



# Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы — недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов

А.С. Аметов<sup>1</sup>, Е.Ю. Пашкова<sup>1, 2</sup> ✉, А.Г. Ерохина<sup>3</sup>, К.А. Амикишиева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** изучить особенности патогенеза, диагностики и ведения пациентов с сахарным диабетом (СД), развившимся в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП).

**Основные положения.** ДЭП — распространенная проблема у пациентов с хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы, гемохроматозом, после панкреатэктомии. В статье рассматриваются различные аспекты данного типа диабета: его этиология, патогенез, особенности диагностики, важность постановки диагноза для правильного ведения больных. Представлен также сравнительный анализ нарушений взаимоотношения различных гормонов поджелудочной железы при ДЭП, их влияние на патогенез заболевания и клиническая значимость при дифференциальной диагностике ДЭП и СД 1 и 2 типов.

**Заключение.** Рост заболеваемости хроническим и острым панкреатитом, лучшие показатели выживаемости у пациентов с раком поджелудочной железы с последующим развитием ДЭП привели к тому, что дифференциальная диагностика данного заболевания, разработка специфических клинических рекомендаций по ведению таких пациентов стали крайне актуальными.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы, острый панкреатит, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, островки Лангерганса, соматостатин, глюкагон, С-пептид, амилин.

**Для цитирования:** Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Ерохина А.Г., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы — недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов. Доктор.Ру. 2023;22(4):29–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35

## Diabetes Mellitus Outcome in Pancreatic Diseases the Missing Link between Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus

A.S. Ametov<sup>1</sup>, E.Yu. Pashkova<sup>1, 2</sup> ✉, A.G. Erokhina<sup>3</sup>, K.A. Amikishieva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

<sup>2</sup> Botkin Hospital; 5 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Aim:** To study the features of pathogenesis, diagnosis and management of patients with diabetes, frolicking during various pathologies of the exocrine part of the pancreas.

**Key points.** Diabetes of the exocrine pancreas (DEP) is a common problem among patients with chronic pancreatitis, pancreatic cancer, hemochromatosis, after pancreatectomy. We discuss various aspects of this type of diabetes: its etiology, pathogenesis, diagnostic features, the importance of diagnosis for proper management. There are a comparative analysis of disorders of the relationship of various pancreatic hormones in DEP, their influence on the pathogenesis of the disease and clinical significance in the differential diagnosis of DEP with diabetes mellitus 1 and 2 types.

**Conclusion.** The increasing incidence of chronic and acute pancreatitis, better survival rates in patients with pancreatic cancer with the subsequent development of DEP, led to the evidence that the differential diagnosis of this disease, the development of guidelines for the management of such patients have become relevant.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetes of the exocrine pancreas, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, islets of Langerhans, somatostatin, glucagon, C-peptide, amylin.

**For citation:** Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Erokhina A.G., Amikishieva K.A. Diabetes mellitus outcome in pancreatic diseases the missing link between type 1 and type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(4):29–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35

Сахарный диабет (СД) — заболевание, характеризующееся нарушением секреции инсулина и/или резистентности тканей к нему, вследствие чего возникает хроническая гипергликемия [1]. СД может развиваться вторично по отно-

шению к заболеваниям поджелудочной железы. Этот особый тип диабета ранее называли панкреатогенным диабетом или СД 3с типа, последнее название было закреплено в ежегодно публикуемых документах American Diabetes Association.

✉ Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — E-mail: parlodel@mail.ru



В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения утвердила название «СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы», в мировой литературе его сокращенно называют ДЭП [2, 3]. В данной статье мы будем придерживаться именно этого термина.

Из-за отсутствия четких критериев диагностики ДЭП, а также низкой настороженности врачей-эндокринологов в отношении сопутствующих заболеваний поджелудочной железы диагноз ДЭП не всегда устанавливается своевременно, и, несмотря на то что клиническая картина дебюта явно не соответствует таковой при классических СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2), в большинстве случаев один из указанных диагнозов фигурирует в медицинской карте пациента.

В настоящем обзоре описан патогенез ДЭП с акцентом на уменьшении массы функционирующих островковых клеток и на обусловленных этим нарушениях секреции и взаимодействия вырабатываемых ими гормонов, а также снижении внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

В отличие от СД1 и СД2 масштабных эпидемиологических исследований о распространенности ДЭП не существует, как не существует и общепринятых критериев постановки указанного диагноза. По данным Y. Shi и соавт., распространенность ДЭП составляет 5–10% среди всех случаев СД в западной популяции, в то же время продолжительные (до 25 лет) наблюдения показали, что общая частота СД после установления диагноза хронического панкреатита (ХП) — 40–50% через 10 лет и > 80% через 25 лет [4, 5].

К наиболее частым причинам ДЭП относят ХП (в первую очередь калькулезный), протоковую аденокарциному поджелудочной железы, гемохроматоз, муковисцидоз и резекцию поджелудочной железы [3].

Структура причин ДЭП представлена на *рисунке 1* [6].

С учетом большого разнообразия заболеваний, при которых развивается ДЭП, создана его этиологическая классификация [3].

### Этиологическая классификация ДЭП

1. Врожденное или приобретенное отсутствие островков поджелудочной железы:

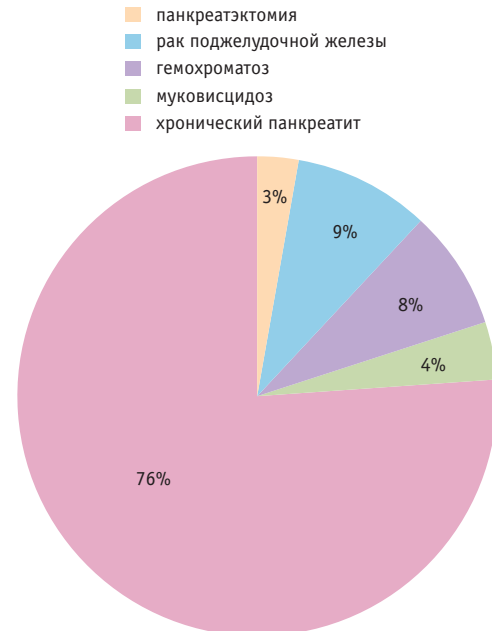
- агенезия поджелудочной железы;
- тотальная дуоденопанкреатэктомия.

2. Приобретенное частичное отсутствие функциональных островков поджелудочной железы:

- ХП;
- частичная панкреатэктомия (проксимальная или дистальная);
- тяжелый острый панкреатит;
- муковисцидоз;
- гемохроматоз.

Рис. 1. Распространенность этиологических причин сахарного диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (адаптировано из [6])

Fig. 1. Incidence of aetiological causes of diabetes mellitus in the outcome of exocrine pancreatic disorders (adapted from [6])



3. Паранеопластический синдром при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

4. Другое, например транзиторная гипергликемия при остром панкреатите.

Приведенное разделение вполне оправдано, так как механизм поражения островков поджелудочной железы различается в зависимости от исходного ее заболевания. В первых двух пунктах классификации сделан акцент именно на уменьшении массы и функции островковых клеток как на основной причине развития ДЭП.

При остром панкреатите и на ранних этапах ХП в паренхиме поджелудочной железы присутствует огромное количество провоспалительных цитокинов, что сопровождается дисфункцией  $\beta$ -клеток вплоть до полной утраты их функции (*рис. 2*) [7, 8]. По мере прогрессирования ХП обширный фиброз, вызванный воспалением экзокринной части поджелудочной железы, медленно продолжает разрушать островковые клетки, в первую очередь массу функционирующих  $\beta$ -клеток.

Рис. 2. Развитие сахарного диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП) при остром (ОП) или хроническом панкреатите (ХП) (адаптировано из [8])

Fig. 2. Development of diabetes mellitus in the outcome of exocrine pancreatic disorders in acute and chronic pancreatitis (adapted from [8])



Показано, что снижение секреции инсулина при СД, вторичном по отношению к ХП, коррелирует с уменьшением массы поджелудочной железы и количеством функционирующих β-клеток. Сходный механизм наблюдается и при ДЭП вследствие частичной резекции поджелудочной железы [9].

Стоит отметить интересные данные, опубликованные Североамериканским консорциумом по изучению панкреатита в 2017 г., продемонстрировавшие влияние на риск развития СД при ХП не только специфических характеристик ХП (длительности, наличия кальцинатов, выраженности экзокринной недостаточности, резекции поджелудочной железы), но и традиционных факторов риска СД2 (возраста, избыточной массы/ожирения, семейного анамнеза СД) [10].

В 2019 г. M.O. Goodarzi и соавт. опубликовали работу, в которой показано, что у пациентов с ДЭП и с СД2 одинаковый генетический профиль риска [11]. Тот факт, что оба заболевания имеют одинаковую генетическую основу и демографические факторы риска, заставляет многих авторов задуматься: является ли ДЭП самостоятельным типом СД или все же подтипом СД2 [12].

В научной работе 2022 г. установлено, что при СД1 и СД2 с высокой частотой встречается экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), при этом наибольшее снижение уровней панкреатической амилазы и эластазы 1 отмечено при СД1 и его варианте LADA. Нужно подчеркнуть, что оценка содержания панкреатической эластазы в кале является одним из точных и доступных методов диагностики ЭНПЖ. В той же работе убедительно доказано, что происходит статистически значимое уменьшение объема и размеров поджелудочной железы в период 1–5 лет от начала заболевания [13].

Однако все же при ДЭП повреждение экзокринной части поджелудочной железы первично по отношению к СД и более обширно — страдает секреция всех ферментов, следовательно, симптомы мальдигестии и мальабсорбции выражены в большей степени. Единственным исключением является рак поджелудочной железы, при котором экзокринная недостаточность на ранних этапах может быть выражена минимально или вообще отсутствовать [14].

Патогенез экзокринной недостаточности при СД1 и СД2 многофакторный и включает в себя такие причины, как атрофия и снижение активности ацинарных клеток из-за уменьшения трофического влияния инсулина, накопление эктопического жира, фиброз паренхимы. По мере прогрессирования СД присоединяются диабетическая микроангиопатия и автономная нейропатия [15, 16].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на стеаторею, диарею и метеоризм. Эти проявления объясняются недостаточностью панкреатической липазы, при дефиците которой переваривание жиров нарушается. Некоторые больные могут не иметь подобных жалоб даже при тяжелом дефиците липазы, поскольку давно интуитивно исключили из рациона жиры, поэтому сбор анамнеза об особенностях питания имеет большое значение. Из-за дефицита липазы нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и появляются симптомы их дефицита.

Основной метод лечения пациентов с ЭНПЖ — заместительная терапия адекватными дозами микронизированных ферментов [17]. Два метаанализа, опубликованные в 2017 и 2019 г., продемонстрировали, что заместительная ферментная терапия способствовала улучшению переваривания жиров и белков, а также снижению выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта [17, 18].

### ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на общие черты с СД1 и СД2, клинические проявления ДЭП имеют определенные особенности, которые представлены на рисунке 3.

Как видно на рисунке 3, у некоторых пациентов с ДЭП много общих черт с большими СД1 и СД2. [19]. Именно поэтому необходимы конкретные критерии диагностики ДЭП, тем более что, по данным PancreasFest 2012, СД2 и ДЭП могут сосуществовать одновременно [20]. В работе N. Ewald и P.D. Hardt [21] предложено использовать следующие обязательные критерии диагностики ДЭП:

- экзокринная недостаточность поджелудочной железы;
- визуализация структурной патологии поджелудочной железы;
- отсутствие аутоантител к β-клеткам, ассоциированных с СД1.

Кроме того, они представили несколько дополнительных критериев, включающих:

- отсутствие секреции панкреатического полипептида;
- нарушение секреции инкретинов, отсутствие инсулинорезистентности (модель НОМА-IR);
- нарушение функции β-клеток (модель НОМА-В или соотношение глюкоза/С-пептид);
- низкие уровни жирорастворимых витаминов в сыворотке крови.

К сожалению, на сегодняшний день достоверность и точность некоторых критериев остаются спорными.

В частности, у пациентов с СД1 и тяжелой автономной нейропатией может быть существенно нарушена регуляция секреции панкреатического полипептида, что следует иметь в виду при использовании его уровня в качестве диагностического критерия [22]. Более того, не у всех пациентов с ХП

Рис. 3. Взаимосвязь между разными типами сахарного диабета (СД) (адаптировано из [19])  
Fig. 3. Relation between various types of diabetes mellitus (adapted from [19])



есть дефицит жирорастворимых витаминов. Однако, если учесть все вышеописанные недостатки, критерии N. Ewald и P.D. Hardt сейчас являются наиболее точными в дифференциальной диагностике данного типа СД.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОРМОНОВ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ**

В таблице, по данным PancreasFest 2012, дополненным авторами статьи, представлены основные различия в уровнях гормонов при разных типах СД [20].

**С-пептид**

ДЭП занимает промежуточное положение между СД1 и СД2 по уровню секреции С-пептида. Ввиду отсутствия специфических аутоантител против β-клеток их количество и функциональная активность напрямую зависят от степени выраженности деструктивного и/или воспалительного процесса во всей поджелудочной железе. Иначе говоря, при первом эпизоде острого панкреатита или нетотального панкреонекроза С-пептид определяется, однако, возможно, в количествах, недостаточных для поддержания гомеостаза глюкозы.

В работе I. Ghosh и соавт. [25] показано, что у пациентов с ДЭП концентрации С-пептида и инсулина натощак и через 1 час после приема 75 г глюкозы ниже, чем у больных СД2. Но даже при длительном течении ХП небольшая остаточная секреция С-пептида всегда присутствует, что объясняет низкий риск развития кетоацидоза при декомпенсации СД [26].

**Глюкагон**

По данным исследований, при первом эпизоде острого панкреатита концентрация глюкагона может повышаться примерно в 9 раз по сравнению с контрольными значениями, однако при рецидивах острого панкреатита она уменьшается [20].

При ХП концентрация глюкагона более низкая как при измерении базального уровня, так и при аргинин-стимулирующей пробе. При классических СД1 или СД2 уровень глюкагона повышен [25–27].

Для ДЭП характерны большая длительность гипогликемии и замедленное восстановление гликемии до целевых значений, в отличие от СД1. Вероятно, они вызваны сниженным

уровнем глюкагона и обусловленным этим нарушением процессов гликогенолиза [28].

Содержание глюкагона коррелирует с уровнями панкреатического полипептида, инсулина и соматостатина, что также влияет на характер гипогликемий при ДЭП [29].

Дефект α-клеток островков поджелудочной железы может развиваться как при активации иммунной системы, так и при хирургических вмешательствах. Показано, что резекция 50% ткани поджелудочной железы приводит к дефициту глюкагона [30], однако именно при дистальной резекции следует ожидать более выраженного снижения его уровня, даже если объем удаленной ткани будет меньше. Это связано с различной морфологией панкреатических островков в разных частях поджелудочной железы.

Дефицит глюкагона можно рассматривать как вторую причину более редкого диабетического кетоацидоза у пациентов с ДЭП. Известно, что при СД1 патологическая гипергликемия и индуцированный ею липолиз, сопровождающийся высвобождением свободных жирных кислот, служащих субстратом формирования кетонных тел в печени, запускают механизм развития диабетического кетоацидоза. В условиях абсолютного дефицита глюкагона указанный механизм не реализуется [31].

**Соматостатин**

Соматостатин — пептидный гормон, экспрессируемый эндокринными клетками многих тканей и органов, обладает широким спектром физиологических эффектов, преимущественно ингибиторных. Он снижает экспрессию генов инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида, ингибирует высвобождение бикарбоната и пищеварительных ферментов из экзокринной части поджелудочной железы [32]. Вырабатываясь в островках поджелудочной железы, он является ингибитором как эндо-, так и экзокринной функции [33]. Помимо этого, соматостатин обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [33].

При ХП соматостатин уменьшает концентрации провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в стимуляции звездчатых клеток, ответственных за развитие фиброза железы [32].

Таблица / Table

**Уровни гормонов панкреатических островков и глюкагоноподобного пептида 1 в зависимости от типа сахарного диабета (СД) [20, 23, 24]**  
**Levels of pancreatic islet hormones and glucagon-like peptide-1 depending on the type of diabetes mellitus [20, 23, 24]**

Вещество	СД 1 типа	СД 2 типа	СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы
С-пептид	N* / ↓ / отсутствует	↑ / N*	N* / ↓ / отсутствует
Инсулин	N* / ↓ / отсутствует	↑ / N*	N* / ↓ / отсутствует
Глюкагон	N* / ↑	N* / ↑	N* / ↓ / отсутствует
Панкреатический полипептид	N / ↓	N / ↑	↓ / отсутствует
Соматостатин	↓	↑	↑
Амилин	↓	↓ / N	↑
Глюкагоноподобный пептид 1	N	↑ / N	↑

\* Значения в пределах нормы неуместны в контексте повышенного уровня глюкозы и указывают на нарушение функции β-клеток.

\* Normal values are not acceptable with an elevated glucose level and indicate β-cell dysfunction.



Секреция соматостатина D-клетками островков снижает секрецию инсулина после еды, позволяя избежать нежелательной гипогликемии и предотвратить снижение чувствительности к инсулину в тканях-мишенях. Секреция соматостатина стимулируется при повышении гликемии. Следовательно, гормон может быть вовлечен и в коррекцию гипергликемии путем ингибирования секреции глюкагона [34].

На гистологических срезах пациентов с ХП и ДЭП выявлено большее количество соматостатина, чем в контрольной группе лиц без СД и панкреатита в анамнезе. В тканях, характеризующихся большей деструкцией из-за хронического воспаления, наблюдалась более выраженная иммуногистохимическая реакция на соматостатин в экзокринной части, следовательно, можно предположить уникальный компенсаторный механизм, характерный для ДЭП (рис. 4) [26].

**Амилин**

Амилин играет важную роль в энергетическом балансе, в основном экспрессируется β-клетками поджелудочной железы [35]. Недавние результаты исследования COSMOS group показали повышение концентрации амилина у пациентов с нарушениями углеводного обмена после единичного эпизода острого панкреатита [36]. В этой работе также выявлено, что уровни амилина и инсулина имеют статистически значимые положительные корреляции (p = 0,003).

Еще одно исследование включало 12 пациентов с острым панкреатитом, его авторы обнаружили, что уровень амилина коррелировал с выраженностью гипергликемии, инсулинорезистентностью и тяжестью течения острого панкреатита на 3-й день от начала заболевания [29]. На основании этих данных можно предположить, что повышенный уровень амилина является предиктором развития ДЭП вследствие острого панкреатита.

Амилин может способствовать развитию инсулинорезистентности, более того, накопление амилоида (производного

амилина) предшествует возникновению нарушений гликемии натощак [37, 38]. С. Westwell-Roper и соавт. предположили, что амилоид вызывает дисфункцию островков не только за счет прямого токсического воздействия на β-клетки, но и за счет запуска локальной воспалительной реакции [39]. Это предположение вполне обосновано: экспрессия амилина ассоциирована с активностью провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и MCP-1), а на фоне применения антагонистов рецептора интерлейкина 1 функция островковых клеток улучшается [39]. Терапия, направленная на снижение экспрессии и образования амилоида, может быть важна не только для сохранения β-клеток, но и для коррекции нарушенной секреции инсулина, связанной с провоспалительными цитокинами.

**Панкреатический полипептид**

В ответ на прием смешанной пищи клетки островков поджелудочной железы, вырабатывающие панкреатический полипептид, начинают его секретировать, он усиливает действие инсулина на метаболизм глюкозы в печени. По-видимому, существует много причин нарушения продукции глюкозы печенью и изолированной резистентности печени к инсулину при ДЭП. В эксперименте на крысах показано, что при ХП дефицит панкреатического полипептида приводит к развитию инсулинорезистентности в печени из-за снижения чувствительности рецепторов. В свою очередь, введение экзогенного панкреатического полипептида восстанавливает афинность рецепторов к инсулину [3].

При ДЭП, в отличие от СД2, базальный уровень панкреатического полипептида всегда снижен [25]. Более того, в случае резекции поджелудочной железы наибольшее уменьшение уровня панкреатического полипептида фиксируется у лиц, перенесших панкреатодуоденальную резекцию [40].

**Глюкагоноподобный пептид 1**

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) вырабатывается преимущественно L-клетками кишечника. К его основным эффектам относят влияние на углеводный обмен, как за счет прямого воздействия на β-клетки поджелудочной железы, так и за счет влияния на чувство насыщения при приеме пищи и моторику кишечника [41, 42]. При ДЭП, в условиях дефицита инсулина, уровень ГПП-1, как базальный, так и постпрандиальный, в 2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, и в 1,5 раза выше, чем у больных СД2. Возможно, это обусловлено наличием отрицательной обратной связи по аналогии с другими эндокринными системами [15]. Несмотря на то что ГПП-1 активирует пролиферацию β-клеток поджелудочной железы путем влияния на рецептор эпидермального фактора роста (EGF), маловероятно, что ГПП-1 может воздействовать на восстановление ткани всей поджелудочной железы [15, 18].

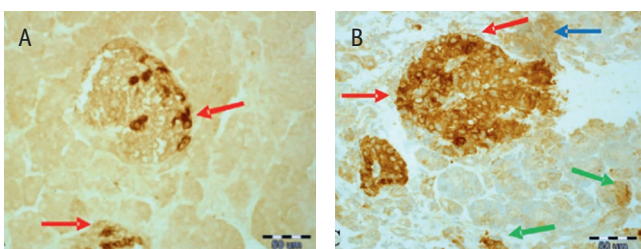
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Все вышесказанное свидетельствует о том, что при ДЭП происходит одновременное прогрессирующее снижение эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы. Ацинарные клетки и островки Лангерганса существуют в тесной взаимосвязи, и функции их ухудшаются одновременно.

Более того, в отличие от классического СД1, при котором аутоантитела высоко специфичны только к β-клеткам, при ДЭП снижается функция всех островковых клеток, например дефицит важнейшего гормона глюкагона обус-

Рис. 4. Иммуногистохимическая локализация соматостатина в ткани поджелудочной железы (адаптировано из [26]): А — у человека без хронического панкреатита и сахарного диабета (интактная поджелудочная железа); В — у пациента с сахарным диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (диабет + хронический панкреатит)  
Fig. 4. Immunohistochemical somatostatin location in pancreatic tissue (adapted from [26]): A — in a person without chronic pancreatitis and diabetes mellitus (intact pancreas); B — in a patient with diabetes mellitus as an outcome of exocrine pancreatic disorders (diabetes + chronic pancreatitis)

- ← островки поджелудочной железы
- ← D-клетки в экзокринных структурах поджелудочной железы
- ← D-клетки в протоках поджелудочной железы



ловливает развитие тяжелых и затяжных гипогликемии, но в то же время уменьшает риск диабетического кетоацидоза.

Одними из отличительных черт ДЭП являются мальдигестия/мальабсорбция и вызванные ими значительная вариабельность гликемии и непредсказуемая потребность в сахароснижающих препаратах, сильно зависящая от степени повреждения ткани железы и адекватности заместительной терапии ферментами.

На сегодняшний день показано, что частота СД после установления диагноза ХП составляет 40–50% через 10 лет и > 80% через 25 лет. С учетом мировой тенденции к росту

числа случаев как ХП, так и СД дифференциальная диагностика ДЭП становится все более актуальной.

Отсутствие рекомендаций по ведению таких пациентов, закрепленных в документах международных диабетологических ассоциаций, вызывает вопросы по выбору тактики лечения.

В заключение стоит подчеркнуть, что диагностика и ведение больных ДЭП становятся актуальной проблемой. Дальнейшее изучение этиологии и разработка новых, более простых критериев диагностики данного вида СД позволят оптимизировать терапию и повысить качество жизни больных в долгосрочной перспективе.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — написание статьи, научное редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Пашкова Е.Ю. — написание статьи, научное редактирование текста, поиск дополнительных источников, проверка критически важного содержания; Ерохина А.Г. — сбор и обработка материала; Амикишиева К.А. — сбор и анализ материала, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — article writing, scientific editing text, approving final variant article; Pashkova, E.Yu. — article writing, scientific editing text, searching additional resources, checking critical content; Erokhina, A.G. — material collection and processing; Amikishieva, K.A. — material collection and analysis, manuscript writing text.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

## Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com  
Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Ерохина Анна Геннадьевна / Erokhina, A.G. — студентка 4 курса факультета ИКМ (институт клинической медицины) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Амикишиева Ксения Андреевна / Amikishieva, K.A. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>. E-mail: isheryakova080795@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. М.; 2021. 148 с. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. 10<sup>th</sup> ed. M.; 2021. 148 p. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12802
2. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. В03 2019 г. Что ново-го? Сахарный диабет. 2020;23(4):329–39. Kononenko I.V., Smirnova O.M., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? Diabetes Mellitus. 2020;23(4):329–39. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12405
3. Wei Q., Qi L., Lin H., Liu D. et al. Pathological mechanisms in diabetes of the exocrine pancreas: what's known and what's to know. Front. Physiol. 2020;11:570276. DOI: 10.3389/fphys.2020.570276
4. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology. 2011;11(3):279–94. DOI: 10.1159/000329188
5. Malka D., Hammel F., Sauvanet A., Rufat P. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2000;119(5):1324–32. DOI: 10.1053/gast.2000.19286
6. Hardt P.D., Brendel M.D., Kloer H.U., Bretzel R.G. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? Diabetes Care. 2008;31(suppl.2):S165–9. DOI: 10.2337/dc08-s244
7. Ciochina M., Balaban D.V., Manucu G., Jinga M. et al. The impact of pancreatic exocrine diseases on the  $\beta$ -cell and glucose metabolism — a review with currently available evidence. Biomolecules. 2022;12(5):618. DOI: 10.3390/biom12050618
8. Richardson A., Park W.G. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. Korean J. Intern. Med. 2021;36(1):15–24. DOI: 10.3904/kjim.2020.505
9. Schrader H., Menge B.A., Schneider S., Belyaev O. et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2009;136(2):513–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.083
10. Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J., Sherman S. et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. Am. J. Gastroenterol. 2017;112(9):1457–65. DOI: 10.1038/ajg.2017.181
11. Goodarzi M.O., Nagpal T., Greer P., Cui J. et al. Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus. Clin. Transl. Gastroenterol. 2019;10(7):e00057. DOI: 10.14309/ctg.000000000000057
12. Machado J.D., Papachristou G.I. Pancreatogenic diabetes, acute pancreatitis management, and pancreatic tuberculosis: appraising the present and setting goals for the future. Unit. Eur. Gastroenterol. J. 2020;8(4):365–8. DOI: 10.1177/2050640620917017
13. Рагимов Р.М. Экзокринная функция и структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 2022. 25 с. Ragimov R.M. Exocrine function and structural features of pancreas in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: abstract of cand. med. thesis. M.: Scientific and Research Institute of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia; 2022. 25 p. (in Russian)
14. Ebert R., Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme

- substitution. *Diabetologia*. 1980;19(3):198–204. DOI: 10.1007/BF00275269
15. Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., Hall J.A. et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J. Gastroenterol*. 2017;23(39):7059–76. DOI: 10.3748/wjg.v23.i39.7059
  16. Kunovsky L., Ditě P., Jabanžiev P., Eid M. et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J. Clin. Med*. 2021;10(24):5779. DOI: 10.3390/jcm10245779
  17. Perbtani Y., Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1991. DOI: 10.12688/f1000research.20779.1
  18. Lan X., Robin G., Kasnik J., Wong G. et al. Challenges in diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1331. DOI: 10.3390/cancers15041331
  19. Duggan S.N., Ewald N., Kelleher L., Griffin O. et al. 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
  20. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G., Robertson R.P. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013;13(4):336–42. DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002
  21. Nils E., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(42):7276–81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
  22. Pal P., Pramanik S., Ray S. Editor's Pick: Disorders of gastrointestinal motility in diabetes mellitus: an unattended borderline between diabetologists and gastroenterologists. *EMJ Diabet*. 2021;9(1):64–74. DOI: 10.33590/emjdiabet/21-00155
  23. Hieronymus L., Griffin S. Role of amylin in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2015;41(1suppl.):47S–56S. DOI: 10.1177/0145721715607642
  24. Stanchev P.E., Orbetzova M.M., Terzieva D.D., Davcheva D.M. et al. Serum levels of incretin hormones — GLP-1 and GIP in patients with type 1 diabetes mellitus. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2019;61(1):76–83. DOI: 10.2478/folmed-2018-0056
  25. Ghosh I., Mukhopadhyay P., Das K., Anne M.B. et al. Incretins in fibrocalculous pancreatic diabetes: a unique subtype of pancreatogenic diabetes. *J. Diabetes*. 2021;13(6):506–11. DOI: 10.1111/1753-0407.13139
  26. Śliwińska-Mossoń M., Bił-Lula I., Marek G. The cause and effect relationship of diabetes after acute pancreatitis. *Biomedicines*. 2023;11(3):667. DOI: 10.3390/biomedicines11030667
  27. Donowitz M., Hendler R., Spiro H.M., Binder H.J. et al. Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann. Intern. Med*. 1975;83(6):778–81. DOI: 10.7326/0003-4819-83-6-778
  28. Niwano F., Babaya N., Hiromine Y., Matsumoto I. et al. Glucose metabolism after pancreatectomy: opposite extremes between pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021;106(5):e2203–14. DOI: 10.1210/clinem/dgab036
  29. Phillips A.R., Abu-Zidan F.M., Bonham M.J., Cooper G.J. et al. Amylin and severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(1):105–6. DOI: 10.1097/00006676-200001000-00015
  30. Mezza T., Cefalo C.M.A., Cinti F., Quero G. et al. Endocrine and metabolic insights from pancreatic surgery. *Trends Endocrinol. Metab*. 2020;31(10):760–72. DOI: 10.1016/j.tem.2020.07.003
  31. Lund A. On the role of the gut in diabetic hyperglucagonaemia. *Dan. Med. J*. 2017;64(4):B5340.
  32. Wilmer A. ICU management of severe acute pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med*. 2004;15(5):274–280. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.06.004
  33. Marques P., Barry S., Carlsen E., Collier D. et al. Pituitary tumour fibroblast-derived cytokines influence tumour aggressiveness. *Endocr. Rel. Cancer*. 2019;26(12):853–65. DOI: 10.1530/ERC-19-0327
  34. Da Silva Xavier G. The cells of the islets of Langerhans. *J. Clin. Med*. 2018;7(3):54. DOI: 10.3390/jcm7030054
  35. Xu W., Zhou Y.F., Xia S.H. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126): 1504–8.
  36. Pendharkar S.A., Asrani V.M., Xiao A.Y., Yoon H.D. et al. Relationship between pancreatic hormones and glucose metabolism: a cross-sectional study in patients after acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016;311(1):G50–8. DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2016
  37. Lytrivi M., Igoillo-Esteve M., Cnop M. Inflammatory stress in islet  $\beta$ -cells: therapeutic implications for type 2 diabetes? *Curr. Opin. Pharmacol*. 2018;43:40–5. DOI: 10.1016/j.coph.2018.08.002
  38. Koopmans S.J., van Mansfeld A.D., Jansz H.S., Krans H.M. et al. Amylin-induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues. *Diabetologia*. 1991;34(4):218–24. DOI: 10.1007/BF00405079
  39. Westwell-Roper C., Dai D.L., Soukhatcheva G., Potter K.J. et al. IL-1 blockade attenuates islet amyloid polypeptide-induced proinflammatory cytokine release and pancreatic islet graft dysfunction. *J. Immunol*. 2011;187(5):2755–65. DOI: 10.4049/jimmunol.1002854
  40. Malaisse-Lagae F., Stefan Y., Cox J., Perrelet A. et al. Identification of a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide. *Diabetologia*. 1979;17(6):361–5. DOI: 10.1007/BF01236270
  41. Marchetti P., Lupi R., Bugliani M., Kirkpatrick C.L. et al. A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets. *Diabetologia*. 2012;55(12):3262–72. DOI: 10.1007/s00125-012-2716-9
  42. English A., Irwin N. Nonclassical islet peptides: pancreatic and extrapancreatic actions. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*. 2019;12:1179551419888871. DOI: 10.1177/1179551419888871

Поступила / Received: 17.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.06.2023