

# Диагностика и лечение сахарного диабета при хроническом панкреатите

N. Ewald<sup>1</sup>, P. D. Hardt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Justus-Liebig-University (Гиссен, Германия) Department of Internal Medicine, General Hospital Luebbecke-Rahden (Люббекке, Германия)

<sup>2</sup>Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Гиссен, Германия)

Статья опубликована в World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хронический панкреатит, диабет типа 3с, панкреатогенный диабет, панкреатит

**Основная информация.** Сахарный диабет (СД) типа 3с оказался более распространенным, чем предполагалось. Считается, что его распространенность составляет 5–10% среди всех пациентов с СД. Большинство пациентов с СД типа 3с имеют в качестве основного заболевания хронический панкреатит (ХП). Неправильная классификация этих пациентов очень распространена, в то же время выявление больных с СД типа 3с является важным ввиду некоторых особенностей диагностики и лечения в данной подгруппе пациентов — например, необходимость восстановления ассимиляции жира, предотвращение недостаточности жирорастворимых витаминов и раннее выявление рака поджелудочной железы (ПЖ). В рамках данного обзора представлены специфические диагностические критерии СД типа 3с.

**Введение.** ХП — заболевание, характеризующееся воспалением ПЖ и ее фиброзом, приводящими к необратимому повреждению паренхимы. Наблюдается прогрессирующая трофологическая недостаточность и нарушение сроков и взаимодействия между гидролизом нутриентов и их абсорбцией, что может приводить к тяжелым нарушениям обмена веществ. Нарушение толерантности к глюкозе и СД наблюдаются при ХП довольно часто [28, 38].

Развитие СД при ХП происходит главным образом вследствие повреждения островковых клеток ПЖ. Кроме того, нарушение пищеварения приводит к нарушению секреции инкретина и, следовательно, к уменьшению высвобождения инсулина из оставшихся  $\beta$ -клеток [13]. В отличие от аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток при СД 1-го типа  $\alpha$ -клетки, секретирующие глюкагон, и панкреатические полипептидные клетки, секретирующие панкреатический полипептид, также подвергаются деструкции при ХП, что приводит к сложному нарушению метаболизма.

СД, вторичный по отношению к заболеваниям ПЖ (например, ХП), в соответствии с актуальной классификацией СД классифицируется как панкреатогенный диабет или СД типа 3с (табл. 1) [11, 37]. В то время как информированность о СД 1-го и 2-го типа является достаточно хорошей, СД типа 3с является заболеванием,

которое редко рассматривается в повседневной практике. Тем не менее, последние данные о СД типа 3с показывают, что он может быть более распространенным, чем обычно считалось. Исследования также показывают, что данное состояние постоянно недооценивают и неправильно диагностируют [20, 36].

Таблица 1

## Современная классификация СД [11, 37]

- I. СД 1-го типа (повреждение  $\beta$ -клеток, обычно приводящее к абсолютному дефициту инсулина):
  - A. Иммунный.
  - B. Идиопатический.
- II. СД 2-го типа (может варьировать от преимущественно инсулинорезистентного с относительной недостаточностью инсулина до преобладающего секреторного дефекта с инсулинорезистентностью).
- III. Другие специфические типы СД:
  - A. Генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток.
  - B. Генетические дефекты действия инсулина.
  - C. Болезни экзокринной части ПЖ:
    - 1. Панкреатит.
    - 2. Травма/панкреатэктомия.
    - 3. Неоплазия.
    - 4. Муковисцидоз.
    - 5. Гемохроматоз.
    - 6. Фиброкалькулезная панкреатопатия.
    - 7. Другие.
  - D. Эндокринопатия.
  - E. Лекарственно или химически индуцированный СД.
  - F. Инфекции.
  - G. Необычные формы иммунного СД.
  - H. Другие генетические синдромы, иногда связанные с СД.
- IV. Гестационный СД

Вследствие сложной патофизиологии СД типа 3с, он имеет клинические и лабораторные особенности, которые в значительной степени отличаются от СД 1-го и 2-го типа. Этот обзор посвящен диагностике и лечению СД, вторичного по отношению к ХП.

В отличие от СД 1-го и 2-го типа, подробные данные о распространенности СД типа 3с практически отсутствуют. Некоторые давние исследования показали довольно низкую распространенность — примерно 0,5–1,15% среди всех случаев СД в Северной Америке [1, 17]. Другие исследования, например, в Юго-Восточной Азии, где тропический или фиброкальцифицирующий панкреатит являются эндемичными, свидетельствуют о более высокой распространенности — примерно 15–20% всех случаев СД [27, 43].

В недавнем обзоре имеющихся исследований по этой теме для СД типа 3с предполагается распространенность 5–10% среди всех случаев СД в западных популяциях [9]. Данные главным образом основаны на большом ретроспективном исследовании 1868 пациентов в Немецком университетском госпитале, где частота СД типа 3с составила 9,2% от всех пациентов с СД [36]. Вероятно, предыдущие более ранние оценки распространенности СД типа 3с скорее всего являются неточными — низкими. У 78,5% всех пациентов с СД типа 3с ХП был идентифицирован как основное заболевание, т. е. ХП был главной причиной СД типа 3с [36].

Предыдущая недооценка распространенности СД типа 3с может быть частично связана с тем, что исследование ПЖ выполняется с помощью новых диагностических методов. В настоящее время стало намного легче обнаружить экзокринную панкреатическую патологию, поскольку методы визуализации ПЖ существенно улучшились, стали доступны неинвазивные методы скрининга для количественной оценки экзокринной панкреатической недостаточности.

Если ХП является причиной почти 80% всех случаев СД типа 3с, и если ожидается, что распространенность СД типа 3с будет составлять примерно 5–10% от всех случаев СД, истинное преобладание (субклинического) ХП в популяции в целом, по-видимому, недооценивается. Это может быть действительно так, поскольку ХП ранее считался «заболеванием алкоголизма» до тех пор, пока не было обнаружено, что это многофакторное заболевание с участием в патогенезе сложных генетических мутаций, курения, анатомических особенностей, токсических агентов и аутоиммунных реакций [14]. До настоящего времени было проведено довольно много исследований аутопсий [5, 12, 29], эндоскопические ультразвуковые исследования [7] и исследования экзокринной функции ПЖ [35], сообщающие о высокой частоте повреждения экзокринной паренхимы ПЖ, указывающей на ХП в популяции в целом. Это также подтверждает мнение об отсутствии истинной оценки субклинического ХП в общей популяции.

**Диагностика СД при ХП.** Как указано выше, нарушение толерантности к глюкозе и СД распространены при ХП. Диагностика СД у пациента с доказанным

ХП, возможно, не так сложна. Тем не менее, правильная квалификация СД типа 3с часто пропускается, и пациенты неправильно классифицируются. В немецком исследовании только около половины случаев СД типа 3с были классифицированы правильно. Пациенты с СД типа 3с в основном были неправильно классифицированы как СД 2-го типа [36]. Это может быть связано с очень низким уровнем осведомленности об этом типе СД.

Однако более сложной представляется еще одна проблема: следует принять во внимание, что пациенты с впервые диагностированным СД могут иметь СД типа 3с. В любом случае проявления впервые выявленного СД мы должны использовать классификацию, определенную Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциацией (ADA) [3, 37], и проверять возможность СД типа 3с. По крайней мере, если пациент не вписывается в общие представления и имеет симптомы со стороны пищеварительного тракта, врач должен думать о СД типа 3с и проводить диагностику в этом направлении.

**Скрининг СД типа 3с при ХП.** Разумеется, у любого пациента с ХП следует контролировать развитие СД типа 3с. Сообщается, что распространенность СД среди пациентов с установленным диагнозом ХП составляет до 70% (при кальцифицирующем ХП даже до 90%) [28, 38]. Пациенты с большой продолжительностью заболевания, частичной панкреатэктомией и ранним появлением кальцификатов, по-видимому, подвергаются более высокому риску развития СД типа 3с. Наблюдается явное увеличение распространенности СД типа 3с с увеличением продолжительности ХП [8, 42].

Первичное обследование пациентов с ХП должно включать определение глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина. Эти тесты следует повторять не реже одного раза в год. Ухудшение результата любого из них требует дальнейшего обследования. Если предполагается нарушение толерантности к глюкозе, рекомендуется провести дополнительную оценку — пероральный тест на толерантность к глюкозе (с 75 г глюкозы) [10]. Исследование уровней инсулина и/или С-пептида в крови может помочь в распознавании СД 2-го типа и СД типа 3с [15].

**Отличие СД типа 3с от СД других типов.** Не всегда легко правильно диагностировать и классифицировать пациентов с СД типа 3с. Пациенты с длительно протекающим СД 1-го и 2-го типа имеют экзокринную панкреатическую недостаточность [30], при этом все пациенты с СД имеют более высокий риск развития острого панкреатита и/или ХП [19, 44]. У пациентов с предыдущими эпизодами панкреатита также может развиваться СД 1-го или 2-го типа независимо от экзокринной патологии ПЖ. Чтобы правильно классифицировать пациентов с СД 3-го типа, должны быть установлены общепринятые критерии диагностики.

При дифференциальной диагностике различных типов СД наличие антител к островковым клеткам соответствует СД 1-го типа, а наличие клинических или биохимических данных резистентности

к инсулину соответствует СД 2-го типа. Из-за отсутствия на сегодняшний день общепринятых диагностических критериев мы предлагаем следующие критерии для диагностики СД типа 3с (табл. 2).

Таблица 2

**Предлагаемые диагностические критерии для СД типа 3с**

**Основные критерии (должны присутствовать)**

Наличие экзокринной панкреатической недостаточности (моноклональное исследование фекальной эластазы 1 или прямые функциональные тесты).

Патологические результаты визуализации ПЖ (эндоскопическое ультразвуковое исследование, МРТ, КТ).

Отсутствие аутоиммунных маркеров, характерных для СД 1-го типа.

**Малые критерии**

Отсутствует секреция панкреатического полипептида.

Нарушение секреции инкретина (например, GLP-1).

Отсутствие инсулинорезистентности (например, по индексу HOMA-IR).

Нарушение функции  $\beta$ -клеток (например, по HOMA-B, отношению C-пептид/глюкоза).

Низкие уровни жирорастворимых витаминов (A, D, E и K)

**Примечания:** МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1; HOMA-IR — оценка модели гомеостаза для резистентности к инсулину; HOMA-B — оценка модели гомеостаза  $\beta$ -клеток.

Дополнительный диагностический интерес, по данным литературы, может иметь оценка ответа панкреатического полипептида на инсулин-индуцированную гипогликемию, секретин-инфузию или прием смеси питательных веществ [10]. Отсутствующий панкреатический полипептидный ответ помогает дифференцировать СД типа 3с с ранним СД 1-го типа и может также дифференцировать СД типа 3с от СД 2-го типа, который характеризуется повышенным уровнем панкреатического полипептида [31, 32, 46]. Однако регулярное определение секреции инкретина или ответа панкреатического полипептида в повседневной практике не представляется возможным.

**Лечение СД, вторичного по отношению к ХП.**

**Контроль гипергликемии.** Нарушение метаболизма глюкозы при СД типа 3с колеблется от незначительного ухудшения до тяжелой формы, характеризующейся частыми эпизодами гипогликемии, т. е. лабильным СД [1]. При СД типа 3с контроль глюкозы в крови может быть нестабильным вследствие потери глюкагонового ответа на гипогликемию, мальабсорбции углеводов и/или нерегулярного

приема пищи из-за сопутствующей боли и/или тошноты или хронического злоупотребления алкоголем. Таким образом, СД типа 3с трудно контролировать, хотя исследования в этой области очень малочисленны [22, 25]. Удивительно, что все крупные клинические исследования, в т. ч. исследование лечения СД и осложнений [41] и проспективное исследование СД, проведенное в Великобритании [45], специально исключали пациентов с СД типа 3с.

В настоящее время нет общепринятых рекомендаций относительно лечения СД типа 3с. Тем не менее, первый шаг был сделан в ходе Pancreas Fest 2012 [10]. Фармакологические препараты, обычно используемые для лечения СД типа 3с, являются такими же, как и для лечения СД 2-го типа. ADA и EASD рекомендуют метформин в качестве пероральной терапии первой линии при СД 2-го типа [24]. Поэтому многие пациенты с СД типа 3с первоначально принимают метформин в качестве препарата первой линии. Если гипергликемия имеет достаточно легкое течение и дополнительно диагностирована или подозревается сопутствующая резистентность к инсулину, терапия метформином может быть адекватным выбором при отсутствии противопоказаний. Однако лечение метформином может плохо переноситься большинством пациентов, поскольку его основные побочные эффекты включают тошноту, абдоминальные жалобы, диарею и снижение массы тела. Скорее всего, пациент с ХП не будет мириться с этими симптомами. Тем не менее, поскольку метформин способен снизить риск развития рака ПЖ на 70%, его антидиабетические и противоопухолевые эффекты могут иметь преимущества у пациентов с СД типа 3с вследствие ХП [26]. Это особенно справедливо, поскольку ХП и СД являются доказанными факторами риска развития рака ПЖ [23, 33, 34].

Препараты на основе инкретина (например, аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), ингибиторы дипептидилпептидазы (DPP) IV) усиливают секрецию инсулина. Тем не менее, сообщается, что аналоги GLP-1, а также ингибиторы DPP-IV вызывают высокий риск развития панкреатита и имеют высокую частоту побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта (например, тошнота, замедление опорожнения желудка, потеря массы тела) [3]. Поэтому в настоящее время лучше избегать их применения, пока их безопасность не будет подтверждена. Лучшим и, вероятно, более безопасным способом положительного влияния на систему инкретина может являться надлежащее восполнение панкреатических ферментов у этих пациентов, как описано ниже.

При раннем СД типа 3с можно также рассмотреть пероральную терапию стимуляторами секреции инсулина (сульфонилмочевинной и глинидами), следует избегать применения тиазолидинов вследствие значительных побочных эффектов (например, переломов костей, задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности).

Однако ХП следует рассматривать как прогрессирующее заболевание, и многим пациентам в итоге потребуются инсулинотерапия. При этом следует придерживаться общих рекомендаций по дозированию

инсулина, установленных для СД 1-го типа. У пациентов с тяжелой мальнутрицией инсулинотерапия обычно используется в качестве терапии первого выбора. Это связано с анаболическими эффектами инсулина в данной субпопуляции пациентов.

Введение инсулина помпой может также рассматриваться для пациентов с лабильным СД, несмотря на достаточную мотивацию.

Как и для других типов СД, первоначальное лечение должно включать все усилия по коррекции образа жизни, которые вносят вклад в гипергликемию и риск злокачественных новообразований ПЖ (например, воздержание от алкоголя и прекращение курения, у лиц с избыточной массой тела — ее снижение, физическая активность и диетические модификации).

**Лечение экзокринной недостаточности ПЖ.** Многие пациенты с ХП имеют ту или иную степень мальабсорбции жиров, независимо от наличия симптомов. У пациентов с СД типа 3с экзокринная панкреатическая недостаточность присутствует почти всегда. Так как клинически явная стеаторея обычно не наблюдается до потери 90% экзокринной паренхимы ПЖ, экзокринная недостаточность ПЖ и нарушение пищеварения могут оставаться недиагностированными. Тем не менее, соответствующая мальдигестия, которая присутствует у большинства пациентов с ХП, может стать причиной мальнутриции. Это особенно важно в отношении абсорбции жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). Недавние исследования выявили дефицит витамина D у более 90% пациентов с ХП [21, 40]. Кроме того, может наблюдаться достоверная корреляция экзокринной недостаточности ПЖ и остеопороза и/или изменений костного метаболизма [2, 16]. Кроме того, учитывая возможную роль недостаточности витамина D в патогенезе СД 1-го типа и сопутствующие низкие уровни витамина D и плохой гликемический контроль в обсервационных исследованиях [4, 6], мальнутриция витамина D у пациентов с СД типа 3с является клинически значимой. Таким образом, измерение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и его восполнение у пациентов с дефицитом может быть полезным.

Система инкретина может играть еще одну важную роль в метаболическом контроле СД типа 3с. Регуляция массы  $\beta$ -клеток и физиологическая секреция инкретина непосредственно зависят от нормальной экзокринной функции ПЖ и гидролиза жира. ХП и экзокринная дисфункция связаны с функциональным нарушением системы инкретина. Однако нарушенная секреция GLP-1 может быть устранена при лечении панкреатином [13, 18, 39].

Поэтому адекватная пероральная заместительная ферментная терапия очень важна при СД типа 3с. Помимо помощи в борьбе с симптомами стеатореи, она

также способна предотвратить мальнутрицию и метаболические осложнения.

**Вывод.** СД типа 3с является клинически значимым заболеванием с распространенностью 5–10% среди всех пациентов с СД. В прошлом распространенность и клиническая значимость данной патологии была недооценена и недостаточно определена.

Большинство пациентов с СД типа 3с имеют в качестве основного заболевания ХП. Распространенность (субклинического) ХП согласно некоторым исследованиям также может быть недооценена. Диагностика СД у пациентов с известным ХП является обязательной. Пациентам следует пройти скрининг-тесты, чтобы выявить гипергликемию на ранней стадии. Уровень глюкозы натощак, гликозилированный гемоглобин и тест на толерантность к глюкозе (с 75 г глюкозы) являются адекватными диагностическими инструментами. При диагностировании СД у пациентов с ХП врачи должны знать о существовании СД типа 3с и должны правильно классифицировать данное состояние как панкреатогенный СД или СД типа 3с.

Определение (субклинического) ХП как основного заболевания у пациентов с установленным диагнозом СД, безусловно, является ответственным решением в повседневной практике. Это связано с тем, что большинство врачей не знают о существовании СД типа 3с, а субклинический ХП не обязательно имеет клинические проявления. Поэтому пациентам с неспецифическими желудочно-кишечными нарушениями и СД всегда должны предлагаться дальнейшие диагностические мероприятия в отношении СД типа 3с.

Идентификация пациентов с СД типа 3с является важной, так как его патогенез является комплексным и осложняется сопутствующими состояниями, такими как мальдигестия и мальнутриция. Конкретные диагностические критерии представлены выше (табл. 2). Неправильная диагностика СД типа 3с приводит к неправильной и неадекватной медикаментозной терапии. У этих пациентов обязательно необходимо лечить панкреатическую экзокринную недостаточность даже при отсутствии четких клинических симптомов, таких как стеаторея или желудочно-кишечные нарушения. Адекватная ферментная заместительная терапия может помочь предотвратить недостаток жирорастворимых витаминов (особенно витамина D). Кроме того, это может оказать благотворное влияние на продукцию инкретина у пациентов с ХП. Кроме того, необходимо признать, что СД типа 3с вследствие ХП может быть предраковым заболеванием, поскольку оба заболевания являются известными факторами риска развития рака ПЖ.

Перевод канд. мед. наук **Л. А. Ярошенко**  
Редактирование проф. **Н. Б. Губергриц**

**Литература:**

1. Alberti K. G. M. M. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes / K. G. M. M. Alberti // *Diabetes Secondary to Pancreatopathy. Proceedings of the Post EASD International Symposium on Diabetes Secondary to Pancreatopathy, Padova, 21–22 September 1987, International Congress Series 762. Amsterdam / Eds. A. Tiengo, K. G. M. M. Alberti, S. Del Prato, M. Vranic. — Excerpta Medica, 1988. — P. 211–214.*
2. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis / J. Teichmann, S. T. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 12. — P. 347–350.
3. Alves C. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer / C. Alves, F. Batel-Marques, A. F. Macedo // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 98. — P. 271–284.
4. Associations between concentrations of vitamin D and concentrations of insulin, glucose, and HbA1c among adolescents in the United States / E. S. Ford, G. Zhao, J. Tsai, C. Li // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. 646–648.
5. Blumenthal H. T. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis / H. T. Blumenthal, J. G. Probststein, A. W. Berns // *Arch. Surg.* — 1963. — Vol. 87. — P. 844–850.
6. Boucher B. J. Vitamin D insufficiency and diabetes risks / B. J. Boucher // *Curr. Drug. Targets.* — 2011. — Vol. 12. — P. 61–87.
7. Chronic pancreatitis-like changes detected by endoscopic ultrasound in subjects without signs of pancreatic disease: do these indicate age-related changes, effects of xenobiotics, or early chronic pancreatitis? / M. C. Petrone, P. G. Arcidiacono, F. Perri [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 597–602.
8. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 252–261.
9. Cui Y. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D. K. Andersen // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 279–294.
10. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 336–342.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. S62–S69.
12. Doerr W. Pathogenesis of acute and chronic pancreatitis / W. Doerr // *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* — 1964. — Vol. 70. — P. 718–758.
13. Ebert R. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution / R. Ebert, W. Creutzfeldt // *Diabetologia.* — 1980. — Vol. 19. — P. 198–204.
14. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
15. Ewald N. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): are we neglecting an important disease? / N. Ewald, R. G. Bretzel // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 24. — P. 203–206.
16. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures / S. T. Mann, V. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 13. — P. 68–72.
17. Ganda O. Secondary forms of diabetes / O. Ganda // *Joslin's Diabetes Mellitus* // Eds. C. R. Kahn, G. C. Weir. — New York: Lea & Febiger, 1994.
18. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis: effects of pancreatic enzyme supplementation / P. Kuo, J. E. Stevens, A. Russo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. E851–E855.
19. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R. A. Noel, D. K. Braun, R. E. Patterson, G. L. Bloomgren // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 834–838.
20. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? / P. D. Hardt, M. D. Brendel, H. U. Kloer, R. G. Bretzel // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. S165–S169.
21. Klapdor S. Vitamin D status and peroral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease / S. Klapdor, E. Richter, R. Klapdor // *Anticancer Res.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1991–1998.
22. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen // *Dan. Med. Bull.* — 1993. — Vol. 40. — P. 153–162.
23. Magruder J. T. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? / J. T. Magruder, D. Elahi, D. K. Andersen // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 339–351.
24. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 193–203.
25. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen, J. Hilsted, B. Tronier, H. Worning // *Metabolism.* — 1987. — Vol. 36. — P. 964–967.
26. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer / N. Sadeghi, J. L. Abbruzzese, S. C. Yeung [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 2905–2912.
27. Mohan V. Tropical chronic pancreatitis / V. Mohan, C. Pitchumoni // *The Pancreas* // Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Buechler [et al.]. — London: Blackwell Science, 1998. — P. 688–697.
28. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis / W. Wang, Y. Guo, Z. Liao [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 206–212.
29. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight /

T. S. Olsen // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* — 1978. — Vol. 86A. — P. 367–373.

30. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P. D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 105–110.

31. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function / S. Larsen, J. Hilsted, B. Tronier, H. Worning // *Acta Endocrinol (Copenh).* — 1988. — Vol. 118. — P. 357–364.

32. Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance / B. Glaser, G. Zoghlin, K. Pienta, A. I. Vinik // *Horm. Metab. Res.* — 1988. — Vol. 20. — P. 288–292.

33. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) / E. J. Duell, E. Lucenteforte, S. H. Olson [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 2964–2970.

34. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1433–1437.

35. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study / D. Rothenbacher, M. Löw, P. D. Hardt [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 697–704.

36. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28. — P. 338–342.

37. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / Expert Committee

on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S5–S20.

38. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.

39. Role of fat hydrolysis in regulating glucagon-like peptide-1 secretion / S. Beglinger, J. Drewe, J. Schirra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 879–886.

40. Sikkens E. C. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, A. D. Koch // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 238–242.

41. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group // *Diabetes.* — 1986. — Vol. 35. — P. 530–545.

42. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 97–103.

43. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? / A. Abu-Bakare, R. Taylor, G. V. Gill, K. G. Alberti // *Lancet.* — 1986. — Vol. 1. — P. 1135–1138.

44. Type 1 diabetes mellitus associated with clinical acute pancreatitis in an adult / T. Moriai, Y. Morita, T. Matsui, M. Okada // *Pancreas.* — 2000. — Vol. 20. — P. 415–416.

45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 877–890.

46. Valenzuela J. E. Pancreatic polypeptide response in patients with chronic pancreatitis / J. E. Valenzuela, I. L. Taylor, J. H. Walsh // *Dig. Dis. Sci.* — 1979. — Vol. 24. — P. 862–864.

УДК 616.37-002.2-06.616.379-008.64]-07-08

## **RU** Диагностика и лечение сахарного диабета при хроническом панкреатите

**N. Ewald<sup>1</sup>, P. D. Hardt<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Justus-Liebig-University (Гиссен, Германия)  
Department of Internal Medicine, General Hospital Luebecke-Rahden (Любекке, Германия)

<sup>2</sup>Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Гиссен, Германия)

Статья опубликована в *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хронический панкреатит, диабет типа 3c, панкреатогенный диабет, панкреатит

Сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, обычно называют панкреатогенным СД или СД типа 3c. Распространен-

ность данного клинически значимого состояния составляет 5–10% среди всех пациентов с СД в популяциях стран Западной Европы. Почти в 80% случаев СД типа 3c основным заболеванием является хронический панкреатит (ХП). Распространенность и клиническая значимость СД, вторичного по отношению к ХП, безусловно, недооценены. В отличие от СД 1-го и 2-го типа, патогенез СД типа 3c является очень сложным. Ход заболевания отягощен наличием дополнительных сопутствующих состояний, таких как мальдигестия и мальнутриция. Понимание того, что пациенты с известным и/или клинически явным ХП будут иметь СД типа 3c (до 90% всех случаев), достаточно высокое. Однако у пациентов с впервые выявленным СД ХП редко рассматривается как потенциальная причина. Таким образом, многие пациенты имеют неправильный диагноз. Неправильная диагностика СД типа 3c приводит к неправильному лечению. У пациентов с СД типа 3c основными направлениями терапии являются лечение экзокринной панкреатической недостаточности, профилактика или лечение гиповитаминозов (особенно гиповитаминоза D) и восстановление нарушенного гидролиза жира и секреции инкретина.

## UA Діагностика та лікування цукрового діабету при хронічному панкреатиті

N. Ewald<sup>1</sup>, P. D. Hardt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Justus-Liebig-University (Гіссен, Німеччина)  
Department of Internal Medicine, General Hospital Luebbecke-Rahden (Люббекке, Німеччина)

<sup>2</sup>Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Гіссен, Німеччина)

Стаття опублікована у World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

**Ключові слова:** цукровий діабет, хронічний панкреатит, діабет типу 3c, панкреатогенний діабет, панкреатит

Цукровий діабет (ЦД), вторинний по відношенню до захворювань підшлункової залози, зазвичай називають панкреатогенним ЦД або ЦД типу 3c. Поширеність даного клінічно значущого стану становить 5–10% серед всіх пацієнтів із ЦД в популяціях країн Західної Європи. Майже у 80% випадків ЦД типу 3c основним захворюванням є хронічний панкреатит (ХП). Поширеність і клінічна значущість ЦД, вторинного по відношенню до ХП, безумовно, недооцінені. На відміну від ЦД 1-го і 2-го типу, патогенез ЦД типу 3c є дуже складним. Перебіг захворювання обтяжений наявністю додаткових супутніх станів, таких як мальдигестія та мальнутриція. Розуміння того, що пацієнти з відомим і/або клінічно явним ХП матимуть ЦД типу 3c (до 90% всіх випадків), досить високе. Однак у пацієнтів з вперше виявленим ЦД ХП рідко розглядається як потенційна причина. Таким чином, багато пацієнтів мають неправильний діагноз. Неправильна діагностика ЦД типу 3c призводить до неправильного лікування. У пацієнтів з ЦД типу 3c основними напрямками терапії є лікування екзокринної панкреатичної недостатності, профілактика або лікування гіповітамінозів (особливо гіповітамінозу D) і відновлення порушеного гідролізу жиру і секретії інкретину.

## EN Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis

N. Ewald<sup>1</sup>, P. D. Hardt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Justus-Liebig-University (Giessen, Germany)  
Department of Internal Medicine, General Hospital Luebbecke-Rahden (Luebbecke, Germany)

<sup>2</sup>Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Giessen, Germany)

World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic pancreatitis, type 3c diabetes, pancreatogenic diabetes, pancreatitis

Diabetes secondary to pancreatic diseases is commonly referred to as pancreatogenic diabetes or type 3c diabetes mellitus. It is a clinically relevant condition with a prevalence of 5–10% among all diabetic subjects in Western populations. In nearly 80% of all type 3c diabetes mellitus cases, chronic pancreatitis seems to be the underlying disease. The prevalence and clinical importance of diabetes secondary to chronic pancreatitis has certainly been underestimated and underappreciated so far. In contrast to the management of type 1 or type 2 diabetes mellitus, the endocrinopathy in type 3c is very complex. The course of the disease is complicated by additional present comorbidities such as maldigestion and concomitant qualitative malnutrition. General awareness that patients with known and/or clinically overt chronic pancreatitis will develop type 3c diabetes mellitus (up to 90% of all cases) is rather good. However, in a patient first presenting with diabetes mellitus, chronic pancreatitis as a potential causative condition is seldom considered. Thus many patients are misdiagnosed. The failure to correctly diagnose type 3 diabetes mellitus leads to a failure to implement an appropriate medical therapy. In patients with type 3c diabetes mellitus treating exocrine pancreatic insufficiency, preventing or treating a lack of fat-soluble vitamins (especially vitamin D) and restoring impaired fat hydrolysis and incretin secretion are key-features of medical therapy.