

# ПАНКРЕАТОГЕНЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

**ПАНКРЕАТОГЕННИЯТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ (ЗД)** се класифицира в рубриката “специфични видове диабет, дължащи се на други причини” и включва както структурна, така и функционална загуба на глюкозо-нормализиращата секреция на инсулин от  $\beta$ -клетките на панкреаса при екзокринна панкреасна дисфункция. Хипергликемията, дължаща се на обща дисфункция на панкреаса, се нарича още „диабет тип 3с“. Разнообразните етиологични причини включват панкреатит (остър и хроничен), травма и неоплазия на панкреаса и/или панкреатектомия, кистозна фиброза, хемохроматоза, фиброкалкулозна панкреатопатия, редки генетични заболявания и идиопатични форми. Отличителни черти са: съпътстваща екзокринна недостатъчност на панкреаса, патологично изображение на панкреаса и липса на автоимунитет, асоцииращ се със ЗД тип 1. Настъпва загуба на секрецията както на инсулин, така и на глюкагон. Панкреатогенният ЗД най-често се диагностицира погрешно като ЗД тип 2. Пациентите със ЗД тип 3с са по-склонни към усложнения и смъртност, свързани основно с хипогликемични събития. Обзорната статия обхваща най-новите разбирания за панкреатогенния ЗД.



проф. г-р Мария М. Орбецова,  
г-р Елена А. Бечева,  
г-р Димитър А. Илиев

Клиника по  
ендокринология  
и болести на  
обмяната, УМБАЛ  
“Св. Георги”,  
Катедра по  
ендокринология, МФ,  
МУ-Пловдив,  
гр. Пловдив

#### Ключови думи:

панкреатогенен  
захарен диабет,  
специфични  
видове диабет,  
екзокринна  
панкреасна  
дисфункция,  
хипергликемия,  
инсулин, глюкагон

Панкреасът изпълнява две важни функции – контролира нивата на кръвната захар и подпомага храносмилането. Анатомично е разделен на 5 региона, вкл. ендокринна област. Тя е най-обемна, състои се от канали и ацини и е отговорна за образуването и освобождаването на храносмилателните ензими в дванадесетопръстника. Ацинарните клетки, съставляващи до 85% от клетките на панкреаса, секретират амилази, липази, трипсин и зимогени (проензими – функционално неактивни ензимни предшественици, които претърпяват една или друга трансформация с образуване на каталитично активен продукт) – проеластаза, трипсиноген, химотрипсиноген прокарбокسينептидаза<sup>[1]</sup>.

Ендокринните секреторни тъкани, т.нар. Лангерхансови острови, съдържат четири вида клетки –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  и полипептидни (PP)<sup>[2]</sup>. Бета-клетките, секретират инсулин, са в най-голямо количество. Алфа-клетките

произвеждат глюкагон, който стимулира глюконеогенезата в отговор на хипогликемия. Делта-клетките, чрез секретирания соматостатин, инхибират освобождаването на инсулин и глюкагон, а панкреатичните PP клетки имат отношение към чернодробния инсулинов рецептор и регулирането на апетита (Табл. 1)<sup>[1-3]</sup>.

Лангерхансовите острови са добре въградени в екзокринния панкреас и имат ясно изразено артериално кръвоснабдяване с инсуло-ацинарна портална циркулация. Екзокринният панкреас получава голяма част от своя кръвен поток през островчетата и обикновено е изложен на високи концентрации на островните хормони. По-специално инсулинът е от съществено значение за функционалната ефективност на ацинарната тъкан. При физиологични условия екзокринният и ендокринният отдели функционират в хармония, макар че естеството на взаимодействията между тях и ролята им в цялостната панкреасна хомеостаза остават

не напълно разбрани. Така, хирургична резекция в размер до 50% от панкреаса, не води непременно до ЗД<sup>[4]</sup>, което предполага, че жлезата има значителен функционален резерв. Обаче когато възникне заболяване на екзокринния панкреас, функцията на островчетата, респективно секрецията на инсулин, често намаляват до степен, в която възниква ЗД. Трябва да се отбележи също, че средният обем на панкреаса е намален при хора със ЗД тип 1 или тип 2 в сравнение с този при контролни лица без ЗД<sup>[5,6]</sup>, подкрепяйки наличието на двупосочно взаимодействие между ендокринния и екзокринния отдел.

Исторически захарният диабет, дължащ се на заболявания на екзокринния панкреас, е бил категоризиран като панкреатогенен, но в по-новата литература се нарича ЗД тип 3с. Произходът на този термин е от таблица, публикувана се ежегодно в Препоръките за диагноза и класификация на ЗД от Американската диабетна асоциация (АДА) до 2014

таблица 1

ХОРМОНИ НА ПАНКРЕАСА (ПО 2)				
Лангерхансови острови	Произвеждан хормон	Стимулация	Ефекти	Допринасяща маса (за тоталната островна тъкан)
Алфа клетки	Глюкагон	Ниски нива на кръвна захар	Повишаване на кръвната захар	20%
Бета клетки	Инсулин	Високи нива на кръвна захар	Понижаване на кръвната захар	75%
Делта клетки	Соматостатин	Глюкоза	Потискане освобождаването на глюкагон и инсулин	4%
PP клетки	Панкреасен полипептид	Поемане на храна и гладуване	Роля в регулацията на апетита	1%

г.<sup>[7]</sup>, която посочва четирите основни типа ЗД в схематичен формат. В категорията “Други специфични типове” – III.C (или 3с) се указва ЗД, вторичен на заболявания на екзокринния панкреас (Табл. 2).

При хората със ЗД тип 3с ацинарните клетки на панкреаса и Лангерхансовите острови са увредени в някаква степен или унищожени от процеси на възпаление и фиброза на жлезата<sup>[3]</sup>. Екзокринната недостатъчност засяга хранителната абсорбция и секрецията на инкретини. Загубата на функцията на островната група резултира в загуба на функционални α- и β-клетки, което води до редуващи се периоди на хипо- и хиперглицемия. Загубата на панкреасните полипептидни клетки може да доведе до чернодробна инсулинова резистентност и нарушена глюконеогенеза<sup>[8]</sup>.

**Епидемиологични данни при най-честите причини за панкреатогенен захарен диабет**

Като цяло се смята, че диагнозата ЗД тип 3с е значително подценявана. Според обширно проучване в Европа, за повторно класифициране на близо 2000 пациенти със ЗД се оказва, че 8% от тях са с панкреатогенен ЗД, а не с диагноза ЗД тип 1 или по-често тип 2<sup>[9]</sup>. Три четвърти от пациентите, прекласифицирани като такива със ЗД тип 3с, са имали хроничен панкреатит, докато останалите са били с хемохроматоза, кистозна фиброза или с рак на панкреаса. Това проучване на *Ewald и сътр.* показва, че панкреатогенният ЗД е сравнително често срещан. Честотата му широко варира в широки граници от 5 до >80% според изследвания контингент – най-висока е при пациенти, претърпели хирургична резекция на панкреаса, особено

таблица 2

ЕТИОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ (ПО 7)
<b>I. Захарен диабет тип 1</b>
<b>II. Захарен диабет тип 2</b>
<b>III. Други специфични типове</b>
A. Генетични дефекти на бета-клетъчната функция
B. Генетични дефекти на инсулиновото действие
C. Заболявания на екзокринния панкреас
1. Панкреатит
2. Травма/панкреатектомия
3. Неоплазия
4. Кистозна фиброза
5. Хемохроматоза
6. Фиброкалкулозна панкреатопатия
7. Други
D. Ендокринопатии
E. Индуциран от лекарства или химически агенти
F. Инфекции
G. Необичайни форми на имуномедиран захарен диабет
H. Други генетични синдроми, понякога асоциирани със захарен диабет
<b>IV. Гестационен захарен диабет</b>

на дисталната част<sup>[10]</sup>.

на дисталната част<sup>[10]</sup>.

**Хроничният панкреатит (ХрП),** дължащ се на генетични и външни фактори и характеризиращ се с постепенно разрушаване на секреторния паренхим на панкреаса и заместването му с фиброзни клетки, е водещата причина за панкреатогенен ЗД, с честота на последния от 26 до 80%<sup>[11]</sup>, като вероятност-

таблица 3

ДИАГНОСТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА РАЗЛИЧНИТЕ ТИПОВЕ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ (ПО 45)			
Параметър	Тип 1	Тип 2	Тип 3с
<b>С-пептиг (0.5-2.0 ng/mL)</b>	Много нисък: <0.2 pg/L	Нормален до висок	Нисък до нормален
<b>Кетоацидоза</b>	Обичайно	Рядко	Рядко
<b>Хипогликемия</b>	Обичайно	Рядко	Често
<b>Островни тела</b>	Положителни	Отрицателни	Отрицателни
<b>Екзокринна недостатъчност (фекална еластаза 1 &lt;200 µg/g)</b>	Негативен тест	Негативен тест	Позитивен тест
<b>Продължително глюкозно мониториране</b>	Хипергликемия и реактивна хипогликемия	Хипергликемия	Алтерниращи хипергликемия и хипогликемия

та от развитието му нараства при тютюнопушене<sup>[12-14]</sup>, по-голяма продължителност на заболяването<sup>[10,15]</sup> и наличие на калцификации<sup>[10,16,17]</sup>. Токсичната увреда от злоупотреба с алкохол остава най-честата етиология на ХрП. Другите причини включват обструктивен, аутоимунен (тип 1 и тип II), тропически калцифициращ, наследствен (напр. PRSS1 мутации) и друг генетично-обусловен (напр. SPINK1 и/или CFTR мутации), идиопатичен панкреатит<sup>[18,19]</sup>. Вече е изяснено, че взаимодействията между генетични, екологични и метаболитни фактори допринасят за развитието на рецидивиращ остър и хроничен панкреатити<sup>[19]</sup>.

**При свързания с алкохол ХрП** куमुлативното разпространение на ЗД е 50%, респ. 83% след 10 и 25 г.<sup>[10]</sup>, докато при наследствения ХрП е 5%, респ. 25% след 10 и 25 г. от появата на първите симптоми<sup>[20]</sup>. От специално внимание е панкреатогенният ЗД, дължащ се на частична или пълна панкреатектомия, която може да бъде показана при ХрП като лечение при непоносима болка, жлъчна обструкция, дуоденална стеноза, стеноза на панкреасния канал, панкреасни псевдокисти, асцит или

кръвоизлив. Развитието на ЗД зависи от топографията и размера на резекцията<sup>[11]</sup>. Хирургичният гренаж сам по себе си не ускорява прогресията към ЗД, но панкреатоектомиата компрометираща резултатите за възможно изолиране на островчетата за автотрансплантация, ако гренажът не успее да облекчи болката и в съображение влезе тотална панкреатектомия<sup>[21]</sup>.

**Аутоимунният ХрП тип 1** е свързан с антитела срещу лактоферин, карбоанхидраза II или α-2А-амилаза и е с хистопатологична картина на лимфоплазмоцитен склерозиращ панкреатит<sup>[22]</sup>. Аутоимунният ХрП тип 2 има отрицателна серология и показва идиопатичен дуктоцентричен панкреатит с гранулоцитни епителни лезии<sup>[23]</sup>. При аутоимунен ХрП, въпреки че се откриват островно-клетъчни антитела, хистопатологията показва възпалителни клетки в контакт с островчетата и загуба на β-клетки. Важно е, че глюкокортикоидите не само облекчават ХрП при аутоимунна генеза, но подобряват и секрецията на инсулин и помагат за лечението на ЗД<sup>[22,23]</sup>.

Редица проучвания показват, че 60.2% от лицата в зряла и 9% в детска въз-

раст развиват ЗД след епизоди на остър панкреатит или рецидивиращ такъв<sup>[24-26]</sup>. Предложен е механизъм на развитие на ЗД тип 3с, включващ възпаление, фиброза и втвърдяване на ендокринната тъкан на панкреаса, което води до постепенно намаляване и загуба на функцията на β-клетките с нарушена до липсваща инсулинова секреция<sup>[8,9,27]</sup>.

**Панкреасният карцином** е втората най-честа причина за панкреатогенен ЗД – 8% от всички случаи<sup>[11]</sup>. Приблизително 80% от пациентите с дуктален аденокарцином имат абнормна глюкоза на гладно или нарушен глюкозен толеранс независимо от размера или стадия на тумора<sup>[28]</sup>. Според резултатите от oГТТ почти 2/3 се диагностицират със ЗД<sup>[29]</sup>, а само според глюкозата на гладно, разпространението е около 45%<sup>[28]</sup>. Повечето пациенти (75-88%) съобщават, че ЗД е новопоявил се, т.е. диагностициран по-малко от 24-36 мес. преди откриването на дукталния аденокарцином<sup>[30,31]</sup> и се съпровожда с редукция на тегло. Ефективното лечение на карцинома често води до подобряване на хипергликемията при новопоявил се ЗД. Резекцията на тумора подобрява или напълно излекува хипергликемията при много пациенти с новопоявил се ЗД, но при тези с дългогодишен такъв не води до подобрене<sup>[28]</sup>. По подобен начин метаболитните нарушения се подобряват при пациентите, които показват добър отговор към химиотерапията<sup>[32]</sup>.

**При кистозна фиброза (муковисцидоза)** ЗД се открива в около 20% в юношеска и в 40-50% в зряла възраст<sup>[11]</sup>. Кистозната фиброза възниква поради двувалелни мутации със загуба на функция в регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (CFTR). Това нарушава анионния транспорт през епителните клетки, предимно в панкреаса, белия дроб и червата и води

до тежко мултиорганно заболяване с преждевременна смъртност, обикновено поради белодробно заболяване<sup>[33]</sup>. Една от най-ранните прояви на кистозната фиброза е разширяване на панкреасните канали и дуктална обструкция поради запушване с вискозен секрет.

Тази дуктална патология води до заместване на ациарна тъкан с фиброзно-мастна тъкан и панкреасна недостатъчност при ~85% от засегнатите<sup>[34]</sup>. Докато мутациите в CFTR с пълна или почти пълна загуба на функция водят до екзокринна деструкция на панкреаса, много рано в живота по-леките мутации на CFTR се асоциират с поява на ХрП по-късно във възрастта или могат да щадят панкреаса, дори когато е налице белодробно заболяване<sup>[35]</sup>. Заместително лечение с панкреасни ензими подобрява секрецията на инкретини и по този начин подобрява освобождаването на инсулин, респ. глюкозния толеранс<sup>[36]</sup>. От особено значение е, че ЗД при кистозна фиброза, е свързан с намалена белодробна функция и по-чести екзацербации, засилен катаболизъм, по-нисък ИТМ и приблизително четирикратно увеличение на риска от смъртност в сравнение с липсата на ЗД<sup>[37]</sup>.

Наследствената хемохроматоза е автосомно рецесивно заболяване, характеризиращо се с триадата цироза, кожна пигментация и ЗД<sup>[38]</sup>. Относително малки по обем, но надеждни клинични проучвания оценяват разпространението на ЗД от 7 до 40%<sup>[39]</sup>. Патофизиологията му не е напълно изяснена и най-вече се приписва на панкреасна сигероза, но се предполага, че е вторичен на инсулинов дефицит и инсулинова резистентност<sup>[38,39]</sup>. Наследствената хемохроматоза е отговорна за около 7% от случаите на ЗД тип 3с<sup>[3]</sup>.

Хирургическата резекция на панкреаса е може би най-очевидната причина за ЗД тип 3с, но тя заема само 2%

от случаите<sup>[3]</sup>. Индикациите включват бенигни, премалигни и малигни състояния.

Типът резекция варира значително и включва частична паренхимна резекция (процедура на Whipple и дистална панкреатектомия), процедури за дуктален дренаж и тотална панкреатектомия. Степената на отстранената панкреасна тъкан и видът на извършената операция, както и преоперативният гликемичен статус могат да повлияят вероятността от развитие на панкреатогенен ЗД. Честотата на ЗД тип 3с след процедура на Whipple е 20-50%, а след дистална панкреатектомия – до 60%<sup>[40]</sup>.

Обобщено, поради разгръщането на хирургията на панкреаса с увеличаване на хората, претърпели панкреатектомия, по-голямата преживяемост на пациентите с кистозна фиброза и нарастващото разпространение на ХрП, панкреатогенният ЗД е с все по-нарастващо социално значение<sup>[41]</sup>.

### Клинични прояви и диагноза на панкреатогенен захарен диабет

Разнообразната етиология и многофакторната патофизиология на панкреатогенния ЗД с различен потенциален ефект на: (а) загуба на масата на островните клетки, особено на  $\beta$ -клетките; (б) аутоимунитет; (в) локален и системен възпалителен отговор; (г) мутации на CFTR; (д) дефицит на мастноразтворими витамини А, D, Е и К; (е) разрушаване на оста инсулин-инкретини<sup>[3,42-44]</sup> изключително затрудняват диагностичния процес.

Симптомите при заболявания на панкреаса се различават значително по тежест и характер въз основа вида и прогресията на увредата на жлезата и прилаганото лечение, поради което на първо място трябва да се изясни етиологичната форма. Екзогенната панкреасна недоста-

тъчност обичайно предхожда развитието на ЗД тип 3с. Оплакванията включват гадене, подуване и болки в корема, диария, малабсорбция, загуба на тегло, обща отпадналост и пр.<sup>[8]</sup>

Пациентите със ЗД тип 3с освен с признаци и/или доказателства за налично заболяване на панкреаса, могат да се представят с клинична картина, сходна с тази при пациентите със ЗД тип 1 или тип 2, с някои специфики (Табл. 3)<sup>[45]</sup>. Диагностичните критерии за ЗД са широкоизвестни – клинични симптоми на хипергликемия с глюкоза при случайно измерване  $\geq 11.1$  mmol/L; плазмена глюкоза на гладно  $\geq 7.0$  mmol/L; глюкоза на 2<sup>та</sup> час при 75 g перорален тест за глюкозен толеранс  $\geq 11.1$  mmol/L; HbA1c  $\geq 6.5\%$ <sup>[46]</sup>. Хроничната хипергликемия може да доведе до загуба на тегло, повишаване на апетита, жажда и често уриниране.

Пациентите със ЗД тип 3с рядко изпадат в състояние на кетоацидоза, но могат да имат тежки хипергликемични прояви, в зависимост от продължителността на основното заболяване<sup>[3,45]</sup>. По-често се наблюдават симптоми на хипогликемия поради увреждане и секреция на глюкагон от  $\alpha$ -клетките, с прояви като замаяване, неразположение, изпотяване, объркване, чувство на глад и треперене, сърцебиене, некардиоогенен синкоп.

Винаги стои въпросът дали всеки ЗД, свързан със заболяване на панкреаса, трябва да се разглежда като панкреатогенен. Диагнозата ЗД тип 3 определено е сложна и понякога двусмислена, тъй като пациенти с дългосрочен ЗД тип 1 и тип 2 проявяват екзокринна панкреасна недостатъчност<sup>[47]</sup>, а диабетите принципно са по-склонни да развият остър и/или ХрП<sup>[9,10]</sup>, така че разграничаването на 3<sup>та</sup> форми може да представлява диагностична дилема. Най-характерните прояви на ЗД тип 3с се установяват чрез задълбочено

**таблица 4**

**КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 3С ПО EWALD И BRETZEL<sup>[46]</sup>**

**Големи критерии (всички изброени трябва да са налични)**

1. Доказана екзокринна панкреасна недостатъчност – фекална еластаза 1 (FE-1) <200 µg/g или патологичен директен функционален тест
2. Патологично изображение на панкреаса (ендоскопски ултразвук, магнитно-резонансна и компютърна томография)
3. Липса на аутоимунни маркери, асоциирани със захарен диабет тип 1

**Малки критерии**

1. Нарушена бета-клетъчна функция (напр. HOMA-B, съотношение C-пептид/глюкоза)
2. Липса на изразена инсулинова резистентност (напр. HOMA-IR)
3. Нарушена инкретинова секреция (напр. GLP-1, панкреасен полипептид)
4. Ниски серумни нива на мастноразтворими витамини (A, D, E, K)

снемане на анамнеза. Трябва да се има предвид, че общият физикален преглед може да не намери патологични отклонения освен някои, насочващи към възможно заболяване на панкреаса. Най-често използваните образни методи за изследване на панкреаса са ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP), абдоминална ехография, ендоскопска ултрасонография, магнитно-резонансно изобразяване и компютърна томография.

По-строги диагностични стандарти са предложени от *Ewald u Bretzel* (Табл. 4)<sup>[46]</sup>.

Измерването на моноклонална фекална еластаза 1 (FE-1) е лесен тест за индиректна и неинвазивна оценка на панкреасна секреция. Изследването е достъпно и изисква само проба от изпражнения. Общоприето е, че колкото е по-ниска FE-1, толкова е по-висока вероятността за екзокринна недостатъчност. Най-често се използва гранична стойност от 200 µg/g. Трябва да се има предвид възможността за фалшиво положителни резултати поради разреждане на изпражненията при диария. Само директните изследвания, изискващи събиране на панкреасен сок в отговор на стимул (напр. аналог

на секретин и/или холецистокинин, или хранене) позволяват количествено определяне на екзокринната секреция и установяване на лека до умерена недостатъчност. Конвенционално се извършват чрез назодуоденална сонда, но са разработени и ендоскопски варианти. Провеждането им е ограничено само до специализирани центрове.

При отсъствие на антители, характерни за ЗД тип 1 и клинични и/или биохимични данни за инсулинова резистентност, свързани със ЗД тип 2, някои автори предполагат, че ЗД, вторичен на ХрП, може да бъде потвърден чрез измерване на PP отговор към инсулинова хипогликемия, инфузия на секретин или смесено хранене (12 унци *Boost* = 240 kcal или еквивалент)<sup>[49]</sup>. Въпреки това остава неизвестно дали липсата на PP отговор подобрява диагностичната чувствителност при начално заболяване. В допълнение, въпреки относителната простота, диагностичните критерии на стимулираното от смесена храна функционално тестване не са валидирани, което ограничава неговата приложимост (Табл. 5).

Хроничните усложнения на ЗД като ретинопатия, бъбречна дисфункция,

невропатия, изглежда се появяват толкова често при ЗД тип 3с, колкото при тип 1 и тип 2<sup>[15,51,52]</sup>. Смята се, че макроваскуларните усложнения се появяват по-рядко поради хронична малабсорбция и често срещано недохранване, но липсват дългосрочни проучвания и рисковете не са напълно разбрани. Поради това проследяването на пациентите с панкреатогенен ЗД трябва да следва същите насоки за намаляване на риска от сърдечно-съдови заболявания, както при другите типове ЗД<sup>[49]</sup>.

**Лечение на панкреатогенния захарен диабет**

Понастоящем няма данни от рандомизирани контролирани проучвания за разработване на насоки, специфични за ЗД тип 3с. Ето защо препоръките се основават на насоки, разработени като част от консенсусна конференция на гастроентеролози, ендокринолози и хирурзи с клиничен и изследователски опит в лечението на ХрП и неговите усложнения – *PancreasFest 2012*<sup>[49]</sup>.

Най-общо се препоръчва пациентите с панкреатогенен ЗД да бъдат лекувани със специално съобразено лечебно хранене с основни цели предотвратяване или лечение на недохранване, контролиране симптомите на стеаторея и минимизиране на свързаната с хранене хипергликемия. *Cui u Andersen* подчертават, че първоначалната терапия трябва да започне с корекция на факторите на начина на живот, които допринасят за хипергликемия и повишен риск от злокачествено заболяване, поддържане на здравословно тегло, ежедневна двигателна активност и ограничен прием на бързорезорбиращи се въглехидрати, въздържание от алкохол, спиране на тютюнопушенето<sup>[41]</sup>. Трябва да се приемат храни, богати на разтворими фибри и с ниско съдържание на мазнини, а при пациентите с екзокринна пан-

таблица 5

**ХОРМОНАЛЕН ОТГОВОР НА ОСТРОВНИТЕ КЛЕТКИ  
КЪМ ТЕСТ СЪС СМЕСЕНО ХРАНЕНЕ (ПО 49, 50)**

Параметър	ЗД тип 1	ЗД тип 2	ЗД тип 3с
<b>С-пептид</b>	Нормален/нисък/ липсващ	Повишен/нормален	Нормален/нисък/ липсващ
<b>Инсулин</b>	Нормален/нисък/ липсващ	Нисък/нормален	Нормален/нисък/ липсващ
<b>Глюкагон</b>	Нормален/повишен	Нормален/повишен	Нормален/нисък/ липсващ
<b>PP</b>	Нормален/нисък	Нормален/повишен	Нисък/липсващ

креасна недостатъчност – перорално заместване на ензими. То е особено важно за храносмилането и усвояването на мазнините – помага за контрол на стеатореята и предпазва от дефицит на мастноразтворими витамини. Поддържането на достатъчни нива на витамин D е от съществено значение за предотвратяване развитието на метаболитни костни заболявания и остеопороза<sup>[53]</sup>. Приемането на панкреасни ензими е важно също за поддържане секрецията на инкретинови хормони и по-добър глюкозен толеранс по време на хранене.

Наблюдаваната трудност при постигане на гликемичен контрол при пациентите със ЗД тип 3с (често наричан „brittle“), може да е резултат от намалени или липсващи контрарегулаторни хормони на панкреаса като глюкагон, нарушена абсорбция на хранителни вещества и/или проблеми със спазването на подходящ хранителен режим. Проучванията обаче не подкрепят тезата, че тези пациенти не са в състояние да поддържат добър гликемичен контрол<sup>[9]</sup>. Изключение могат да бъдат пациентите, претърпели тотална панкреатектомия, при които не се развива периферна инсулинова резистентност, но екстремна чернодробна такава. Високото ендогенно производство на глюкоза в този случай създава подчертано хипер-

гликемична среда, която бързо се повлиява от само минимални количества инсулин. Тази изключителна „чувствителност“ води до повишена склонност към хипогликемия<sup>[54]</sup>. Поради това е уместен контрол на гликемиите с помощта на системи за продължително глюкозно мониториране и целенасочено обучение на пациентите.

Тъй като основният ендокринен ефект при панкреатогенния ЗД е инсулиновият дефицит, инсулиновата терапия е предпочитаното лечение за повечето пациенти, особено за коригиране на хипергликемия при спешни състояния или при хоспитализирани/тежко недохранени пациенти, при които анаболните ефекти на инсулина са особено полезни. При напреднало заболяване, най-подходящи са базално-болусният инсулинов режим или непрекъснатата подкожна инсулинова инфузия (инсулинова „помпа“)<sup>[34]</sup>. При по-нискостепенна хипергликемия и инсулинова резистентност метформин може да се прилага, ако не е противопоказан, въпреки че може да причини стомашно-чревни странични ефекти като гадене и диария, особено нежелани при заболяване на панкреаса. Дори когато е необходима инсулинова терапия, метформинът и други антидиабетни средства могат да се използват за намаляване нуждата от по-високи дози<sup>[50]</sup>. Терапия с

инсулинови секретагоги (СУП и глинуди) може също да се има предвид, но тъй като тези средства могат да причинят хипогликемия, се предпочитат краткодействащи представители особено при нередовно хранене. Инкретин-базираните терапии (аналози на GLP-1 и инхибитори на DPP-4) също повишават секрецията на инсулин, но са свързани със случаи на лекарствено индуциран панкреатит<sup>[55]</sup>, което ограничава употребата им при ЗД тип 3с, докато не се натрупат повече данни.

Тоталната панкреатектомия с автотрансплантация на островчетата се счита за окончателно лечение на повтарящи се остър или хроничен панкреатит с първична индикация, както беше упоменато по-горе, облекчаване на болката с евентуално спиране приложението на опиати и намаляване необходимостта от хоспитализации<sup>[56]</sup>. Важно е да се разбере, че целта на островноклетъчната автотрансплантация е превенция или подобряване на хипергликемията. Шансовете за постигане на добър гликемичен контрол се увеличават, с изключение на вече развил се предоперативно ЗД. Необходимо е първоначална оценка на ендокринния резерв на панкреаса и целенасочено проследяване след автотрансплантация – най-добре посредством нивата на серумния С-пептид, определени по време на oГТТ или тест със смесено хранене<sup>[49,57]</sup>. Дали пациентите с предшествващ ЗД тип 3с и запазен секреторен β-клетъчен резерв ще имат достатъчна полза от автотрансплантация на островчетата след панкреатектомия, за да бъдат оправдани потенциалните рискове, изисква допълнително проучване. ■

**Книгопис:**

Книгописът е на разположение в редакцията.