

Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького»

Современные аспекты диагностики и лечения сахарного диабета, развившегося вследствие деструктивных поражений поджелудочной железы

Никулин Игорь Юрьевич;
Зав. кафедрой внутренних болезней №2,
д.мед.н., проф. Багрий А.Э.;
асс., к.мед.н. Михайличенко Е.С.

«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»
Донецк, 13 мая 2022г.

Определение

Сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, в настоящее время обозначается как панкреатогенный СД, или диабет 3с типа

Согласно классификации, этот вариант диабета относится к так называемым «другим специфическим типам СД»

Распространенность

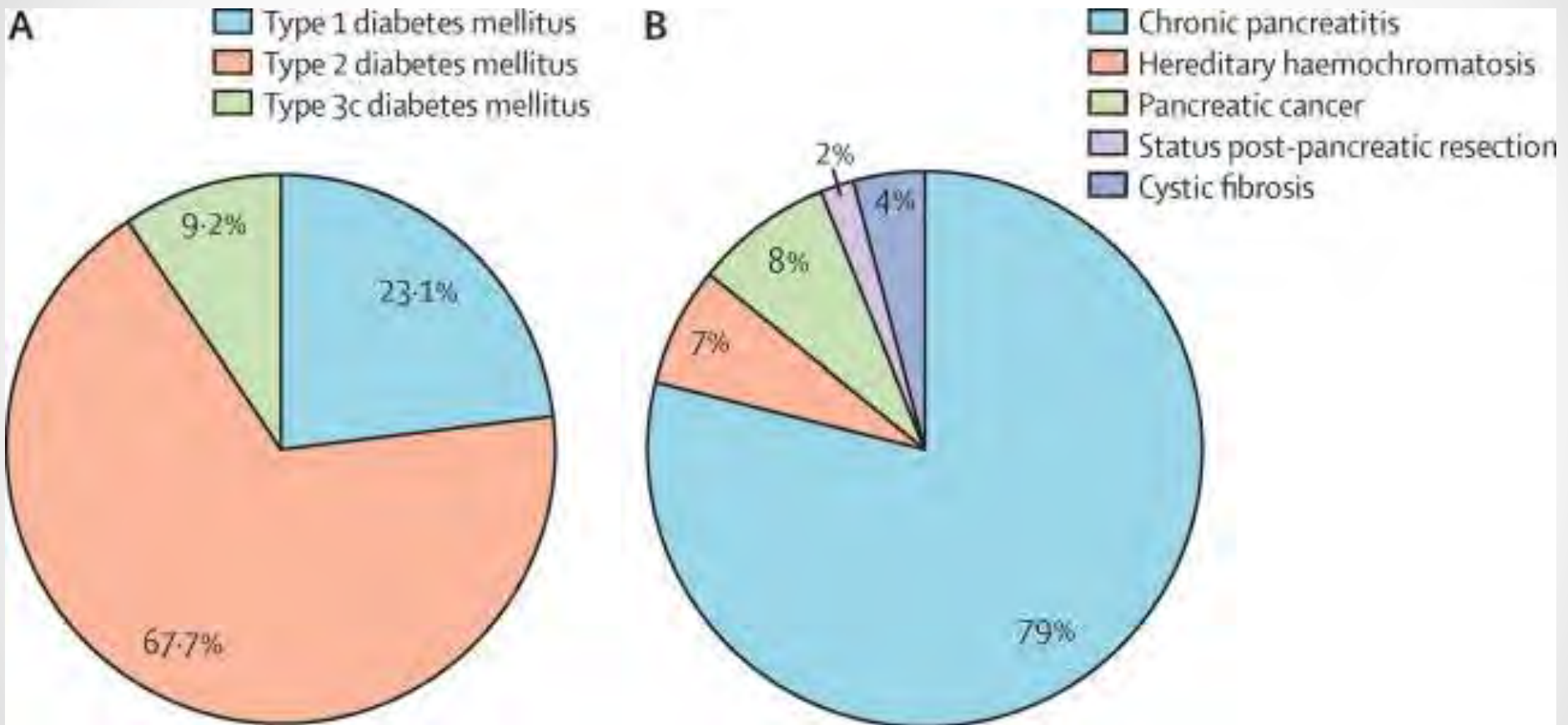


Диаграмма А. Распространенность сахарного диабета 1,2,3с типа в популяции

Диаграмма В. Частота причин СД 3с

Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer
Phil A Hart, Melena D Bellin, Dana K Andersen, David Bradley, Zobeida Cruz-Monserate.
Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: 226–37

Риск развития СД 3с у пациентов с хроническим панкреатитом

Распространенность СД при хроническом панкреатите (ХП) варьирует от 5 до 80% и зависит от этиологии панкреатита, географического положения и продолжительности наблюдения. Общие последствия алкогольного и идиопатического панкреатита

Факторы, повышающие риск:

- Оперативные вмешательства (дистальная панкреатэктомия) (1В);
- Возраст (1В);
- Течение болезни (1В);
- Табакокурение (1С);
- Кальцификаты в поджелудочной железе (1С);
- Пол (2А);
- Наследственность (2А).

Недостаточно доказательств / отсутствуют доказательства:

- ИМТ;
- Уровень цинка;
- Повышенное потребление жиров;
- Генетические мутации



Сравнительная характеристика сахарного диабета 1, 2, 3с типов

	СД 1т	СД 2т	СД 3с		
Ассоциирован о с	Аутоиммунны й механизм	Ожирение	Хронический панкреатит	Муковисцидоз	Резекция поджелудочн ой железы
Средний возраст дебюта	20 лет	60 лет	50 лет	30 лет	Через 5 лет после оперативного вмешат.
Панкреатическая недостаточность	Нет	Нет	Да	Да	Да
Печеночная инсулиночувс твительность	Норма / снижена	Снижена	Норма / снижена	?	Норма / снижена
Периферическая инсулиночувс твительность	Норма / снижена	Снижена	Норма	?	Норма
Кетоцидоз	+	-	-	-	-
Риск гипогликемии	Повышен	Норма	Норма / повышен	Норма / повышен	Норма / повышен
Уровень панкреат. полипептида	Норма / снижен	Норма / повышен	Снижен / отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Патогенез СД 3с типа

Основа патогенеза: хроническое воспаление поджелудочной железы, которое сопровождается ее фиброзом вплоть до полной потери островковых клеток.

На ранних стадиях повреждаются бета- и РР-клетки, что приводит к нарушению секреции панкреатического полипептида.

На более поздних стадиях заболевания – повреждение островковых альфа-клеток и снижение уровня глюкагона.



Патофизиология СД 3с



«Хрупкий» диабет

Клинические особенности СД 3с

1. Средний возраст пациентов – 59 лет, средний ИМТ – 29 кг/м².
2. Характерно лабильное течение.
3. Быстрые значительные колебания уровня сахара (гипергликемия чередуется с эпизодами гипогликемии).
4. Потребность в инсулинотерапии возникает в 7 раз чаще, чем при СД 2 типа, что сопровождается неадекватным гликемическим контролем.
5. Наличие мальдигестии и мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы.
6. Низкая приверженность к лечению (особенно у лиц с алкогольным генезом заболевания).
7. НЕ характерны кетоацидотические состояния.



Диагностические критерии СД 3с согласно Европейским рекомендациям

1. Большие критерии:

- Экзокринная панкреатическая недостаточность (тест на фекальную эластазу-1; секретин-панкреозиминный тест);
- Визуализация нарушенной структура железы (эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная или магниторезонансная томография);
- Отсутствие аутоиммунных маркеров СД 1 типа (АТ к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, островковым клеткам, инсулину).

2. Малые критерии:

- Нарушенная функция бета-клеток (концентрация глюкозы и С-пептида);
- Отсутствие инсулинорезистентности (данные индекса HOMA-IR);
- Нарушенная инкретиновая секреция (глюкагоноподобного пептида-1 и/или панкреатического полипептида);
- Низкая сывороточная концентрация жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К.

Для установления диагноза панкреатогенного СД необходимо присутствие всех больших критериев и двух (из четырех) малых критериев.

Диагноз устанавливается на основании стандартных критериев диагностики СД:

1. Глюкоза крови натощак (более 8 часов без еды) ≥ 7 ммоль/л.
2. Глюкоза крови через 2 часа после нагрузочного теста (прием 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде) $\geq 11,1$ ммоль/л – **ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ.**
3. HbA1c $\geq 6,5$ %
4. У больного с классическими симптомами гипергликемии глюкоза в случайном анализе крови $\geq 11,1$ ммоль/л.

На практике в отсутствие безусловного маркера СД 3с типа его диагноз, подтверждающий причинную связь с предшествовавшей патологией экзокринной паренхимы поджелудочной железы, устанавливается при наличии подтвержденной выраженной деструкции железы, при хирургическом вмешательстве (резекции) в анамнезе либо при недавнем дебюте СД на фоне протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.



Терапевтические цели лечения СД 3с типа

1. Медикаментозная терапия хронического панкреатита
2. Подбор сахароснижающей терапии



Терапия хронического панкреатита

1. Устранение главных факторов риска: алкоголя и табакокурения.
2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами.

Подбор сахароснижающих препаратов

Главная цель терапии:

- Достижения уровня $HbA1c < 7\%$, уровня глюкозы крови 3.9-7.2 ммоль/л;

До недавнего времени инсулинотерапия рассматривалась в качестве обязательного компонента гипогликемической терапии у всех больных панкреатогенным СД.

При нетяжелой гипергликемии ($HbA1c < 8\%$) препаратом выбора может быть метформин.





В эксперименте метформин повышал экспрессию инкретиновых рецепторов и уровень GLP-1.

Также была отмечена способность метформина снижать риск рака поджелудочной железы, а также повышать выживаемость у лиц с СД и неметастатическим раком поджелудочной железы.

Одним из побочных эффектов препарата (потенциально жизнеугрожающих для больных с панкреатогенным СД) является лактацидоз, в связи с чем при злоупотреблении алкоголем и предрасположенности к метаболическому ацидозу метформин противопоказан.

Метформин может быть стартовым препаратом сахароснижающей терапии при СД 3с типа.

Guidance Statement 3: Additional studies should examine the efficacy, safety, and tolerability of metformin compared with sulfonylurea therapy early in the course of pancreatogenic diabetes. Furthermore, studies are needed to evaluate the long-term glyce-mic control and rate of diabetes-associated complications of early insulin compared with oral therapy for pancreatogenic diabetes.

Подбор сахароснижающих препаратов



• Suggested algorithm for treatment of Type 2 DM (Cui et al, 2011)

Инсулинотерапия

В инсулинотерапии нуждаются лица, у которых применение пероральных сахароснижающих препаратов не позволило достичь целевых показателей углеводного обмена.

Инсулинотерапия целесообразна у больных с уровнем глюкозы крови натощак более 10 ммоль/л и HbA1c более 8,5%, особенно в сочетании с низкой массой тела и глюкозурией.

Расчет дозы инсулина при этом аналогичен таковому при СД 1 типа вследствие сохраненной периферической чувствительности к инсулину и, возможно, его остаточной секреции.



Инсулинотерапия

Некоторые исследователи считают целесообразной стартовую терапию дозами меньшими, чем 0,2 ЕД/кг, с их последующей коррекцией раз в 3 дня в соответствии с гликемическим профилем.

Особую сложность представляет подбор доз и режима инсулинотерапии у лиц с «хрупким диабетом», они склонны как к гипо-, так и к гипергликемии.

Для мотивированных и обученных больных с тяжелым течением СД 3с типа рекомендуется подсчет углеводов для «гибкого» приема пищи, 6-10 кратный самоконтроль уровня глюкозы крови в течение дня и/или помповая инсулинотерапия.





Заключение:

- В последние годы внимание к проблеме СД 3с типа 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 кальцификации ПЖ.
- 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.
- В отличие от диабета типа 1 и типа 2, СД типа 3с представлен целой группой гетерогенных экзокринных заболеваний поджелудочной железы (ХП, тяжелый острый панкреатит, кистозный фиброз, гемахроматоз, рак поджелудочной железы).
- Европейской группой экспертов предложены большие и малые критерии для диагностики СД 3с типа.
- Современные представления о стратегии терапии СД типа 3с вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы 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.