

Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом

Г. Г. Варванина¹, И. Е. Трубицына¹, А. В. Смирнова^{1,2}, Е. А. Дубцова¹, К. К. Носкова¹, Л. В. Винокурова¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва



Оригинальная
Статья

Цель исследования: поиск диагностических и прогностических индивидуализированных предиктивных биомаркеров панкреатогенного сахарного диабета (СДЗс) в лабораторной диагностике и/или в сочетании с данными клинических исследований.

Дизайн: сравнительное исследование групп больных хроническим панкреатитом (ХП) в зависимости от концентрации глюкозы в крови и уровня связанных с ее метаболизмом гастроинтестинальных гормонов.

Материалы и методы. Обследованы 152 пациента с ХП в возрасте от 24 до 66 лет, 97 мужчин и 55 женщин. Все больные были разделены на две группы в зависимости от уровня глюкозы крови натощак. В 1-ю группу вошли больные с уровнем глюкозы $\geq 5,7$ ммоль/л (73 пациента, мужчины/женщины — 49/24), из них с развернутой клинической картиной СД — 34 человека; во 2-ю — с уровнем глюкозы $< 5,7$ ммоль/л (79 пациентов, мужчины/женщины — 48/31), из них у 4 больных выявлен латентный СДЗс.

Результаты. В группе с высоким уровнем глюкозы кальциноз поджелудочной железы (ПЖ) наблюдался в 2 раза чаще, чем в группе с низким уровнем. При исследовании экзокринной функции, которая оценивалась по уровню панкреатической эластазы-1, выявлено ее статистически значимое снижение в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. Уровень С-пептида статистически значимо снижался в 1-й группе. Обнаруженное в исследовании статистически значимое увеличение показателей холецистокинина (ХЦК) и секретина в 1-й группе можно связать с компенсаторным механизмом вследствие гипергликемии.

Заключение. В проведенном исследовании выявлено, что кальциноз, длительность заболевания, резекционные операции и степень тяжести заболевания способствуют развитию СДЗс. На фоне гипергликемии снижение экзокринной и эндокринной секреции ПЖ компенсаторно приводит к изменению базального уровня гастроинтестинальных гормонов: секретина и ХЦК.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет 3с-типа, холецистокинин, панкреатическая эластаза, С-пептид, глюкоза.

Для цитирования: Варванина Г. Г., Трубицына И. Е., Смирнова А. В., Дубцова Е. А., Носкова К. К., Винокурова Л. В. Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 39–42.

Mechanisms of Glycemia Regulation Using the Gut Hormones System in Patients with Chronic Pancreatitis

G. G. Varvanina¹, I. E. Trubitsyna¹, A. V. Smirnova^{1,2}, E. A. Dubtsova¹, K. K. Noskova¹, L. V. Vinokurova¹

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health

² National Medical Scientific Centre of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Public Health of Russia



Original
Paper

Study Objective: Search for diagnostic and prognostic individualised predictive biomarkers of pancreatogenic diabetes in laboratory diagnostics and/or in combination with clinical trials information.

Study Design: Comparative study of groups of patients with chronic pancreatitis (CP) depending on blood glucose concentration and the level of associated gut hormones.

Materials and Methods: 152 patients with CP aged 24 to 66 years old (97 males and 55 females) were examined. The patients were divided into two groups depending on fasting blood glucose levels. The first group included patients with blood glucose of ≥ 5.7 mmol/L (73 patients; males/females — 49/24) and a full-scaled picture of DM — 34 patients; the second group included those with glucose level of < 5.7 mmol/L (79 patients; males/females — 48/31), including 4 patients with occult pancreatogenic diabetes.

Study Results: In the group with the high glucose level, calcification of pancreas was twice as common as in the low-glucose group. When the exocrine function was assessed (according to pancreatic elastase-1 level), group 1 showed statistically significant reduction vs. group 2. C-peptide was statistically significantly lower in group 1. The statistically significant rise in cholecystokinin and secretin values in group 1 found during the study may be associated with the compensatory mechanism due to hyperglycemia.

Conclusion: It was found out during the study that calcification, duration of the disease, resections, and the disease severity promote pancreatogenic diabetes. With hyperglycemia, reduction in exocrine and endocrine pancreas secretion results in changes in the basal level of gut hormones: secretin and cholecystokinin.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreatogenic diabetes, cholecystokinin, pancreatic elastase, C-peptide, glucose.

For reference: Varvanina G. G., Trubitsyna I. E., Smirnova A. V., Dubtsova E. A., Noskova K. K., Vinokurova L. V. Mechanisms of Glycemia Regulation Using the Gut Hormones System in Patients with Chronic Pancreatitis. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 39–42.

Эпидемиологические данные ВОЗ показывают, что в мире наблюдается тенденция к увеличению количества больных сахарным диабетом (СД) [1]. Панкреатогенный

диабет, так называемый сахарный диабет 3с-типа (СДЗс), связан с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) и развивается при хроническом панкреатите (ХП), муковисцидозе,

Варванина Галина Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: varvaninag@mail.ru

Винокурова Людмила Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: vinokurova52@mail.ru (Окончание на с. 40.)

раке ПЖ, как осложнение после резекционных операций на ПЖ [2, 3]. Развитие СДЗс у больных ХП значительно ухудшает прогноз заболевания [4]. Существует прямая корреляция между выявлением СДЗс и заболеваниями ПЖ [5]. Кроме того, имеется мировая тенденция к увеличению количества случаев как ХП, так и СДЗс, что, во-первых, связывают с факторами образа жизни, а во-вторых — с улучшением методов диагностики [5]. В настоящее время СДЗс составляет 10% среди других случаев диабета [6, 7].

Превентивная индивидуализированная диагностика — актуальная биомедицинская, научно-практическая задача с фундаментальным основанием для разработки, создания и изучения новых фармакологических препаратов. В качестве одного из методов предложено изучение регуляторов инкретиновых сигнальных путей [8, 9]. В частности, показана антидиабетическая активность GIP, GLP-1 и панкреатического полипептида [10].

Диагностические критерии СДЗс: наличие экзокринной панкреатической недостаточности; изменения, соответствующие признакам ХП, по результатам МСКТ, МРТ, эндо-УЗИ. Дополнительными диагностическими критериями СДЗс, отличающими его от СД 2 типа, являются снижение секреции С-пептида и отсутствие инсулиновой резистентности. Ранняя дифференциальная диагностика СДЗс достаточно сложна, поэтому в клинической практике СДЗс часто ошибочно относят к СД 2 типа. СДЗс рассматривается как заболевание, возникающее вследствие патологии экзокринной части ПЖ, имеющее свои механизмы реализации патофизиологического процесса [10–12]. Для дифференциальной диагностики СДЗс и СД 1 типа определяют наличие и/или отсутствие антител к клеткам ПЖ, лугаматдекарбоксилазе и инсулину [13].

Наиболее простым и доступным методом на сегодняшний день остается определение гликемии. Преимущество этого метода связано с эссенциальной функцией глюкозы как важнейшего компонента энергетического обмена клеток, главным образом клеток мозга. Последние данные литературы говорят о тесной связи процесса пищеварения, и в том числе функций ПЖ, с состоянием и функционированием ЦНС [14–16]. Несмотря на то что патофизиологическая теория нервизма сдает свои научные позиции, классические результаты исследования процессов пищеварения демонстрируют, что согласованная деятельность ЦНС, ПЖ, кишечника является залогом здорового пищеварения и сохранения гомеостаза обмена углеводов [14–16]. Таким образом, данные исследований внешнесекреторной функции ПЖ, состояния энтероинсулярной оси при заболеваниях ПЖ предоставляют новые возможности для выявления патогенетических механизмов развития СДЗс.

Существуют морфологические особенности ПЖ. Так, выявленная тесная взаимосвязь между островками и ацинусами и развитая капиллярная сеть обеспечивают взаимное синергичное влияние экзо- и эндокринной ткани ПЖ [17–19]. Развитие экзокринной недостаточности у больных

приводит к мальдигестии и мальабсорбции, нарушению секреции гастроинтестинальных гормонов [18, 20, 21].

Анатомо-морфологические изменения ПЖ, возникающие вследствие циклически рецидивирующего воспаления, приводят к разрушению ткани ПЖ с постепенной потерей β -клеток (нарушением синтеза инсулина), α -клеток (нарушением синтеза глюкагона и его транспорта в кровотоки), δ -клеток (изменением синтеза и поступления в местную капиллярную систему соматостатина, отсутствием замыкания оси «ЦНС — кишечник») [22] и PP-клеток (нарушением синтеза и доступности панкреатического полипептида для тканей органа и соседних систем: печени, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки) [23–25]. В сочетании вышеназванные нарушения могут привести к нестабильному течению диабета, который характеризуется резкими колебаниями уровня глюкозы в крови, вызывая гипер- или гипогликемию [26].

Цель исследования: поиск диагностических и прогностических индивидуализированных предиктивных биомаркеров панкреатогенного сахарного диабета в лабораторной диагностике и/или в сочетании с данными клинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 152 пациента в возрасте от 24 до 66 лет, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ в 2015–2017 гг.; из них мужчин — 97, женщин — 55. Критерии включения: средняя длительность заболевания ХП не менее 5 лет (минимум 4, максимум 14 лет), отсутствие ожирения. Клинический диагноз ХП подтвержден инструментальными и лабораторными методами; методом ELISA определяли концентрацию холецистокинина (ХЦК), секретина в сыворотке крови, панкреатической эластазы-1 в кале. Уровень С-пептида устанавливали иммунохемилюминесцентным методом.

Все больные в зависимости от уровня гликемии натощак были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с уровнем глюкозы $\geq 5,7$ ммоль/л (73 пациента, мужчины/женщины — 49/24) и развернутой клинической картиной СДЗс у 34 больных; во 2-ю группу вошли пациенты с концентрацией глюкозы $< 5,7$ ммоль/л (79 пациентов, мужчины/женщины — 48/31), латентный СДЗс выявлен у 4 из них. Концентрация глюкозы крови измерялась в сыворотке венозной крови утром, натощак, рутинным биохимическим методом в условиях закрытой системы Olympus. Характеристика обследованных больных представлена в *таблице*.

Статистическая обработка результатов была проведена после определения характера распределения полученных числовых данных при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 и в программе R. Все численные данные представлены как $mean \pm SD$ или медиана (M) с 25–75%-м интерквартильным размахом (IQR). Статистическую значимость различий одноименных количественных показателей

Дубцова Елена Анатольевна — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Носкова Карина Кадиевна — к. м. н., заведующая научно-диагностическим отделом ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: k.noskova@mknc.ru

Смирнова Анна Вячеславовна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ; лаборатория лучевых и радионуклидных технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: smirn-ova@mail.ru

Трубицына Ирина Евгеньевна — д. м. н., заведующая лабораторией доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: irina.trubitsyna@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 39.)

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от уровня гликемии натощак

Показатели	Медианы групп		25–75%-й IQR в группах		p
	1	2	1	2	
Возраст, годы	53,7	53,7	46,0–62,0	44,0–64,0	> 0,05
Длительность заболевания, годы	9,7	6,1	6,0–14,0	4,0–9,0	< 0,05
Индекс тяжести по M-ANNHEIM, баллы	13,7	9,4	10,0–18,0	6,0–14,0	< 0,05
Индекс массы тела, кг/м ³	21,1	23,1	18,4–23,0	21,0–25,0	< 0,05
Общий белок, мг/мл	67,0	70,1	56,0–73,0	65,0–74,0	< 0,05
Эластаза кала 1, мкг/г _(кала)	146,8	227,4	59,1–210,0	127,0–318,0	< 0,05
С-пептид, нг/мл	1,04	1,5	0,29–1,65	1,05–1,65	< 0,05
Холецистокинин, нг/мл	1,75	0,9	0,49–1,9	0,45–1,12	< 0,05
Секретин, нг/мл	0,34	0,25	0,13–0,45	0,07–0,35	< 0,05

Примечание. IQR — интерквартильный размах.

между группами определяли при помощи непарного критерия Манна — Уитни (U-тест); качественные различия между группами оценивали при помощи точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов следует отметить, что в 1-й группе выявлено 36 больных с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), панкреато-дуоденальная резекция (ПДР) была проведена 28, дистальная резекция (ДР) ПЖ — 7 больным. Во 2-й группе больных ХП выявлено 18 пациентов с ХКП, ПДР проведена 17, а ДР — 12 больным. Количество больных с выявленным кальцинозом ПЖ в группе с повышенной концентрацией глюкозы было в 2 раза больше, что согласуется с данными литературы [27]. Относительный риск развития СД колеблется от 3,2 (у послеоперационных пациентов) [28] до 7,7 (при идиопатическом ХП). В когорте из 418 пациентов с наследственным панкреатитом, наблюдавшихся в 14 странах мира, прослеживался четкий линейный кумулятивный риск эндокринной недостаточности — от 1,3% в возрасте 10 лет до 79,1% в возрасте 80 лет. Риск СД составил 50% через 10 лет и возрос до 83% через 25 лет [28].

По возрасту и количеству обследованных больных группы были сопоставимы (см. табл.). Из данных таблицы 1 видно, что длительность ХП в этих группах статистически значимо различается: в 1-й группе медиана составила 9,7 года, в то время как в группе 2 — 6,1 года. В нашем исследовании индекс тяжести ХП по M-ANNHEIM также был статистически значимо выше для 1-й группы, чем для 2-й; длительность процесса рецидивирующей воспалительной деструкции ПЖ приводит к ухудшению состояния больных, что согласуется с данными литературы [18].

Медианные значения ИМТ составили для 1-й группы 21,1 кг/м², для 2-й — 23,1 кг/м². Эти различия были статистически значимыми и свидетельствуют о том, что существует вероятность выявления метаболических нарушений обмена белка у этих больных вне зависимости от группы наблюдения. При снижении внешнесекреторной функции ПЖ развивается мальнутриция. Этот синдром складывается из синдрома нарушения переваривания (мальдигестии) и синдрома снижения всасывания (мальабсорбции). Синдром мальнутриции подразумевает широкий спектр трофологических нарушений, которые развиваются вследствие белковой, витаминной недостаточности, изменений жирового, углеводного, минерального обмена [2]. Нами была исследована концентрация общего белка в крови. Показано, что в группах 1 и 2 существуют статистически значимые различия по этому показателю (p < 0,05). Медианное значение общего белка в группе 1 составило 67,0 мг/мл, в то время как в группе 2 — 70,1 мг/мл. При анализе данных также было установлено, что в обеих группах присутствуют больные как со сниженной концентрацией белка, так и с сохранной (в пределах референсных значений).

При исследовании экзокринной функции ПЖ, которая оценивалась по уровню панкреатической эластазы-1, выявлено статистически значимое снижение количества фермента в 1-й группе в сравнении со 2-й (см. табл.). Этот факт говорит в пользу теории волнообразного течения микронекротизации ткани ПЖ с последующим сокращением ферментпродуцирующей популяции клеток органа [26]. Для 1-й группы концентрация эластазы-1 составила 146,8, а для 2-й — 227,4 мкг/г_(кала). Интересным фактом явились определенные параметры IQR: для 1-й группы он составил 59,1–210,0, а для 2-й — 127,0–318,0. Концентрация данного фермента не зависит от применяемых препаратов ферментозаместительной терапии, так как они содержат ксеногенные ферменты, которые не влияют на уровень панкреатической эластазы-1 человека. Этот факт является важным компонентом адекватной лабораторной диагностики и мониторинга течения заболеваний ЖКТ и препятствует гипердиагностике ХП даже в случае приема ферментативных препаратов.

При определении концентрации С-пептида было установлено его значимое снижение в 1-й группе, где медианное значение составило 1,04 нг/мл, в то время как во второй — 1,5 нг/мл. При этом параметры IQR были следующими: для 1-й группы — 0,29–1,65 нг/мл, для 2-й — 1,05–1,65 нг/мл. Таким образом, можно заключить, что в обследованной группе больных наиболее выраженными нарушениями стали сокращение количества β-клеток ПЖ и связанное с ним снижение функции секреции инсулина.

В настоящее время общепризнанной является тесная взаимосвязь между секретинном и ХЦК, которые регулируют секреторную деятельность ПЖ. Кроме того, эти гормоны являются важными регуляторами гомеостаза глюкозы. Их действие связано с влиянием как на продукцию инсулина, так и на систему глюкагона [22]. Нами были определены концентрации ХЦК и секретина и выявлено статистически значимое различие исследуемых групп: в 1-й группе концентрация ХЦК составила 1,75 нг/мл, а во 2-й — 0,9 нг/мл, секретина — 0,34 нг/мл и 0,25 нг/мл соответственно.

Поскольку нарушение обмена глюкозы при ХП является сложной проблемой, изучение перспективных диагностических и прогностических биомаркеров СДЗс как изолированного патофизиологического процесса, связанного

с хроническим воспалением ПЖ, необходимо для разработки новых подходов в профилактике СДЗс и его осложнений.

Изучение сложных механизмов взаимодействия ХЦК, секретина, инсулина и глюкозы является актуальной задачей для современной гастроэнтерологии необходимо, в частности, для более глубокого понимания механизмов развития СДЗс у больных ХП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженное в нашем исследовании статистически значимое увеличение уровней холецистокинина и секретина можно связать с существованием возможного компенсаторного механизма, направленного на сохранение нормального уровня глюкозы крови и поддержание постоянства эффективного пластического белкового обмена. Учитывая,

что при неблагоприятных условиях живые клетки организма стремятся сохранить эффективный энергообмен, инсулин и связанные с ним рецепторные механизмы могут быть рассмотрены в качестве ростовых факторов. Однако для того чтобы энергообмен позволял восстанавливаться ткани, необходимо полноценное снабжение белком клеток, способных к делению. В случае с хроническим панкреатитом этот процесс сложен физиологически по причине возникновения мальабсорбции и мальадгезии, развивающихся как результат нарушения экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы. Таким образом, хронический панкреатит может быть рассмотрен как серьезный фактор нарушения обоих типов обмена: пластического и энергетического. Это требует дальнейшего изучения более тонких механизмов регуляции обмена глюкозы при хроническом панкреатите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету. ВОЗ, 2016 г. [Global'nyi doklad po diabētu. ВОЗ, 2016 г. (in Russian)]
2. Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Абдулхаков С. Р., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 80–7. [Khat'kov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A. i dr. Rossiiskii konsensus po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita: zamestitel'naya fermentnaya terapiya. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(8): 80–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789880-87.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. 2013. 44 с. [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Rossiiskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya. 2013. 44 s. (in Russian)]
4. Клинические рекомендации. Хронический панкреатит у взрослых, МКБ-10: K86.0/K86.1/K86.3. Год утверждения 2016. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskii pankreatit u vzroslykh, МКБ-10: K86.0/K86.1/K86.3. God utverzhdeniya 2016. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. М.; 2016. (in Russian)]
5. Jupp J., Fine D., Johnson C.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract. Res/ Clin. Gastroenterol*. 2010; 24(3): 219–31. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.
6. Gudipaty L., Rickels M. R. Pancreatogenic diabetes. *Pancreapedia*, version 1.0. September 1, 2015.
7. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloer H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c), *Diabetes/metabolism research and reviews, Diabetes metab res rev*. 2012; 28: 338–42. Published online in wiley online library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/dmrr.2260.
8. Egan A.G., Blind E., Dunder K., De Graeff P.A., Hummer B.T., Bourcier T., Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs — FDA and EMA assessment. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(9): 794–7. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
9. Thomsen R.W., Pedersen L., Møller N., Kahlert J., Beck-Nielsen H., Sørensen H.T. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2015; dc132983. DOI: 10.2337/dc13-2983.
10. Banerjee A., Onyuskel H. A Novel Peptide Nanomedicine for Treatment of Pancreatogenic Diabetes. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2013; 9(6): 722–8. DOI: 10.1016/j.nano.2012.12.005.
11. Dreves A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7276–81.
12. 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 [American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): S62–9].
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): S62–9.
14. Rodriguez-Diaz R., Caicedo A. Neural control of the endocrine pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014; 28(5): 745–56. DOI: 10.1016/j.beem.2014.05.002.
15. Demir I.E., Friess H., Ceyhan G.O. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 12(11): 649–59. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.166.
16. Poulsen J.L. et al. The Pathogenesis of Chronic Pancreatitis. *Chronic Pancreatitis*. Singapore: Springer; 2017: 29–62.
17. Uc A. et al. Chronic Pancreatitis in the 21st Century—Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016; 45(10): 1365–75.
18. Дубцова Е. А., Никольская К. А., Винокурова Л. В., Бордин Д. С., Варванина Г. Г., Агафонов М. А. Развитие функциональной недостаточности поджелудочной железы после резекционных операций и способы ее коррекции. *Фарматека*. 2017; 2(335): 39–42. [Dubcova E.A., Nikol'skaja K.A., Vinokurova L.V., Bordin D.S., Varvanina G.G., Agafonov M.A. Razvitie funkcional'noj nedostatocnosti podzheludochnoj zhelezy posle rezekcionnyh operacij i sposoby ee korrekcii. *Farmateka*. 2017; 2(335): 39–42. (in Russian)]
19. Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Смирнова А. В., Гуляев А. С., Бордин Д. С., Дубцова Е. А. Особенности изменений матричных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы. *Доктор.Ру*. 2017; 2(131): 33–7. [Vinokurova L.V., Varvanina G.G., Smitnova A.V., Guljaev A.S., Bordin D.S., Dubcova E.A. Osobennosti izmenenij matriksnykh metalloproteinaz pri zabolevaniyah podzheludochnoj zhelezy. *Doctor.Ru*. 2017; 2(131): 33–7. (in Russian)]
20. Shafqet M., Sharzei K. Diabetes and the pancreatobiliary diseases. *Curr treat options gastroenterol*. 2017; 15(4): 508–19.
21. Варванина Г. Г., Винокурова Л. В., Агафонов М. А., Ткаченко Е. В., Дубцова Е. А. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции. *Consilium Medicum*. 2014. 16(8): 83–5. [Varvanina G.G., Vinokurova L.V., Agafonov M.A., Tkachenko E.V., Dubcova E.A. Rol' gastrointestinal'nykh gormonov v reguljacii pankreaticheskoj sekrecii. *Consilium Medicum*. 2014. 16(8): 83–5. (in Russian)]
22. Röder P.V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*. 2016; 48(3): e219. DOI: 10.1038/emmm.2016.6.
23. Ji B., Bi Y., Simeone D., Mortensen R.M., Logsdon C.D. Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1380–90.
24. Smith J.P., Solomon T.E. Cholecystokinin and pancreatic cancer: the chicken or the egg? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2014; 306: G91–101. DOI: 10.1152/ajpgi.00301.2013.
25. Owyang C. Neurohormonal and Hormonal Control of Pancreatic Secretion. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. 2018. 84 p.
26. Whitcomb D.C. et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatolology*. 2016; 16(2): 218–24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
27. Bhasin D.K., Singh G., Rana S.S. et al. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7: 594–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.009.
28. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1324–32. **D**