



Нарушения углеводного обмена у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы: особенности диагностики и патогенеза

Аметов А.С.^{1,2},
Шабунин А.В.^{1,2},
Пашкова Е.Ю.^{1,2},
Голодников И.И.¹,
Госневская И.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация

В XXI в. стало известно, что градация сахарного диабета только на классические 1-й и 2-й тип невозможна, уже открыт ряд мутаций, ассоциированных с диабетом MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых) и другими специфическими типами. Однако довольно большую и в то же время малоизученную группу составляют пациенты с заболеванием или оперативным вмешательством на поджелудочной железе. Этот тип диабета, развившийся в результате патологии поджелудочной железы, относится к типу 3с и занимает 8–10% во всей структуре сахарного диабета. В настоящей статье подробно разобрано, на чем строятся критерии диагностики данного типа диабета и как взаимодействие α -клеток, панкреатического полипептида, δ - и β -клеток островков Лангерганса может влиять на углеводный обмен, в том числе рассмотрен вклад мальабсорбции и инкретинов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Голодников И.И., Госневская И.В. Нарушения углеводного обмена у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы: особенности диагностики и патогенеза // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 52–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-52-58>

Статья поступила в редакцию 18.08.2021. **Принята в печать** 30.08.2021.

Ключевые слова:

диабет, островки Лангерганса, поджелудочная железа, углеводы, β -клетки

Disorders of carbohydrate metabolism in patients with pancreatic diseases: features of diagnosis and pathogenesis

Ametov A.S.^{1,2},
Shabunin A.V.^{1,2},
Pashkova E.Yu.^{1,2},
Golodnikov I.I.¹,
Gosnevskaya I.V.²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, 125284, Moscow, Russian Federation

In the 21st century it is already known that the gradation of diabetes mellitus only into classical types 1 and 2 is impossible, a number of mutations associated with MODY diabetes and other “specific types” have already been discovered. However, a rather large and at the same time poorly studied group consists of patients with disease or surgery on the pancreas. This type of diabetes, developed as a result of pancreatic pathology, belongs to type 3c and hold 8–10% of the entire structure of diabetes mellitus. This article describes in detail what the criteria for diagnosing this type of diabetes are based on and how

the interaction of α -, PP, δ - and β -cells of the islets of Langerhans can affect carbohydrate metabolism, including the contribution of malabsorption and incretins.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ametov A.S., Shabunin A.V., Pashkova E.Yu., Golodnikov I.I., Gosnevskaya I.V. Disorders of carbohydrate metabolism in patients with pancreatic diseases: features of diagnosis and pathogenesis. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (3): 52–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-52-58> (in Russian)

Received 18.08.2021. **Accepted** 30.08.2021.

Keywords: diabetes, islets of Langerhans, pancreas, carbohydrates, β -cells

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающих в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или сочетания этих двух факторов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество людей с СД возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. [2]. Большую группу составляют пациенты с СД 2-го типа, значительно меньшую группу – пациенты с СД 1-го типа, небольшую долю – пациенты с моногенными формами диабета MODY и другими вариантами, относящимися к специфическим типам сахарного диабета. Не стоит забывать, что имеется обширная группа пациентов, у которых нарушение углеводного обмена обусловлено заболеванием или оперативным вмешательством на поджелудочной железе. Ряд авторов считают, что количество пациентов с таким вариантом СД в странах Западной Европы составляет 5–10% от общего числа больных, поэтому своевременное выявление, диагностика и адекватное лечение панкреатогенного СД имеет колоссальное значение для практической медицины. Данный тип диабета иногда обозначают как СД 3с типа. Впервые данный термин был использован в классификации Американской диабетологической ассоциации (ADA, American Diabetes Association) в 2014 г. [3].

Ведущая причина развития СД 3с типа – хронический панкреатит, на который приходится около 78,5% всех случаев [4]. Из других причин выделяют рак поджелудочной железы, гемохроматоз и муковисцидоз (СД у 20% подростков и 40–50% взрослых) и оперативное вмешательство на поджелудочной железе [5]. В странах Юго-Восточной Азии и Индии, где тро-

пический или фиброкальцифицирующий панкреатит считают эндемическим заболеванием, распространенность достигает 15–20% [6]. Из факторов, влияющих на развитие хронического панкреатита, выделяют употребление алкоголя, желчно-каменную болезнь, аутоиммунные и генетические причины (носительство генов *PRSS-1*, *SPINK-1*, *CFTR*) [7]. Несомненно, с учетом высокой распространенности лучше всего изучены патогенез и лечение при хроническом панкреатите, другие причины СД 3с типа встречаются реже (см. рисунок).

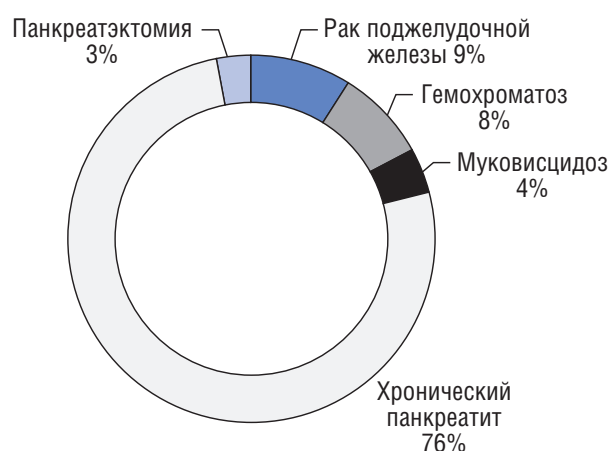
При анализе результатов обследования почти 2000 пациентов с СД, направленных в Академический медицинский центр в Германии, Р. Hardt и соавт. [8] выявили, что у 8% всех пациентов с СД был 3с типа. Более того, Ewald и соавт. [4] впоследствии показали, что почти у половины пациентов с СД 3с типа ранее ошибочно диагностировали СД 1-го типа (6%) или СД 2-го типа (40%). С появлением улучшенных методов визуализации поджелудочной железы и доступности скрининга оценки ее внешнесекреторной функции предыдущие представления о распространенности СД 3с типа стали рассматриваться как ошибочные и заниженные [9].

В то же время в России нет аналогичных эпидемиологических данных, что, вероятно, обусловлено отсутствием критериев диагностики СД 3с типа в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов. Единственное упоминание о СД в исходе заболеваний поджелудочной железы относится к рубрике «Другие специфические типы сахарного диабета» в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [10].

Критерии диагностики

Учитывая отсутствие официальных документов, регламентирующих критерии диагностики, N. Ewald и Р. Hardt в 2013 г. разработали собственные критерии для СД 3с типа (см. таблицу). При этом стандартные критерии диагностики СД независимо от его типа, такие как тест с 75 г глюкозы, двукратное определение глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$, остаются актуальными и необходимыми для первоначальной постановки диагноза «сахарный диабет» [10].

Данные критерии разработаны в связи с принципиальными отличиями СД 3с типа от других вариантов СД. При СД как 1-го, так и 2-го типа экзокринная часть поджелудочной железы не вовлечена в патологический процесс, тогда как при хроническом панкреатите и развивающемся на его фоне СД 3с типа она повреждается всегда.



Распределение причин сахарного диабета 3с типа, по данным [8]

Критерии диагностики сахарного диабета 3с типа по N. Ewald и P. Hardt [11]

Большие критерии (должны быть обязательно)

1. Недостаточность экзокринной части поджелудочной железы (фекальная эластаза-1 или прямые функциональные тесты).
2. Патологический процесс по данным визуализации (эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография).
3. Отсутствие аутоиммунных маркеров СД 1-го типа.

Малые критерии

1. Отсутствие секреции панкреатического полипептида.
2. Нарушение секреции инкретинов (например, глюкагоноподобного пептида-1).
3. Отсутствие резистентности к инсулину (например, HOMA-IR, от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).
4. Нарушение функции β -клеток (например, отношение С-пептид/глюкоза).
5. Низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы

Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы – это нарушение расщепления и абсорбции нутриентов, минералов и микроэлементов на любом из уровней, где происходит их всасывание [12]. Клинические признаки мальабсорбции белков и жиров обычно не появляются, пока не будет повреждено до 90% площади экзокринной части поджелудочной железы. При этом ряд клинических исследований показал, что у всех пациентов с хронической патологией поджелудочной железы есть некоторая степень нарушения пищеварения, которая может оставаться незамеченной пациентами и не диагностироваться врачами. Как правило, в первую очередь нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, а также витамина В₁₂ [13]. Уже доказано, что дефицит витамина D ассоциирован с недостаточностью экзокринной части поджелудочной железы по разным причинам, независимо от пребывания на солнце [14].

Нарушенная секреция инкретинов

Пища, поступающая в желудок, служит стимулятором секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида [15]. ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид способствуют усилению глюкозозависимой секреции инсулина, а также подавляют секрецию глюкагона [16]. В случае нарушения переваривания белков и жиров также нарушается энтеральная секреция ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, что отрицательно влияет на толерантность к глюкозе после приема пищи. Показано, что добавление ферментов поджелудочной железы при недостаточности экзокринной части по сравнению с группой без их добавления улучшает инкретиновый ответ [17].

α -клетки поджелудочной железы

При хроническом панкреатите нарушается глюкозозависимое подавление продукции глюкагона. Показано, что у больных хроническим панкреатитом по сравнению с группой контроля [18] уровень глюкагона натощак выше [19]. В другом исследовании определено, что резекция 50% ткани поджелудочной железы вызывает полную утрату глюкозозависимого

подавления продукции глюкагона [20]. Стабильное повышение уровня глюкагона способствует ухудшению течения СД, особенно в отношении контроля гликемии натощак. В то же время у таких пациентов в ответ на гипогликемию не происходит адекватного увеличения уровня глюкагона, стимулирующего выделение глюкозы, что приводит к более тяжелому и затяжному течению гипогликемии.

PP-клетки поджелудочной железы

PP-клетки расположены на периферии островков Лангерганса и составляют менее 1% всех клеток островка [21]. Их основная функция – продукция панкреатического полипептида (ПП). ПП замедляет опорожнение желудка и его моторику. Введение экзогенного ПП не влияет на секрецию инсулина *in vivo*, однако показано, что он ингибирует секрецию глюкагона при низких концентрациях глюкозы через рецепторы PYYR 1 на α -клетках. Существует предположение, что ПП может действовать как внутриостровковый регулятор секреции [22].

Существует ряд исследований, изучавших функцию PP-клеток при хроническом панкреатите и протоковой аденокарциноме. Получены противоречивые результаты. Например, в научных работах F. Brunicardi и соавт. [23] было обнаружено, что хронический панкреатит сопровождается снижением ПП, аналогичные данные приведены в исследовании J. Skhra и соавт., где ученые выявили снижение уровня ПП у больных раком поджелудочной железы [24]. В то же время в исследовании 2018 г. было показано, что уровень ПП натощак одинаковый у пациентов с хроническим панкреатитом, протоковой аденокарциномой и из группы контроля независимо от нарушений гликемии [25]. Единого мнения об изменении функции PP-клеток при патологии поджелудочной железы нет, имеющиеся данные противоречивы. Но в любом случае уже показано, что инъекции ПП пациентам с хроническим панкреатитом улучшают толерантность к глюкозе у животных моделей, а также улучшают чувствительность к инсулину у пациентов на помповой инсулинотерапии [26, 27].

δ -Клетки поджелудочной железы

δ -Клетки составляют <10% всех клеток островков поджелудочной железы [21]. Они продуцируют соматостатин, который ингибирует высвобождение инсулина, глюкагона и ПП, а по механизму отрицательной обратной связи ингиби-

рует и собственную секрецию. Естественными стимуляторами выработки соматостатина δ -клетками служат аминокислоты лейцин и аргинин, а также глюкоза [28, 29]. Исследований относительно δ -клеток, уровня соматостатина и патологии поджелудочной железы практически нет. Однако в последние годы была открыта пластичность эндокринных клеток у животных и в меньшей мере в тканях человека. Показано, что при искусственно индуцированном диабете в результате полной абляции β -клеток α - и δ -клетки могут дифференцироваться практически в полноценные β -клетки в раннем и позднем периоде жизни соответственно [30].

Количество или качество β -клеток?

Масса β -клеток зависит от совокупности их репликации, образования новых β -клеток из стволовых или клеток-предшественников (неогенез) и гипертрофии после апоптоза [31]. Для СД 1-го типа характерно иммуноопосредованное снижение числа β -клеток, а для СД 2-го типа – гиперплазия и апоптоз β -клеток вследствие глюкозотоксичности и инсулинорезистентности [32, 33]. Как только темп снижения количества β -клеток начинает превышать их регенерацию, развиваются дефицит инсулина и гипергликемия, при этом высокая скорость апоптоза β -клеток не сопровождается компенсаторным увеличением неогенеза или репликации β -клеток [34]. Показано, что снижение массы β -клеток на 24–65% по сравнению с их исходным числом приводит к клинической манифестации диабета [35]. Развитие СД не всегда происходит вследствие снижения абсолютного числа β -клеток, вторым возможным вариантом патогенеза считают нарушение ритма секреции инсулина – дисфункцию β -клетки [36].

Относительно панкреатогенного СД исследований меньше, однако механизм гипергликемии аналогичен СД 1-го и 2-го типа, гипергликемия развивается за счет абсолютного или относительного дефицита инсулина. Для панкреатогенного диабета характерно одновременное сочетание уменьшения объема β -клеток, например при хроническом панкреатите на 29%, и их дисфункции вследствие хронического воспаления [37, 38].

Заключение

Сегодня крайне актуальна проблема СД панкреатогенного или 3с типа в силу высокой распространенности и недостаточной диагностики, его патогенез изучен значительно хуже, чем СД 1-го и 2-го типа. Очевидно, что при вовлечении в патологический процесс всех клеток островков Лангерганса, а также при сопутствующей недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы такой вид СД требует особых подходов к диагностике и лечению, учитывая результаты исследований российских ученых, выявивших, что с увеличением длительности хронического панкреатита от 1 года до 10 лет частота встречаемости СД с учетом этиологической формы основного заболевания возрастает в 3–5 раз. В период ремиссии 44,8% больных хроническим панкреатитом не знают о наличии СД. Более 80% случаев СД у больных хроническим панкреатитом диагностируют в период обострения заболевания и это связано с пребыванием на стационарном лечении [39]. Также стоит отметить, что данный тип СД представляет собой крайне гетерогенную группу пациентов, и подходы к лечению пациента с хроническим панкреатитом будут принципиально отличаться от подходов к лечению пациентов после проксимальной или дистальной резекции поджелудочной железы, и это необходимо учитывать при выборе тактики лечения. При ведении этих пациентов обязательен тандем эндокринолога и гастроэнтеролога, поскольку недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы неизбежно создает трудности в подборе терапии, обусловленные нарушением расщепления и всасывания углеводов. Иначе говоря, речь идет еще о недостаточности экзокринной части поджелудочной железы, которая также повреждается при хроническом панкреатите. Впервые об актуальности данной проблемы заявили на Pancreas Fest 2012, по итогам работы которой появилось неофициальное название «СД 3с типа», а также был сформирован ряд положений по этапам диагностики данного СД и вклада ПП [40]. Очевидно, что необходимы исследования, позволяющие разработать алгоритм персонализированного подбора сахароснижающей терапии в зависимости от вида повреждения поджелудочной железы и сопутствующей экзокринной недостаточности.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Шабунин Алексей Васильевич (Aleksey V. Shabunin) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный хирург ДЗМ; главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: glavbotkin@zdrav.mos.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>

Пашкова Евгения Юрьевна (Evgeniya Yu. Pashkova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: parlodel@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>

Голодников Иван Иванович (Ivan I. Golodnikov) – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: golodnikov@fbm.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>
Госневская Ирина Вадимовна (Irina V. Gosnevskaya) – врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

ЛИТЕРАТУРА

1. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Москва, 2019. 229 с.
2. ВОЗ. Диабет. Основные факты. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26, suppl. 1. P. S 5–S 20. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>
4. 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 Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28, N 4. P. 338–342. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>
5. Moran A., Dunitz J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32, N 9. P. 1626–1631. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-0586>
6. Aslam M., Vijayasathya K., Talukdar R., Sasikala M., Nageshwar Reddy D. Reduced pancreatic polypeptide response is associated with early alteration of glycemic control in chronic pancreatitis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 160. Article ID 107993. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107993>
7. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade? // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, N 38. P. 4737–4740. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4737>
8. Hardt P., Kloer H., Brendel M., Bretzel R. Is pancreatic (type 3c) diabetes underdiagnosed and misdiagnosed? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, suppl. 2. P. S 165–S 169.
9. Ewald N., Raspe A., Kaufmann C., Bretzel R., Kloer H., Hardt P. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase 1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus // *Eur. J. Med. Res.* 2009. Vol. 14. P. 118–122.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации, ОО «Российская ассоциация эндокринологов», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии». Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2019. 214 с.
11. Ewald N., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, N 42. P. 7276–7281. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7276>
12. Zuvorox T., Belletieri C. Malabsorption Syndromes // *StatPearls. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing*, 2021.
13. Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) – are we neglecting an important disease? // *Eur. J. Intern. Med.* 2013. Vol. 24, N 3. P. 203–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>
14. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32, N 5. P. 1991–1998.
15. Tolhurst G., Reimann F., Gribble F.M. Nutritional regulation of glucagon-like peptide-1 secretion // *J. Physiol.* 2009. Vol. 587, N 1. P. 27–32. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164012>
16. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions // *Ann. Transl. Med.* 2018. Vol. 6, N 7. P. 131. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.02.24>
17. Knop F.K. Incretin hormones and beta cell function in chronic pancreatitis // *Dan. Med. Bull.* 2010. Vol. 57, N 7. P. B 4163.
18. Mumme L., Breuer T.G.K., Rohrer S., Schenker N., Menge B.A., Holst J.J. et al. Defects in α -cell function in patients with diabetes due to chronic pancreatitis compared with patients with type 2 diabetes and healthy individuals // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, N 10. P. 1314–1322. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-0792>
19. Lundberg R., Beilman G.J., Dunn T.B., Pruett T.L., Freeman M.L., Ptacek P.E. et al. Early alterations in glycemic control and pancreatic endocrine function in nondiabetic patients with chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2016. Vol. 45, N 4. P. 565–571. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000491>
20. Schrader H., Menge B.A., Breuer T.G., Ritter P.R., Uhl W., Schmidt W.E. et al. Impaired glucose-induced glucagon suppression after partial pancreatectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, N 8. P. 2857–2863. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0826>
21. Shuai H., Xu Y., Yu Q., Gylfe E., Tengholm A. Fluorescent protein vectors for pancreatic islet cell identification in live-cell imaging // *Pflugers Arch.* 2016. Vol. 468, N 10. P. 1765–1777. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1864-z>
22. Brereton M.F., 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. Vol. 63, N 8. P. 575–591. DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155415583535>
23. Brunicaudi F.C., Chaiken R.L., Ryan A.S., Seymour N.E., Hoffmann J.A., Lebovitz H.E. et al. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81, N 10. P. 3566–3572. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855802>
24. Škrha J., Bušek P., Uhrová J., Hrabal P., Kmočová K., Laclav M. et al. Lower plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucoregulation and weight loss // *Pancreatol.* 2017. Vol. 17, N 1. P. 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.004>
25. Nagpal S.J.S., Bamlet W.R., Kudva Y.C., Chari S.T. Comparison of fasting human pancreatic polypeptide levels among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus // *Pancreas*. 2018. Vol. 47, N 6. P. 738–741. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001077>
26. Seymour N.E., Volpert A.R., Lee E.L., Andersen D.K., Hernandez C. Alterations in hepatocyte insulin binding in chronic pancreatitis: effects of pancreatic polypeptide // *Am. J. Surg.* 1995. Vol. 169, N 1. P. 105–109. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80117-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80117-2)
27. Rabiee A., Galiatsatos P., Salas-Carrillo R., Thompson M.J., Andersen D.K., Elahi D. Pancreatic polypeptide administration enhances insulin sensitivity and reduces the insulin requirement of patients on insulin pump therapy // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011. Vol. 5, N 6. P. 1521–1528. DOI: <https://doi.org/10.1177/193229681100500629>
28. Rorsman P., Huisling M.O. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14, N 7. P. 404–414. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0020-6>
29. Shoshany O., Abhyankar N., Mufarreh N., Daniel G., Niederberger C. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men // *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107, N 3. P. 589–594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.021>
30. Docherty F.M., Sussel L. Islet regeneration: endogenous and exogenous approaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 7. P. 3306. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073306>
31. Петеркова В.А., Лаптев Д.Н. Перспективы терапии, направленной на восстановление пула бета-клеток, при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. 2009. Т. 12, № 3. С. 4–9.
32. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes // *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10 138. P. 2449–2462. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5)
33. Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in type 2 diabetes // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2016. Vol. 16, N 3. P. 162–179. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.919>

34. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2003. Vol. 52, N 1. P. 102–110. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>

35. Chen C., Cohrs C.M., Stertmann J., Bozsak R., Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis // *Mol. Metab*. 2017. Vol. 6, N 9. P. 943–957. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.019>

36. Schofield C.J., Sutherland C. Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and type 2 diabetes // *Diabet. Med*. 2012. Vol. 29, N 8. P. 972–979. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03655.x>

37. Schrader H., Menge B.A., Schneider S., Belyaev O., Tannapfel A., Uhl W. et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with

chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, N 2. P. 513–522. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.083>

38. Talukdar R., Sasikala M., Pavan Kumar P., Rao G.V., Pradeep R., Reddy D.N. T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to β -cell dysfunction in chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2016. Vol. 45, N 3. P. 434–442. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000479>

39. Куницына М.А., Кашкина Е.И. Анализ частоты встречаемости и выявления панкреатогенного сахарного диабета // *Сахарный диабет*. 2011. № 4. С. 65–67.

40. Rickels M., Bellin M., Toledo F. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 // *Pancreatol*. 2013. Vol. 13, N 4. P. 336–342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002>

REFERENCES

1. Public organization «Russian Association of Endocrinologists» type 2 diabetes mellitus in adults. Moscow, 2019: 229 p. (in Russian)

2. WHO. Diabetes. Basic facts. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

3. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 (suppl 1): S 5–20. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>

4. 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 Metab Res Rev*. 2012; 28 (4): 338–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2260>

5. Moran A., Dunitz J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009; 32 (9): 1626–31. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-0586>

6. Aslam M., Vijayasathya K., Talukdar R., Sasikala M., Nageshwar Reddy D. Reduced pancreatic polypeptide response is associated with early alteration of glycemic control in chronic pancreatitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 160: 107993. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107993>

7. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade? *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (38): 4737–40. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4737>

8. Hardt P., Kloer H., Brendel M., Bretzel R. Is pancreatic (type 3c) diabetes underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care*. 2008; 31 (suppl 2): S 165–9.

9. Ewald N., Raspe A., Kaufmann C., Bretzel R., Kloer H., Hardt P. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase 1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009; 14: 118–22.

10. Ministry of Health of the Russian, Federation Public Association «Russian Association of Endocrinologists», Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology». Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Moscow, 2019: 214 p. (in Russian)

11. Ewald N., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7276–81. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7276>

12. Zuvarox T., Belletieri C. Malabsorption Syndromes. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021.

13. Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) – are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. 2013; 24 (3): 203–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>

14. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res*. 2012; 32 (5): 1991–8.

15. Tolhurst G., Reimann F., Gribble F.M. Nutritional regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *J Physiol*. 2009; 587 (1): 27–32. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164012>

16. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med*. 2018; 6 (7): 131. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.02.24>

17. Knop F.K. Incretin hormones and beta cell function in chronic pancreatitis. *Dan Med Bull*. 2010; 57 (7): B 4163.

18. Mumme L., Breuer T.G.K., Rohrer S., Schenker N., Menge B.A., Holst J.J., et al. Defects in α -cell function in patients with diabetes due to chronic pancreatitis compared with patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2017; 40 (10): 1314–22. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-0792>

19. Lundberg R., Beilman G.J., Dunn T.B., Pruettt T.L., Freeman M.L., Ptacek P.E., et al. Early alterations in glycemic control and pancreatic endocrine function in nondiabetic patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45 (4): 565–71. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000491>

20. Schrader H., Menge B.A., Breuer T.G., Ritter P.R., Uhl W., Schmidt W.E., et al. Impaired glucose-induced glucagon suppression after partial pancreatectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (8): 2857–63. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0826>

21. Shuai H., Xu Y., Yu Q., Gylfe E., Tengholm A. Fluorescent protein vectors for pancreatic islet cell identification in live-cell imaging. *Pflugers Arch*. 2016; 468 (10): 1765–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1864-z>

22. Brereton M.F., 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; 63 (8): 575–91. DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155415583535>

23. Brunnicardi F.C., Chaiken R.L., Ryan A.S., Seymour N.E., Hoffmann J.A., Lebovitz H.E., et al. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (10): 3566–72. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855802>

24. Škrha J., Bušek P., Uhrová J., Hrabal P., Kmočová K., Laclav M., et al. Lower plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucose regulation and weight loss. *Pancreatol*. 2017; 17 (1): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.004>

25. Nagpal S.J.S., Bamlet W.R., Kudva Y.C., Chari S.T. Comparison of fasting human pancreatic polypeptide levels among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2018; 47 (6): 738–41. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001077>

26. Seymour N.E., Volpert A.R., Lee E.L., Andersen D.K., Hernandez C. Alterations in hepatocyte insulin binding in chronic pancreatitis: effects of pancreatic polypeptide. *Am J Surg*. 1995; 169 (1): 105–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80117-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80117-2)

27. Rabiee A., Galiatsatos P., Salas-Carrillo R., Thompson M.J., Andersen D.K., Elahi D. Pancreatic polypeptide administration enhances insulin sensitivity and reduces the insulin requirement of patients on insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5 (6): 1521–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/193229681100500629>

28. Rorsman P., Huising M.O. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (7): 404–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0020-6>

29. Shoshany O., Abhyankar N., Mufarreh N., Daniel G., Niederberger C. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 589–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.021>

30. Docherty F.M., Sussel L. Islet regeneration: endogenous and exogenous approaches. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (7): 3306. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073306>

31. Peterkova V.A., Laptev D.N. Prospects for therapy aimed at restoring the pool of beta cells in diabetes mellitus. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2009; 12 (3): 4–9. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-544433> (in Russian)
32. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018; 391 (10 138): 2449–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5)
33. Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016; 16 (3): 162–79. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.919>
34. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52 (1): 102–10. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>
35. Chen C., Cohrs C.M., Stertmann J., Bozsak R., Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol Metab*. 2017; 6 (9): 943–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.019>
36. Schofield C.J., Sutherland C. Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29 (8): 972–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03655.x>
37. Schrader H., Menge B.A., Schneider S., Belyaev O., Tannapfel A., Uhl W., et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009; 136 (2): 513–22. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.083>
38. Talukdar R., Sasikala M., Pavan Kumar P., Rao G.V., Pradeep R., Reddy D.N. T-helper cell-mediated islet inflammation contributes to β -cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45 (3): 434–42. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000479>
39. Kunitsyna M.A., Kashkina E.I. Analysis of the frequency of occurrence and detection of pancreatogenic diabetes mellitus. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2011; (4): 65–7. (in Russian)
40. Rickels M., Bellin M., Toledo F., et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): 336–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002>