

# ПАНКРЕАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ/САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 3С: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Одним из важных условий персонализированного выбора адекватной терапии в современной диабетологии является точный дифференциальный диагноз типа сахарного диабета (СД). Особое внимание в этом плане привлекает вторичный СД вследствие целой группы гетерогенных экзокринных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), объединенных в классификационных целях при разном патогенезе, с лидирующей ролью хронического панкреатита (ХП). В обзоре литературы представлен интегральный взгляд на проблему на основе анализа современных диабетологических и гастроэнтерологических гайдлайнов. Представлена терминологическая трансформация этого диабета в СД типа 3с, обсуждена проблема оценки его распространенности. Рассматриваются клинические особенности в тесной связи с патогенетическими, представляя СД типа 3с как особую морфофункциональную единицу с акцентом на высокий риск протоковой аденокарциномы ПЖ. Обсуждаются сложности его верификации в тесной связи с диагностикой ХП. Отражены подходы к терапии СД типа 3с в зависимости от его конкретной причины с особой значимостью коррекции экзокринной панкреатической недостаточности. Обосновано многообразие клинических подвариантов СД типа 3с с различной степенью нарушений углеводного обмена, что предполагает возможность разных схем сахароснижающей терапии. При отсутствии конкретных алгоритмов рассматриваются принципы управления гипергликемией в сравнении с СД типов 1 и 2: возможности и ограничения неинсулиновых сахароснижающих препаратов и принципы инсулинотерапии.

**Ключевые слова:** панкреатогенный диабет, сахарный диабет типа 3с, хронический панкреатит, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

L.A. RUIATKINA, MD, Prof., D.S. RUIATKIN, PhD in medicine  
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk  
PANCREATOGENIC DIABETES / TYPE 3C DIABETES: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

An accurate differential diagnosis of the type of diabetes mellitus (DM) is one of the important conditions for a personalized choice of adequate therapy in modern diabetology. In this regard, particular attention is paid to the secondary diabetes due to a whole group of heterogeneous exocrine pancreatic diseases resulting from different pathogenesis, which are combined for classification purposes with chronic pancreatitis (CP) taking the leading role. The literature review presents an integral view of the problem based on an analysis of modern diabetological and gastroenterological guidelines. It discloses terminological transformation of this diabetes into type 3c diabetes and discusses the problem of assessing prevalence of type 3c diabetes. Clinical features are considered in close connection with pathogenetic, which makes it possible to represent type 3c DM as a special morphofunctional disorder with an emphasis on high risk of ductal adenocarcinoma of the pancreatic gland. The complexity of its verification is discussed in close connection with the diagnosis of CP. The article describes the approaches to the therapy of type 3c diabetes depending on its specific cause and emphasises the special significance of correction of exocrine pancreatic deficiency. It substantiates the variety of clinical subtypes of type 3c diabetes with different degrees of carbohydrate metabolism disorders, which suggests the use of various hypoglycemic therapy regimens. In the absence of specific algorithms, it discusses the principles of monitoring hyperglycaemia compared with those for type 1 and 2 diabetes: possibilities and limitations of non-insulin hypoglycemic drugs and the principles of insulin therapy.

**Keywords:** pancreatogenic diabetes, type 3c diabetes, chronic pancreatitis, ductal pancreatic adenocarcinoma.

## ЭТИОЛОГИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Панкреатогенный сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), – это состояние, о котором редко думают в клинической практике [1]. Возможно потому, что оно протекает под масками СД типа 1 или 2, клинический диагноз которых более привычен.

Однако в последние годы внимание к проблеме этого варианта СД привлекли гастроэнтерологи, подчеркнув тесную взаимосвязь его дебютов с заболеваниями ПЖ: после дистальной панкреатэктомии у злоупотреблявших алкоголем пациентов с хронически панкреатитом (ХП) с увеличением риска СД более чем в 3 раза после начала кальцифи-

кации ПЖ [2]. Подчеркнута необходимость уточнения реальной распространенности СД, связанного с ХП, вследствие роста частоты последнего в связи с изменением образа жизни и социальными факторами в некоторых группах населения [3]. Сообщено о частоте СД при ХП, варьирующей около 40–60% в зависимости от степени кальцификации при алкогольном и тропическом фиброкалькулезном панкреатите с указанием на развитие не только бета-клеточной недостаточности, но и снижение секреции глюкагона, а также связь СД с раком ПЖ [4]; о географических различиях причин вторичного СД у пациентов с заболеваниями ПЖ: в Европе – хронический алкогольный панкреатит, а в тропических странах и Индии – безалкогольный тропический кальцифицирующий панкреатит [5].

Американская диабетологическая ассоциация (ADA) в 2006 г. внесла в классификацию СД как его причину раздел «Болезни экзокринной ПЖ», уточнив, что «любой процесс, диффузно ее повреждающий, может вызвать диабет» и отнести к таковым панкреатит, травму, инфекцию, панкреатэктомию и панкреатическую протоковую аденокарциному (ППАК), кистозный фиброз и гемохроматоз [6]. В 2011 г. ADA классифицировала СД вследствие болезней экзокринной ПЖ как СД типа 3с [7].

Параллельно в рамках PancreasFest (ежегодных конгрессов ученых различного профиля с интересами в области ПЖ) была создана рабочая группа для выявления наиболее важных клинических вопросов к этому типу СД, которая в 2012 г. разработала консенсус с использованием термина «сахарный диабет 3с», подчеркнув, что нарушения углеводного обмена (НУО) являются распространенными осложнениями ХП с четкими рекомендациями в отношении диагностики и верификации СД типа 3с [8]. В 2016 г. консорциум по изучению ХП, диабета и рака поджелудочной железы (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer, CPDPC) одобрили термин «СД типа 3с», подчеркивая, что использование арабской цифры позволяет избежать путаницы между римскими цифрами и согласуется с номенклатурой, используемой для диабета типа 1 и типа 2, при этом нижний регистр «с» чаще всего используется в существующей литературе [9].

В отличие от диабета типа 1 и типа 2, СД типа 3с представлен целой группой гетерогенных экзокринных заболеваний ПЖ [10, 11], объединенных исключительно для целей классификации [9]. Консорциумом CPDPC в подклассификации причины диабета типа 3с сгруппированы в соответствии с их потенциальными механизмами [9]. Врожденное или приобретенное полное отсутствие островков Лангерганса имеет место при агенезии ПЖ или тотальной панкреатэктомии. Приобретенное частичное отсутствие функциональных островков – при ХП (включая тропический, ранее обозначаемый как фиброкалькулезная панкреатопатия), тяжелый острый панкреатит, кистозный фиброз, гемохроматоз. Паранеопластический – при ППАК. К другим причинам относят преходящую гипергликемию при остром панкреатите (может персистировать в течение нескольких недель). В клинической практике наиболее частыми причинами диабета типа 3с являются ХП (76–79%), рак ПЖ (8–9%), наследственный гемохроматоз (7–8%), кистозный фиброз (4%) и панкреатэктомия (2–3%) [1, 12].

Группа экспертов из США, Индии, Европы и Японии в 2016 г. предложила новое определение ХП как «патологический фибровоспалительный синдром ПЖ у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, которые вызывают стойкие патологические реакции на паренхиматозную травму или стресс». Также отмечено, что «общие черты установленного и прогрессирующего ХП включают атрофию ПЖ, фиброз, болевые синдромы, деформацию и стриктуры протоков, кальцификацию, экзокринную и эндокринную дисфункцию ПЖ и ее дисплазию». Это определение признает сложный характер ХП, отделяет факторы риска от маркеров активности болезни и конечных точек заболевания и позволяет рационально подходить к ранней

диагностике, классификации и прогнозу, акцентируя тесную связь экзокринной и эндокринной дисфункции ПЖ [13].

В 2017 г. опубликован консенсус многопрофильной рабочей группы PancreasFest по управлению ХП [14]. Этот документ акцентирует мультидисциплинарные аспекты, определяя ХП как прогрессирующее воспалительное заболевание, при котором замена ПЖ фиброзом на конечной стадии приводит к осложнениям, включающим потерю ацинарных и островковых клеток. Также отмечен высокий риск ППАК у пациентов с ХП, более усиленный курением, диабетом и генетическими факторами. Однако конкретные рекомендации по СД типа 3с в этом документе отсутствуют.

## ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СД ТИПА 3С

Данные о распространенности СД типа 3с недостаточны из-за дефицита исследований в этой области и проблемной верификацией данного типа диабета в клинической практике. Отношения между ХП и диабетом сложны из-за близких анатомических и физиологических связей между экзокринной и эндокринной ПЖ; патологические состояния эндокринной ткани могут вызвать ухудшение экзокринной функции и наоборот [15]. Поэтому существует вероятность непреднамеренно классифицировать диабет типа 3с как тип 1 или 2, смешивая понимание их относительной распространенности и связи с ХП [16].

При тяжелых формах острого панкреатита, сопровождающихся панкреонекрозом, когда воспалительный процесс в ПЖ приводит к потере большей части экзокринной ткани и затрагивает клетки островков Лангерганса с развитием их недостаточности, этиологию СД установить проще; в такой ситуации панкреатогенный СД, как правило, диагностируется. Однако легкие формы острого панкреатита могут протекать субклинически. При ХП повреждение ткани ПЖ происходит медленнее; НУО варьируют от нарушенной гликемии натошак до инсулинпотребного СД. Клиническая картина может имитировать СД как типа 2, так и типа 1.

Параллельно прогрессированию воспалительного процесса в ПЖ ухудшаются и показатели гликемии. Показано, что при хроническом рецидивирующем течении панкреатита 25–30% пациентов через 20 лет имеют нарушенную толерантность к глюкозе, у 40–50% развивается СД. При этом у пациентов с впервые выявленным СД в качестве его потенциальной причины СД рассматривается в исключительных случаях; его тип устанавливается как 2 или 1, очень редко тип 3с [12]. Консорциум CPDPC считает, что до завершения специальных исследований разумной рабочей оценкой распространенности диабета типа 3с могут быть 4–5% (от 1 до 9%) [9].

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЕРИФИКАЦИИ СД ТИПА 3С

В основе верификации СД типа 3с, по-видимому, лежит дифференциальный диагноз с типом 2 [1]. Хотя, учитывая инсулинопотребность у ряда пациентов с СД типа 3с, необходимо помнить и про СД типа 1. Отметим, что пациенты с

многолетним анамнезом СД типа 1 и 2 в любом случае подвержены большому риску развития острого и/или хронического панкреатита, а у пациентов с предыдущими эпизодами панкреатита может возникать диабет типа 1 или типа 2 независимо от их экзокринного заболевания ПЖ [10]. Одновременно растет заболеваемость ХП во многих странах в связи с увеличением потребления алкоголя и потенциалом своевременной диагностики, в ряде стран в 1,5–4 раза за период 8–10 лет [17].

Несмотря на возможное сходство с диабетом типа 1 и 2, панкреатогенный диабет имеет уникальную структуру гормональных и метаболических характеристик и высокую частоту панкреатической протоковой аденокарциномы у большинства пациентов с СД типа 3с [12]; его оценивают как уникальную клиническую и метаболическую единицу [5]. Клинические особенности тесно связаны с патогенетическими.

Краткую квинтэссенцию особенностей патогенеза СД типа 3с дает консенсус PancreasFest 2012 [8]. ХП – синдром воспаления pancreas с необратимым повреждением паренхимы и функциональными изменениями, которые осложняются прогрессирующим расстройством переваривания пищи, НУО вплоть до СД и метаболическими нарушениями. Сложные взаимодействия между процессами переваривания нутриентов, их абсорбцией и метаболизмом, регулируемые ПЖ, изменяются на фоне воспаления и фиброза. Нарушение процессов переваривания в проксимальной кишке может привести к нарушению секреции инкретина и, соответственно, инсулина. Потеря массы островковых клеток также способствует эндокринной недостаточности pancreas, в отличие от СД типа 1 теряется секреция не только инсулина, но также глюкагона и панкреатического полипептида (ПП), что может привести к развитию так называемой «хрупкой» болезни («brittle» disease) с большими колебаниями гликемии и риском гипогликемий, которые трудно контролировать.

Консенсус CPDPC подчеркивает, что даже в начале ХП процессы воспаления и повышенная концентрация цитокинов в паренхиме ПЖ могут приводить к дисфункции  $\beta$ -клеток различной степени. Далее снижение секреции инсулина при диабете, вторичном по отношению к ХП, коррелирует со сниженной панкреатической и  $\beta$ -клеточной массой, которая является механизмом диабета типа 3с после частичной или общей панкреатэтомии [9]. То есть СД типа 3с характеризуется различной степенью выраженности нарушений углеводного обмена [12].

Для дифференциального диагноза Gudipaty L. and Rickels M.R. (2015) предлагают использовать клинические особенности основных форм СД [18]. Однако эти ориентиры: декады жизни, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, инсулинорезистентность печеночная и периферическая, ответ ПП на пищевую нагрузку – весьма условны. Риск кетоацидоза, исключенный авторами, расходится с мнением Ewald N. and Hardt P.D. (2013), которые в обзорной работе по СД при ХП обозначают повышение продукции кетоновых тел при всех трех вариантах СД, но в разной степени [10], что согласуется с нашим мнением о многовариантном течении СД типа 3с.

Важен вопрос о периферической чувствительности к инсулину, поскольку с ним тесно связана проблема антигипергликемической терапии. Одни авторы определяют ее как неповрежденную [18], другие отмечают ее значение в патогенезе СД при ХП, чаще у лиц с ожирением и гиперлипидемией [19]. Наличие инсулинорезистентности при ХП было продемонстрировано с помощью точных методов измерения чувствительности к инсулину, включая эугликемический гиперинсулинемический клэмп [20]. В то же время в обзорной работе Hart P.A. et al. (2016) сообщается и о других результатах клэмпа: у пациентов с ХП периферическая чувствительность к инсулину, в сравнении со здоровыми и больными СД типа 1, могла быть меньше и, напротив, выше, чем у пациентов с СД типа 1 [9]. В патогенезе стойкой продукции глюкозы печенью и изолированной печеночной резистентности к инсулину при СД типа 3с авторы консенсуса CPDPC отводят ключевую роль панкреатическому полипептиду.

Именно его ответ на индуцированную инсулином гипогликемию или тест со смешанной пищей определяют в качестве важного дифференциально-диагностического критерия СД типа 3с [10]. Отсутствие реакции ПП способно различать СД типа 3с от раннего СД типа 1, также от типа 2, который характеризуется повышенными уровнями панкреатического полипептида. И хотя его роль при СД остается мало изученной, ПП с наибольшей концентраций секретирующих его клеток в головке pancreas и наименьшим уровнем продукции, в отличие от инсулина и глюкагона, может действовать как регулятор внутриостровковой секреции [21].

Возлагая основную ответственность в развитии СД типа 3с на деструкцию и склероз инкреторного аппарата ПЖ по мере прогрессирования ХП, нужно помнить, что стабильная гипергликемия развивается не у всех пациентов при структурных изменениях pancreas [19], а частота развития диабета в зависимости от топографии паллиативных хирургических вмешательств не различалась [2].

Современные патоморфологические исследования подвергают сомнению традиционное представление о преимущественном скоплении островков Лангерганса в области хвоста pancreas [22]. В то же время предположение о том, что риск развития СД типа 3с в значительной мере определяется не только наличием фиброза, кист и кальцинатов в ткани ПЖ, но и их локализацией [19], имеет под собой основания с учетом индивидуальных особенностей скопления островков Лангерганса в разных отделах pancreas в зависимости от функциональной активности и соотношения составляющих их эндокринных клеток разного типа:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  и PP [21]. Все это отражает многообразие клинических подвариантов СД типа 3с, согласуясь с высказанным выше экспертным мнением о гетерогенности экзокринных заболеваний ПЖ [10, 11], объединенных в СД типа 3с исключительно для целей классификации [9].

При этом важно учесть, что ХП является самым сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, увеличивая его риск по меньшей мере в 13,3 раза [23]. Более того, у пациентов с ХП и СД риск развития рака ПЖ повышается в 33 раза [24]. В отличие от СД типа 1 и 2,

которые увеличивают риск развития рака pancreas, СД типа 3с является его предвестником, по меньшей мере у 30% пациентов [25]. Освещая всесторонне проблему взаимосвязей диабета и рака ПЖ, в 2017 г. консорциум CPDPC представил текущие данные об ожирении и СД типа 2 как факторах риска развития и прогрессирования ППАК, их взаимодействия и основных механизмах [26].

## ВЗАИМОСВЯЗИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И СД ТИПА 3С

Сложным и принципиально важным в плане верификации СД типа 3с является диагностика ХП, ответственного практически за 90% этого диабета [10]. Однако у пациента с впервые выявленным СД хронический панкреатит как потенциальное причинное состояние редко рассматривается в эндокринологической практике. Введены диагностические критерии ХП [10,27]: основные (должны присутствовать обязательно) и дополнительные. Основные (большие) критерии: 1. Наличие экзокринной недостаточности ПЖ (моноклональный тест на фекальную эластазу-1 или прямые функциональные тесты); 2. Патологические структурные изменения ПЖ (при ее визуализации с помощью эндоскопического, ультразвукового исследований, МРТ, КТ); 3. Отсутствие аутоиммунных маркеров СД типа 1. Выявление дополнительных (малых) критериев требует специальных гормональных исследований: 1. Отсутствие секреции панкреатического полипептида. 2. Нарушение секреции инкретинов (например, ГПП-1). 3. Отсутствие резистентности к инсулину (например, по данным HOMA-IR). 4. Нарушение функции бета-клеток (например, HOMA-B, отношение C-пептид/глюкоза). 5. Низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) при их оценке. Однако рутинное выполнение большинства тестов из указанных в повседневной практике не представляется возможным.

В публикациях последних лет ключевая роль в диагностике ХП отводится визуализирующим методам с ремаркой о том, что морфологические изменения могут не появляться на изображении до поздней стадии заболевания, что обосновывает преимущество использования КТ и МРТ-методов с учетом их большей чувствительности и специфичности [17]. При этом подчеркивается ограниченная роль функциональных тестов в практическом плане по сравнению с легкостью методов визуализации.

Однако описанные выше критерии ограничены несколькими важными факторами, в том числе совпадением признаков с длительно существующим СД типа 1 и 2; малым количеством стандартизованных методов, используемых для определения неадекватной  $\beta$ -клеточной функции и резистентности к инсулину; отсутствием высококачественных опубликованных данных о диабете типа 3с; наличием сосуществующей резистентности к инсулину у многих пациентов, а также дефицитом адекватных радиологических и лабораторных ресурсов. В отсутствие дефинитивного маркера диабета СД типа 3с определяющим является наличие деструкции или хирургического удаления ПЖ либо недавнее начало диабета в ситуации ППАК [10]. В последнем варианте, как подчер-

кивают Andersen DK et al. (2017), впервые выявленный СД представляет особый интерес для онкологии, поскольку дифференциальный диагноз «нового» диабета, вызванного раком ПЖ, в отличие от СД типа 2, может определить раннюю диагностику аденокарциномы [28].

Еще одну клиничко-анамнестическую особенность обосновывают Lew Det al. (2017) в обзоре литературы [17] относительно прогрессирования рецидивирующего острого панкреатита в ХП в диапазоне от 4 до 24% вопреки Марсельским критериям о том, что острый и хронический панкреатит являются двумя различными заболеваниями [30]. Обнаружено, что рецидивирующий острый панкреатит является самым сильным прогнозирующим фактором для последующей диагностики ХП, при этом ведущими независимыми предикторами были злоупотребление алкоголем и табаком [30]. Каждый последующий эпизод панкреатита приводит к большему воспалению и фиброзу, способствуя потере структуры и функции железистой ткани с последующим разрушением островковых клеток и, соответственно, СД типа 3с [17]. Авторы также отметили отсутствие гендерных различий в распространенности острого панкреатита, в то время как ХП более часто поражает мужчин.

При верифицированном ХП необходимо проводить скрининг СД типа 3с. Пациенты с длительной продолжительностью заболевания, предшествующей частичной панкреатэктомии и ранним началом кальцифицирующей формы заболевания, подвергаются более высокому риску развития СД типа 3с [10, 27]. Рабочие группы PancreasFest, впервые предложив в 2012 г. практические рекомендации, основанные на доказательствах по выявлению, оценке и лечению СД при ХП [8], развивают их далее в 2017 году на основе современных научных достижений [14]. Принципиально важной чертой обсуждаемого документа является положение о том, что врачи разного профиля должны оценивать состояние углеводного обмена у пациентов с ХП.

Основные подходы PancreasFest следующие. Первоначальная оценка пациентов с ХП включает определение глюкозы плазмы натощак и HbA1c. Эти тесты следует повторять не реже одного раза в год. При сомнительных результатах одного из них требуется дальнейшая оценка. Если результаты тестов предполагают нарушение толерантности к глюкозе, дополнительно рекомендуется провести пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Определение уровней инсулина и/или C-пептида может быть полезно при дифференциальном диагнозе СД типа 2 и типа 3с. В последнем случае специфичным для СД типа 3с является отсутствие ответа ПП на прием смешанной пищи (при СД типа 2 он, как правило, повышен, а при СД типа 1 может повышаться в ответ на пищевую нагрузку). Авторы подчеркивают, что диабет, вторичный к ХП, должен быть классифицирован как тип 3с, при этом упоминание в МКБ-10 такой формы СД отсутствует [8].

Диагностические подходы к НУО при фиброзно-кистозном ХП отличаются от представленных выше. Согласно гайдлайнам ADA и Pediatric Endocrine Society (2010) [31], гипергликемия может быть интермиттирующей и HbA1c малочувствителен; диагноз ставится на основании резуль-



татов ОГТТ. При этом уточняется, что диагноз диабета на основании ПГТТ коррелирует с клинически значимыми результатами фиброзно-кистозного ХП, включая скорость снижения функции легких в течение следующих 4 лет, риском возникновения микроангиопатий и ранней смерти.

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 3С

С позиций сегодняшнего дня эта группа пациентов очень гетерогенна, также не складывается впечатление о необходимости для всех этих пациентов инсулинотерапии, хотя в прежние годы подобная тактика была обязательна [5]. Уже отмеченное выше многообразие клинических подвариантов СД типа 3с предполагает возможность разных вариантов сахароснижающей терапии.

Обычно сообщается, что СД типа 3с трудно контролировать, хотя в этой области мало клинических исследований [10]. Все крупные исследования, включая DCCT и UKPDS, специально исключали пациентов с СД типа 3с. Несмотря на ограниченные данные, эти пациенты, по-видимому, имеют одинаковый риск для микро- и макроангиопатий, как и при СД типа 1 и 2 [2, 18, 32]. Поэтому считают, что их следует одинаково контролировать в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД типа 1 и 2 [8], наблюдая в динамике за развитием ретинопатии, нефропатии, нейропатии и следовать тем же рекомендациям по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Современные представления о стратегии терапии СД типа 3с вследствие экзокринной недостаточности ПЖ складываются из нескольких направлений. С учетом вторичного характера СД типа 3с прежде всего проводится лечение патологии ПЖ в большинстве случаев ХП; затем выбор собственно вариантов сахароснижающей терапии и контроль гликемии.

## КОРРЕКЦИЯ ЭКЗОКРИННОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Прежде всего необходимо устранить факторы риска прогрессирования ХП. В этом направлении изменение образа жизни у пациентов с СД типа 3с включает отказ от алкоголя и прекращение курения. Алкогольная абстиненция также ухудшает контроль диабета, поскольку алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемию, особенно при инсулинотерапии. Множественные метаанализы показали, что повышенное потребление алкоголя экспоненциально увеличивает риск ХП [35, 34]. В то же время умеренное потребление алкоголя (менее 2 доз в день) оказывает протективный эффект в отношении рецидивирующих острых форм и ХП [35]. Также выявлено, что ключевую роль в реализации алкогольного влияния на прогрессирование болезни играет курение и генетические факторы (Х-связанный ген CLDN2) [17].

Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии. Рекомендации по питанию должны вклю-

чать советы относительно приема пищи, богатой растворимой клетчаткой, и с низким содержанием жира [36]. При наличии ожирения – снижение веса [10]. Детальные гайдлайны по особенностям питания и самоконтроля гликемии опубликовали Conlon KC and Duggan SN (2017) [37].

Важное место занимает терапия болевого синдрома с использованием анальгетиков, трициклических депрессантов, антиоксидантов, что подробно описано в интегральных аналитических доказательных обзорах [17, 38]. Когда медикаментозные и минимально инвазивные методы лечения терпят неудачу, применяют хирургические варианты лечения: декомпрессию, дренаж или резекцию [39].

У многих пациентов с ХП имеется мальабсорбция жира, хотя нарушения пищеварения долгое время могут оставаться незамеченными, так как клинически явная стеаторея обычно не наблюдается до тех пор, пока не исчезнет более 90% экзокринной функции ПЖ [16]. Однако соответствующее нарушение пищеварения, присутствующее у большинства пациентов с ХП, может вызвать недостаток жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). У пациентов с любой степенью экзокринной недостаточности ПЖ необходим пероральный прием ферментных препаратов. Это важно для переваривания жира, что контролирует симптомы стеатореи и защищает организм от недостатка жирорастворимых витаминов. Особенно важна коррекция витамина D, поскольку его дефицит имеется более чем у 90% пациентов с ХП, для предотвращения остеопении/остеопороза [36].

Лечение ферментами ПЖ также важно для поддержания секреции инкретинов, улучшающих толерантность к углеводам [10]. Было показано, что секреция глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и гастроинтестинального полипептида (ГИП) находится под воздействием процессов переваривания в тонком кишечнике, а заместительная терапия ферментами ПЖ при ХП увеличивает секрецию инсулина после приема пищи и улучшает метаболизм глюкозы [40]. Struyvenberg MR et al. (2017) в практическом руководстве по экзокринной недостаточности ПЖ доказательно представляют современные подходы к ее диагностике и особенностям заместительной терапии ферментными препаратами [15].

## УПРАВЛЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

В настоящее время нет общепринятых руководящих принципов по лечению сахарного диабета типа 3с [9]. Контроль гипергликемии для достижения и поддержания HbA1c <7% остается основной целью для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений [18]. Считают, что СД типа 3с, как правило, управляется аналогично диабету типа 2 с первоначальным использованием метформина, но большинство пациентов с этим вариантом вторичного диабета в конечном счете будут инсулинотребны [17, 18, 38]. Однако не все рекомендации могут быть экстраполированы на диабет вследствие ХП по причине иной патофизиологии в сравнении с СД типа 2 [41], что обсуждалось выше.

У пациентов с СД типа 3с имеют место разнообразные патоморфологические и гормональные характеристики с

различной степенью выраженности НУО [12]. Поэтому сформировавшийся в последние годы подобный подход к терапии является большим прогрессом от ранее господствовавшего мнения об обязательной инсулинотерапии при панкреатогенном СД – «*A pharmacology treatment is insulin therapy!*» [5], хотя при этом подчеркивалось, что дозы инсулина следует выбирать очень осторожно из-за риска гипогликемии. В обосновании приводилась необходимость заместительной терапии для коррекции дефицита инсулина [5]; лишь позднее стало понятно, что степень этого дефицита различна, но практически не бывает абсолютной [18].

Не существует сравнительных исследований долгосрочной эффективности и безопасности различных антигипергликемических средств при ХП. Поэтому терапия диктуется фенотипом пациента, особенностями клинического течения СД типа 3с и пониманием патофизиологии гипергликемии при этом варианте диабета. Контроль уровней гликемии может быть нестабильным из-за потери ответа глюкагона на гипогликемию, мальабсорбции углеводов и/или нерегулярного режима питания по причине сопутствующей боли и/или тошноты, а также злоупотребления алкоголем.

Сохраненная на определенном этапе секреция инсулина при более высокой чувствительности периферических тканей к инсулину объясняет невысокую частоту кетоацидоза и более низкие дозы инсулина для достижения удовлетворительного контроля гипергликемии. В связи со склонностью к гипогликемическим состояниям в терапии нельзя применять агрессивное снижение гипергликемии, предрасполагающее к гипогликемиям [38], а пациенты должны быть ориентированы в их симптомах и обучены купированию гипогликемических эпизодов [17].

## НЕИНСУЛИНОВЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

При СД типа 3с при уровнях  $HbA_{1c} < 8\%$  могут быть использованы пероральные препараты, однако их следует избегать при острых эпизодах панкреатита [8, 18, 32]. Пероральные препараты не применяются при фиброзно-кистозном панкреатите [31]. Das S et al (2017) в терапии СД типа 3с отводят ограниченное место секретогам и сенситайзерам, отмечая при этом отсутствие специальных гайдлайнов [42].

**Метформин.** Положение о том, что антигипергликемические препараты в лечении СД типа 3с аналогичны терапии СД типа 2, привлекает внимание к метформину в качестве лекарственного средства первого выбора [43, 44]. Это особенно оправданно при наличии ИР, а также его способности при СД снижать риск рака *pancreas*, что особенно важно при ХП, если метформин переносится из-за общих желудочно-кишечных побочных эффектов и потери веса [18].

Имеются убедительные экспериментальные данные о противоопухолевой активности метформина. Метаанализ 12 обсервационных исследований относительно связи терапии метформином и риска ППАК показал снижение рисков ( $OR = 0,73$ ; 95% ДИ 0,56–0,96;  $P = 0,023$ ) среди при-

нимавших метформин [45]. Другие когортные исследования показывают аналогичные результаты, однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не подтверждают эти данные, что требует проведения специально спланированных трайлов [9, 28, 46, 47]. На основе анализа большой базы данных выявлено значительное улучшение выживаемости ( $OR = 0,86$ ; 95% ДИ 0,76–0,97;  $P < 0,05$ ) в группе метформина по сравнению с контролем. При этом метформин улучшает выживаемость у пациентов с резекцией ПЖ ( $OR = 0,79$ ; 95% ДИ 0,69–0,91;  $P < 0,05$ ) и с локальными опухолями ( $OR = 0,68$ ; 95% ДИ 0,55–0,84;  $P < 0,05$ ), но не в метастатических случаях, что отражает корреляцию влияния метформина со стадией опухоли [48].

Последние годы появилось еще одно обоснование для назначения метформина. Так, установлена связь между СД типа 2 и ожирения с микробиотой/микробиомом кишечника, что стало одним из основных направлений медико-биологических исследований, демонстрирующих основополагающую роль кишечной микрофлоры в регуляции и патогенезе нарушений обмена веществ [49]. Предполагают, что гены микробиома могут кодировать функции переваривания сложных углеводов. Выявлена тесная связь ожирения и СД типа 2 с конкретными кишечными бактериями и некоторыми бактериальными генами, на основании чего предложена концепция «метаболической инфекции» [50], где части кишечника микрофлоры могут повлиять на воспалительный процесс в жировой ткани. Jandhyala SM et al. (2017) показали, что нарушение пищеварения при ХП также приводит к изменению микробиоты кишечника, которая может в конечном итоге способствовать связанным с ней метаболическим нарушениям [51]. Предполагается, что метаболические эффекты метформина связаны с изменениями в микрофлоре кишечника [50]. Так, препарат модулирует микробиоту: увеличивает концентрацию *Akkermansia muciniphila* и продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans*, под влиянием чего регулируется далее Т-клеточный и цитокиновый механизмы субклинического воспаления, тесно связанного с инсулинорезистентностью [52]. Предполагается, что метформин снижает смертность в том числе через механизм нормализации микробиоты.

**Тиазолидиндионы** также улучшают чувствительность к инсулину, но связаны с повышенным риском задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности и переломов. Последнее вызывает особую озабоченность, поскольку у пациентов с ХП отмечен повышенный риск развития остеопороза [32].

При раннем диабете типа 3с может быть также назначена терапия секретогамми (сульфонилмочевинной и глинидами) [18]; с учетом возможных проблем с приемом пищи и риском гипогликемий, повышения массы тела, реже тошнотой [53] предпочтительны препараты короткого действия [32]. При этом важно помнить, что непосредственное влияние препаратов сульфамочевин на  $\beta$ -клетки приводит к их прогрессирующей дисфункции и ухудшению секреции инсулина – «вторичная неудача» [54]. То есть, несмотря на улучшение гликемического контроля в краткосрочной перспективе, диабет может ухуд-

шиться в долгосрочном прогнозе. Sola D et al (2015) предлагают использовать препараты СМ для быстрого достижения контроля в течение короткого периода, «возможно, 3–6 месяцев» [53]. Также продолжается дискуссия о возможном повышении онкологического риска на фоне терапии препаратами СМ [32].

У пациентов с ХП и СД, не требующим инсулина, параллельно дефекту инкретинов в патофизиологии СД типа 2 может быть полезной антидиабетическая терапия с помощью препаратов на основе инкретинов [55], например агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидазы-IV. Они усиливают секрецию инсулина, но возможность их применения у пациентов с СД типа 3с требует дальнейшего изучения [18]. Так, аналоги ГПП-1 имеют высокую частоту желудочно-кишечных побочных эффектов (тошноту, задержку опорожнения желудка, потерю веса) – симптомы, которые нередко имеют пациенты с ХП. Широко обсуждалась возможность индуцирования панкреатита препаратами этой группы, как и риска рака ПЖ [56]. В 2014 году FDA и EMA изложили свою позицию, заявив, что текущие научные данные не подтверждают причинно-следственную связь между этими препаратами с панкреатитом или раком ПЖ, однако требуется продолжить систематический сбор данных в текущих трайлах [57]. Считают, что при СД типа 3с пока следует воздержаться от применения этой группы препаратов [18,32]. Лучшим и более безопасным способом коррекции системы инкретинов может быть надлежащее добавление ферментов ПЖ у этих пациентов [10].

Также отсутствуют текущие данные по использованию ингибиторов натрий-глюкозного транспортера типа 2 (НГЛТ-2) у пациентов с СД типа 3с. Хотя они эффективны в управлении СД типа 2 и не вызывают гипогликемии, их основным побочным эффектом является потеря веса, которая нежелательна при СД 3с [32, 41]. Однако при нередком сочетании ХП, диабета и ожирения снижение веса становится одной из целей [10]. Поэтому следует рассматривать возможность и безопасность применения ингибиторов НГЛТ-2 при СД на фоне ХП с учетом фенотипа пациента.

**Инсулин.** Учитывая прогрессирующее течение ХП, многие пациенты в конечном итоге нуждаются в терапии инсулином [10]. Пациенты должны получать лечение с применением общих рекомендаций по дозированию

инсулина как для сахарного диабета типа 1. Инсулинотерапия у пациентов с абсолютной недостаточностью инсулина используется в качестве терапии первого выбора. При фиброзно-кистозном панкреатите с помощью РКИ показано, что инсулинотерапия приводит не только к улучшению контроля гликемии и HbA1c, но также способствует улучшению функции легких, нутритивного статуса и снижению смертности в отличие от сульфамочевины, метформина, глинидов и глитазонов [31].

Cui Y and Andersen DK (2011) предостерегали от использования инсулина при ХП, называя его «предзлокачественным состоянием» [12]. Однако ORIGIN не подтвердил это положение [58], а высокий риск рака при СД типа 2 не ограничивается только поджелудочной железой [59]. Рекомендуются начинать с инсулинотерапии при хронических болевых вариантах и госпитализации [8, 32]. При ХП у пациентов с недоеданием важны анаболические эффекты инсулина [8, 32, 37] с уточнением, что даже при инсулинотребности метформин и другие оральные гипогликемические средства могут быть использованы для снижения дозы инсулина. В отношении метформина это положение аналогично гайдлайнам для СД типа 2 [12]. Что касается сульфамочевины, показано, что пациенты с предыдущими более высокими дозами (глимепирид  $\geq 4$  мг/сут) и более длительным течением диабета (>10 лет) показали худший ответ на инсулин после изменения терапии [54]; в исследовании применяли аналоговые препараты.

Последнее обстоятельство представляется особенно важным в терапии СД типа 3с, поскольку при его длительном течении заместительная терапия инсулином – единственная эффективная альтернатива должна проводиться по общим рекомендациям для диабета типа 1. Учитывая высокий риск гипогликемий вследствие поврежденного ответа глюкагона на гипогликемию, а также мальабсорбции углеводов, несогласованных схем питания, болевого синдрома и/или тошноты, во всех схемах инсулинотерапии предпочтительны аналоговые препараты. Помповая инсулинотерапия также может быть рассмотрена у мотивированных пациентов, у которых на иных режимах сохраняется высокая вариабельность гликемии [8, 18].



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*, 2012 May, 28(4): 338–42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
- Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2000 Nov, 119(5): 1324–32.
- Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, Kaltzidou V, Tolis G. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2005, 5(2–3): 122–31. doi: 10.1159/000085264
- Choudhuri G1, Lakshmi CP, Goel A. Pancreatic diabetes. *Trop Gastroenterol*, 2009 Apr-Jun, 30(2): 71–5.
- Perusicová J. Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Vnitr Lek*, 2004 May, 50(5): 375–8.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2006 Jan, 29(suppl 1): 43–48.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011 Jan, 34(suppl 1): 62–69. doi: 10.2337/dc11-S062.
- Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *PancreasFest Recommendation Conference Participants. Pancreatol*, 2013, 13(4): 336–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
- Phil A Hart, Melena D Bellin, Dana K Andersen, David Bradley, Zobeida Cruz-Monserrate, Christopher E Forsmark, Mark O Goodarzi, Aida Habtezion, Murray Korc, Yogish C Kudva, Stephen J Pandol, Dhiraj Yadav, and Suresh T Chari, on behalf of the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016 Nov, 1(3): 226–237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7276–7281.
- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2017,



- 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158/  
Clinical guidelines on algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedova II, Shestakova MV, Mayorova AY. 8<sup>th</sup> issue. *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20 (15): 1-112. doi: 10.14341 / DM2017158.
12. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol*, 2011, 11(3): 279-94. doi: 10.1159/000329188.
13. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol*, 2016 Mar-Apr, 16(2): 218-24. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
14. Sheth SG, Conwell DL, Whitcomb DC, Alsante M, Anderson MA, Barkin J, Brand R, Cote GA, Freedman SD, Gelrud A, Gorelick F, Lee LS, Morgan K, Pandol S, Singh VK, Yadav D, Wilcox CM, Hart PA. Academic Pancreas Centers of Excellence: Guidance from a multidisciplinary chronic pancreatitis working group at PancreasFest. *Pancreatol*, 2017, 17(3): 419-430. doi: 10.1016/j.pan.2017.02.015.
15. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency -- Breaking the myths. *BMC Med*, 2017 Feb 10, 15(1): 29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
16. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*, 2017 Oct 21, 23(39): 7059-7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
17. Lew D, Afghani E, Pando S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(7): 1702-1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
18. Gudipaty L and Rickels MR. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. *Pancrapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
19. Ребров А.П., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Архангельская Е.Е. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2012, 8(3): 862-867. / Rebrov AP, Kunitsyna MA, Kashkina EI, Arkhangelskaya EE. Pancreatogenic diabetes mellitus: topical problems of pathogenesis and treatment (review). *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, 8 (3): 862-867.
20. Niebisz-Cieslak AB and Karnafel W. Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120: 255-263.
21. Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. Alpha-, Delta- and PP-cells: Are They the Architectural Cornerstones of Islet Structure and Co-ordination? *J Histochem Cytochem*, 2015 Aug, 63(8): 575-591. doi: 10.1369/0022155415583535.
22. Прошина А.Е., Кривова Ю.С., Барабанов В.М., Савельев С.В. Иммуногистохимическое исследование наиболее крупных островков поджелудочной железы человека при старении и при сахарном диабете 1 и 2 типов, перспективы для трансплантации. *Сахарный диабет*, 2013, (4): 38-43. / Proshina AE, Krivova YuS, Barabanov VM, Savelyev SV. Immunohistochemical study of the largest islets of the human pancreas in aging and type 1 and 2 diabetes mellitus, prospects for transplantation. *Sakharnyy Diabet*, 2013, (4): 38-43.
23. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis, aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24: 349-358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
24. Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ, et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*, 2013, 42: 1227-1237. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a9ad9d.
25. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas*, 2011, 40(3): 339-351. doi: 10.1097/MPA.0b013e318209e05d.
26. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, Petrov MS, Goodarzi MO, Fisher WE, Habtezion A, Lugea A, Pandol SJ, Hart PA, Andersen DK, Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet*, 2017 Sep 11, pii: S2212-2672(17)31087-0. doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
27. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) - Are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*, 2013, 24: 203-206. PMID: 23375619.
28. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese J L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*, 2017 May, 66(5): 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477.
29. Singer MV, Gyr K, Sartes H. Revised classification of pancreatitis. Gastroenterology, Report of the Second International Symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France. March 28-30, 1984, 1985: 683-685.
30. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1096-1103. doi: 10.1038/ajg.2012.126.
31. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B, CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2010 Dec, 33(12): 2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768.
32. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 311-315. doi: 10.2147/DMSO.S99701.
33. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*, 2009, 10: 387-392.
34. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine*, 2015, 2: 1996-2002. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.
35. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas*, 2016, 45: 819-825.
36. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2013, 13: 238-242. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
37. Conlon KC, Duggan SN. Pancreatogenic Type 3c Diabetes: Underestimated, Underappreciated and Poorly Managed. Practical gastroenterology, 2017, series#163. med.virginia.edu. https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish-May-17.pdf.
38. De-madaria E, Abad-gonzález A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol*, 2013, 13: 18-28. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.11.310.
39. Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, et al. Total pancreatectomy and islet auto transplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatol*, 2014, 14: 27-35.
40. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, Højberg PV, Vølund A, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007 Jan, 292(1): E324-30. DOI: 10.1152/ajpen-00059.2006.
41. Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015 Sep, 31(5): 400-6. doi: 10.1097/MOG.0000000000000199.
42. Das S, Tripathy SK, Panda BP. Pancreatic Diabetes. Medicine Update, 2017. Section 18: Diabetes, 757-761. https://issuu.com/urvitivedi/docs/18\_diabetes/17fff-true.
43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. 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. *Diabetes Care*, 2009 Jan, 32(1): 193-203.
44. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2017, 20(3): 210-219. doi: 10.14341/DM8676. / Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multi-faceted effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20 (3): 210-219. doi: 10.14341 / DM8676.
45. Wang Z, Lai ST, Xie L, Zhao JD, Ma NY, Zhu J, Ren ZG, Jiang GL. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014 Oct, 106(1): 19-26. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.007.
46. Dong YW, Shi YQ, He LW, Cui XY, Su PZ. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017 May 26, 8(33): 55478-55488. doi: 10.18632/oncotarget.18233.
47. Kowall B, Rathmann W, Kostev K. Are Sulfonylurea and Insulin Therapies Associated With a Larger Risk of Cancer Than Metformin Therapy? A Retrospective Database Analysis. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 59-65.
48. Li X, Li T, Liu Z, Gou S, Wang C. The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*, 2017 Jul 19, 7(1): 5825. doi: 10.1038/s41598-017-06207-x.
49. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep*, 2016 Oct, 49(10): 536-541.
50. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(6): 600-609. doi: 10.1111/jdi.12328.
51. Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G, Rao GV, Reddy DN, Subramanyam C, Sasikala M, Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Scientific Reports*, 2017, 3(7): 43640. doi: 10.1038/srep43640.
52. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. *Gut*, 2014, 63(9): 1513-21. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
53. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocco M, Mella R, Corliano F, Fra G.P, Bartoli E, and Derosa G. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*, 2015 Aug 12, 11(4): 840-848. doi: 10.5114/aoms.2015.53304.
54. Lee YH, Lee BW, Chun SW, Cha BS, Lee HC. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure. *Int J Clin Pract*, 2011 Oct, 65(10): 1076-84. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02755.
55. Knop FK. Incretin hormones and beta cell function in chronic pancreatitis. *Dan Med Bull*, 2010 Jul, 57(7): B4163.
56. Iyer SN, Tanenberg RJ, Mendez CE, West RL, Drake AJ. Pancreatitis associated with incretin-based therapies. *Diabetes Care*, 2013 Apr, 36(4): e49. doi: 10.2337/dc12-1987.
57. Egan A, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 2014, 370: 794-6.
58. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012, 367(4): 319-328.
59. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1674-1685.