и все более продолжительной

выживаемостью пациентов с муковисцидозом [10], панкреатогенный диабет приобретает все большее значение.

Особенности патогенеза.

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 [11]. Несмотря на то, что уровень инсулина в крови пациентов с СД 3с невысокий, а периферическая чувствительность к инсулину компенсаторно увеличивается [12] (однако, одно исследование показало, 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 [13]), у данных больных наблюдаются печеночная резистентность к инсулину, что сопровождается стойкой неингибируемой продукцией глюкозы печенью. Печеночная резистентность к инсулину была продемонстрирована у пациентов с СД 3с вторичным по отношению к резекции поджелудочной железы, ХП, аденокарциноме ПЖ и муковисцидозу [14]. Механизмом ответственным за постоянную продукцию глюкозы в печени принято считать сниженный уровень ПП, который регулирует экспрессию и пригодность рецепторов печени к инсулину. В связи с этим СД ассоциированный с заболеванием ПЖ 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 ПП [15]. 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 [16, 17]. 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 [18]. 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 СД 3с типа 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 (ОГТТ) [11]. 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 [3].

Специальных критериев для диагностики СД 3с 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 было опубликовано авторами Ewald и Bretzel [19], 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 или уровню С-пептида, или концентрации глюкозы), отсутствие ИР (индекс НОМА-ИР), нарушенную секрецию инкретина (GLP-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. Клиническая картина и физикальные методы обследования должны также учитываться и могут вносить некую ясность. К наиболее очевидным случаям постановки диагноза СД 3с можно отнести случаи диабета при подтвержденной обширной деструкции паренхимы ПЖ, после удаления ПЖ и диабет, установленный в преддверии диагноза аденокарциномы протоков ПЖ [20].

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 СД 3с типом 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 [19].

В связи с неингибируемой продукцией глюкозы в печени у больных СД 3с наблюдаются гипергликемии, но также они подвержены тяжелым гипогликемиям, возникающим при малейшей передозировке экзогенного инсулина, вследствие компенсаторно увеличенной периферической чувствительности к инсулину [12] и дефицита секреции контринсулярного глюкагона [19]. Состояние кетоацидоза для таких больных не характерно [8]. Продемонстрирована прямая корреляция между уровнем фекальной эластазы-1 и витамином D на примере увеличения частоты переломов костей и случаев остеопороза у пациентов с ВППЖ [21]. Для пациентов с СД 3с типа не характерна избыточная масса тела, чаще наблюдается ее дефицит [8].

Лечение.

В настоящий момент нет четких рекомендаций по ведению пациентов с СД 3с типом. 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 СД 3с типом. Как и при СД 1 и 2 типов основной задачей ставится достижение уровня HbA1c <7% для минимизации риска развития осложнений [3]. Учитывая лабильное течение этого типа диабета, рекомендовано поддержание базового уровня гликемии чуть выше среднего, для предупреждения развития гипогликемий [8].

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 СД 3с типа рассматривается как предраковое состояние [22, 23]. 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.

Пациентам с ВНПЖ должна проводиться заместительная ферментная терапия (ЗФТ), которая предотвратит и скорректирует синдром мальнутриции, уменьшит стеаторрею и минимизирует постпрандиальную гипергликемию. Правильно подобранная ЗФТ улучшит переваривание и всасывание нутриентов, особенно жиров, что, в свою очередь, уменьшит стеаторрею 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 [6]. 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 [24].

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. 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 [25]. Также, инсулин является препаратом выбора для пациентов с муковисцидозом, так как улучшает функцию легких, обеспечивает набор веса и хороший контроль гликемии, снижает смертность [25, 26]. Однако, есть данные, что инсулин увеличивает риск развития рака [8].

Пациентам с диабетом на фоне ХП с легкой степенью гипергликемии ($HbA1c < 8\%$) могут быть рекомендованы пероральные сахароснижающие препараты. 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 [27]. Однако, заявленные побочные эффекты метформина, такие как тошнота, абдоминальный дискомфорт, диаррея 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 [6]. Также, возможно использование других препаратов, улучшающих секрецию инсулина – сульфоилмочевины и глинидов, выбор стоит делать в пользу представителей короткого действия, чтобы избежать гипогликемий [6]. Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендованы пациентам с СД 3с типа на фоне муковисцидоза, так как не могут сравниться с инсулином в улучшении нутритивного статуса и метаболизма [26].

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 СД 3с, которым пока не показан инсулин, могла бы быть

действительна терапия препаратами инкретинов – аналогами GLP-1 и ингибиторами ДПП-4. Несмотря на то, что они усиливают секрецию инсулина, есть данные о возникновении случаев панкреатита на фоне их приема. Также, аналоги GLP-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 СД 3с типа, пока не появится больше информации об их безопасности [6, 25].

Высокую эффективность в лечении пациентов с СД 2 типа показали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), которые не вызывают гипогликемий, что важно для больных с СД 3с типа, но данных об их использовании у этих пациентов пока нет, а их побочное действие в виде снижения массы тела, не подходит данной группе больных [25, 28].

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 [15, 25, 29].

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 ВПЖ 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 ВПЖ разной степени тяжести обуславливает наличие таких симптомов как значительная потеря веса, стеаторрея, 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.

Резюме.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАНКРЕАТОГЕННОМ ДИАБЕТЕ

Журавлева Л.В., Журавлева А.К.

Данная статья является обзором современной литературы, освещающей вопросы терминологии, классификации, распространенности, особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения диабета, возникшего на фоне заболевания экзокринной части ПЖ. Установлено, что распространенность СД 3с типа намного выше, чем регистрируемая заболеваемость, что связано с трудностями диагностики и отсутствием специальных критериев постановки этого диагноза. Наиболее частой причиной возникновения СД 3с типа является ХП. Основным дефектом в развитии панкреатогенного диабета является недостаточная секреция инсулина наряду с развитием печеночной резистентности к нему, а также недостаточная постпрандиальная глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина из-за снижения выработки инкретина. Периферическая чувствительность к инсулину обычно компенсаторно повышена, что может повлечь за собой тяжелые случаи гипогликемии, особенно на фоне инсулинотерапии, и обуславливает лабильное течение такого типа диабета. Однако, может наблюдаться и периферическая ИР. Клинические проявления также обусловлены сопутствующей ВНПЖ, и характеризуются наличием мальабсорбции и мальнутриции, повышенным риском развития остеопороза и

переломов костей. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации ведения пациентов с СД 3с типа, а основной задачей ставится достижение уровня HbA1c <7% для минимизации риска развития осложнений, как и при СД 1 и 2 типов. Легкая степень гипергликемии может быть скорректирована приемом пероральных сахароснижающих препаратов, тяжелые больные и больные с очень низкой массой тела должны получать заместительную терапию инсулином. Также, выбор сахароснижающей терапии зависит от первичного заболевания ПЖ, лежащего в основе развития диабета.

Ключевые слова: панкреатогенный диабет, СД 3с типа, хронический панкреатит, ВППЖ.

Резюме.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАНКРЕАТОГЕННИЙ ДІАБЕТ

Журавльова Л.В., Журавльова А.К.

Дана стаття є оглядом сучасної літератури, що висвітлює питання термінології, класифікації, поширеності, особливостей патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування діабету, який виник на тлі захворювання екзокринної частини ПЗ. Встановлено, що поширеність ЦД 3с типу набагато вище, ніж реєстрована захворюваність, що пов'язано з труднощами діагностики та відсутністю спеціальних критеріїв постановки цього діагнозу. Найбільш частою причиною виникнення ЦД 3с типу є ХП. Основним дефектом в розвитку панкреатогенного діабету є недостатня секреція інсуліну поряд з розвитком печінкової резистентності до нього, а також недостатня постпрандіальна глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну через зниження продукції інкретіна. Периферична чутливість до інсуліну зазвичай компенсаторно підвищена, що може спричинити тяжкі випадки гіпоглікемії, особливо на тлі інсулінотерапії, і обумовлює лабільний перебіг такого типу діабету. Однак, може спостерігатися і периферична ІР. Клінічні прояви також

обумовлені супутньою ЗНПЗ, і характеризуються наявністю мальабсорбції і мальнутриції, підвищеним ризиком розвитку остеопорозу і переломів кісток. В даний час відсутні чіткі рекомендації ведення пацієнтів з ЦД 3c типу, а основним завданням ставиться досягнення рівня HbA1c <7% для мінімізації ризику розвитку ускладнень, як і при ЦД 1 і 2 типів. Легка ступінь гіперглікемії може бути скоригована прийомом пероральних цукрознижувальних препаратів, важко хворі і хворі з дуже низькою масою тіла повинні отримувати замісну терапію інсуліном. Також, вибір цукрознижувачої терапії залежить від первинного захворювання ПЗ, що лежить в основі розвитку діабету.

Ключові слова: панкреатогенний діабет, ЦД 3c типу, хронічний панкреатит, ЗНПЗ.

Abstract.

CURRENT IDEA OF PANCREATOGENIC DIABETES

Zhuravlyova L., Zhuravlyova A.

This article is a review of current literature covering issues of terminology, classification, prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas. It has been established that the prevalence of type 3c diabetes is much higher than the recorded incidence, which is associated with the difficulties of diagnosis and the absence of specific criteria for making this diagnosis. The most common cause of diabetes type 3c is chronic pancreatitis. The main defect is insufficient insulin secretion along with the development of hepatic resistance to it, as well as insufficient postprandial glucose-dependent stimulation of insulin secretion due to a decrease in incretin production. Usually there is compensatory increase in peripheral insulin sensitivity, which can lead to severe cases of hypoglycemia, especially on the background of insulin therapy, and causes a «brittle» course of this type of diabetes. However, peripheral insulin resistance may also occur. Clinical manifestations are associated

with exocrine insufficiency of pancreas, and are characterized by the presence of malabsorption and malnutrition, an increased risk of osteoporosis and bone fractures. Currently, there are no guidelines for management of type 3c diabetes, and the main goal is to achieve HbA1c <7% to minimize the risk of complications, as in type 1 and 2 diabetes. Mild hyperglycemia can be adjusted by taking oral glucose-lowering drugs, severe patients and patients with very low body weight should receive insulin replacement therapy. Also, the choice of glucose-lowering therapy depends on the primary disease of the pancreas that caused diabetes.

Key words: pancreatogenic diabetes, type 3c diabetes, chronic pancreatitis, exocrine insufficiency of pancreas.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):S5–20. PMID: 12502614
2. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 25 (2002), pp. 213-229.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
4. Petrov MS. Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association-compliant lexicon. *Pancreatology* 2017 Jul - Aug;17(4):523-526. DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.007
5. Hardt P.D., Brendel M.D., Kloer H.U., Bretzel . R.G. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008 Feb;31(2):S165-S169. PMID: 18227480, DOI: 10.2337/dc08-s244.

6. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012

Pancreatology 2013 July-Aug;13(4):336-342 DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002

7. 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 May;28(4):338-42. DOI: 10.1002/dmrr.2260.

8. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011;11:279–94. PMID: 21757968 DOI: 10.1159/000329188

9. Helm JF, Centeno BA, Coppola D, Druta M, Park JY, Chen DT, Hodul PJ, Kvolts LK, Yeatman TJ, Carey LC, Karl RC, Malafa MP. Outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma: 20-year experience at a single institution. Cancer Control 2008;15:288–294. DOI: 10.1177/107327480801500403

10. Moran A, Becker D, Casella SJ, et al: Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes. A technical review. Diab Care 2010;33: 2677–2683. DOI: 10.2337/dc10-1279

11. Carol Rees Parrish, M.S., R.D., Series Editor Pancreatogenic Type 3c Diabetes: Underestimated, Underappreciated and Poorly Managed. Practical gastroenterology. 2017 May, Nutritional issues in gastroenterology, series 163, p. 14-23.

12. Muggeo M, Moghetti P, Faronato PP, Valerio A, Tiengo A, Del Prato S, Nosadini R. Insulin receptors on circulating blood cells from patients with pancreatogenic diabetes: a comparison with type I diabetes and normal subjects. J Endocrinol Invest. 1987 Jun;10(3):311-9. PMID: 3305682 DOI: 10.1007/BF03348136

13. Yki-Järvinen H, Kiviluoto T, Taskinen MR. Insulin resistance is a prominent feature of patients with pancreatogenic diabetes. Metabolism. 1986

Aug;35(8):718-27.PMID: 3736412

14. Brunicardi FC, Chaiken RL, Ryan AS, Seymour NE, Hoffmann JA, Lebovitz HE, Chance RE, Gingerich RL, Andersen DK, Elahi D. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3566-72. PMID: 8855802 DOI: 10.1210/jcem.81.10.8855802

15. Rabiee A, Galiatsatos P, Salas-Carrillo R, Thompson MJ, Andersen DK, Elahi D. Pancreatic polypeptide administration enhances insulin sensitivity and reduces the insulin requirement of patients on insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 Nov 1;5(6):1521-8. PMID: 22226275 PMCID: PMC3262724 DOI: 10.1177/193229681100500629

16. Andersson AK, Flodstrom M, Sandler S. Cytokine-induced inhibition of insulin release from mouse pancreatic β -cells deficient in inducible nitric oxide synthase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281:396–403. PMID: 11181061 DOI: 10.1006/bbrc.2001.4361

17. Boni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, et al. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology.* 2009;150:5218–29. PMID: 19819943 DOI: 10.1210/en.2009-0543

18. Leung L, Radulovich N, Zhu CQ, et al. Lipocalin2 promotes invasion, tumorigenicity and gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One.* 2012;7: e46677. PMCID: PMC3464270 DOI: 10.1371/journal.pone.0046677

19. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)—are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24:203–06. PMID: 23375619 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.12.017

20. Phil A Hart, Melena D Bellin, Dana K Andersen, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):226–237. PMCID:

PMC5495015 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6

21. Mann ST, Mann V, Stracke H, Lange U, Klör HU, Hardt P, et al. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures. *Eur J Med Res* 2008;13: 68–72. PMID: 18424365

22. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case–Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:2964–70. PMID: 22811400 DOI: 10.1093/annonc/mds140

23. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas* 2011;40:339–51 PMID: 21412116 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318209e05d

24. Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, Н.В. Беляева, Ю.А. Загоренко. Панкреатогенный сахарный диабет. *РЖГГК* 2006;6:11-16.

25. Jana Makuc. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9: 311–315. DOI: 10.2147/DMSO.S99701

26. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697–2708. PMID: 20811400 DOI: 10.2337/dc10-1768

27. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905–12. PMID: 22811457 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2994

28. Cefalu WT, Riddle MC. SGLT2 inhibitors: the latest “new kids on the block”? *Diabetes Care.* 2015;38(3):352–354. PMID: 25611877 DOI: 10.2337/dc14-3048

29. Banerjee A, Onyuksel H. A novel peptide nanomedicine for treatment of

pancreatogenic diabetes. *Nanomedicine*. 2013;9(6):722–728. PMID:
PMC3664121 DOI:10.1016/j.nano.2012.12.005