УДК: 616-085

ДИАБЕТ В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЮАНСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Аметов Александр Сергеевич[1,2], Пашкова Евгения Юрьевна[1,2], Амикишиева Ксения Андреевна[1,2]
1 - Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;
2 - Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИНИНГ ЭКЗОКРИН ҚИСМИ КАСАЛЛИГИ НАТИЖАСИДА ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА ВА ТЕРАПЕВТИК ЁНДАШУВЛАРНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Аметов Александр Сергеевич[1,2], Пашкова Евгения Юрьевна[1,2], Амикишиева Ксения Андреевна[1,2]
1 - Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Россия тиббиёт узлуксиз касбий таълим Академияси, Москва ш.;
2 - С.П. Боткин номидаги Москва шаҳар Соғлиқни сақлаш бошқармасининг кўп тармоқли илмий-клиник маркази, Россия Федерацияси

DIABETES AS A RESULT OF DISEASES OF THE EXOCRINE PART OF THE PANCREAS: NUANCES OF DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC APPROACHES

Ametov Alexander Sergeevich[1,2], Pashkova Evgeniya Yuryevna[1,2], Amikishieva Kseniya Andreevna[1,2]
1 - Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;
2 - Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin of the Moscow Department of Health, Russian Federation

e-mail: isheryakova080795@mail.ru

Резюме. *Қандли диабетнинг (ҚД) тарқалиши доимий равишда ортиб бормоқда: ҳозирда 351,7 миллион киши, 2030-йилгача бу рақам 417,3 миллионга етади, 2045-йилгача эса 486,1 миллион бўлиши кутилмоқда. Ҳозирги вақтда меъда ости бези экзокрин қисми диабети (МЭД)га алоҳида эътибор қаратилмоқда [1,2]. МЭДнинг асосий сабаблари - сурункали панкреатит (СП) (80%) ва меъда ости бези йўлларининг аденокарциномаси (10%) [3]. Инсулин билан бирга ишлаб чиқариладиган С-пептид инсулин секрециясининг аниқ кўрсаткичи бўлиб, ҚД даволашни баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Базал ва стимуляцияланган С-пептидни ўлчаш β-ҳужайраларининг функционал захираларини баҳолашга ёрдам беради [4]. СП бўлган беморларда β-ҳужайралар массаси нормаларга нисбатан 29% га камаяди ва гипергликемия 40% дан кам массада юзага келади [5]. СП билан боғлиқ ҚД да инсулин секрециясининг пасайиши меъда ости бези ва β-ҳужайралар ҳажмининг кичрайиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, базал С-пептид даражаси эндоген ишлаб чиқаришни аниқлайди, аммо β-ҳужайраларнинг секрецион имкониятларини баҳоламайди, стимуляцияланган эса β-ҳужайраларнинг функционал захираларини баҳолаш имконини беради. Биз МЭД билан касалланган беморларда инсулин секрециясининг қобилиятини баҳолаш учун аралаш озиқ-овқат билан стимуляциялаш тестини ўтказдик, бу эса перорал қандли диабетни камайтирувчи даволашни белгилаш имкониятларини аниқлашга хизмат қилади [6,7].*

Калит сўзлар: *қандли диабет, эндокрин бўлмаган панкреатит, β-ҳужайралар, инсулин терапияси, қандли диабетни камайтирувчи даволаш, С-пептид.*

Abstract. *The prevalence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing: currently 351.7 million people, 417.3 million are expected by 2030, and 486.1 million by 2045. Currently, special attention is paid to diabetes of the exocrine pancreas (EP) [1,2]. The main causes of EPC are chronic pancreatitis (CP) (80%) and ductal adenocarcinoma (10%) [3]. C-peptide produced with insulin is an accurate indicator of insulin secretion and is important for assessing DM therapy. Measurement of basal and stimulated C-peptide helps to assess the functional reserves of β-cells [4]. The mass of β-cells in patients with CP decreases by 29% of the norm, and hyperglycemia occurs at a mass of less than 40% [5]. A decrease in insulin secretion in DM associated with CP correlates with a decrease in the mass of the pancreas and β-cells. At the same time, the basal level of C-peptide shows the presence of endogenous production, but does not assess the secretory capacity of β-cells, and the stimulated level allows us to assess the functional reserves of β-cells. We assessed the insulin-secreting capacity of β-cells by conducting a stimulating test with a mixed meal in patients with DEP in order to determine*

the possibility of prescribing oral hypoglycemic therapy [6,7].

Keywords: *diabetes mellitus, exocrine pancreatic diabetes, β-cells, insulin therapy, hypoglycemic therapy, C-peptide*

Введение. Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет: сейчас 351,7 миллиона человек, к 2030 году ожидается 417,3 миллиона, а к 2045 году - 486,1 миллиона. В настоящее время особое внимание уделяется диабету экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП) [1,2]. Основные причины ДЭП – хронический панкреатит (ХП) (80%) и протоковая аденокрцинома (10%) [3]. С-пептид, продуцируемый с инсулином, является точным показателем секреции инсулина и важен для оценки терапии СД. Измерение базального и стимулированного С-пептида помогает оценить функциональные резервы β-клеток [4]. Масса β-клеток у пациентов с ХП снижается на 29% от нормы, и гипергликемия возникает при массе менее 40% [5]. Снижение инсулиновой секреции при СД, связанном с ХП, коррелирует с уменьшением массы поджелудочной железы и β-клеток. При этом, базальный уровень С-пептида показывает наличие эндогенной продукции, но не оценивает секреторные возможности β-клеток, а стимулированный позволяет оценить функциональные резервы β-клеток. Мы провели оценку инсулин-секретирующей способности β-клеток путем проведения стимулирующего теста со смешанной пищей у пациентов с ДЭП с целью определения возможности назначения пероральной сахароснижающей терапии [6,7].

Цель исследования: оценка β-клеточной функции и определение возможности назначения пероральной сахароснижающей терапии пациентам с ДЭП.

Материалы и методы: 24 пациента с ХКП и уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и 24 здоровых добровольцам был проведен тест со смешанной пищей (с 7 до 10 утра после 10-16- часового ночного голодания). Проводили забор крови на С-пептид и глюкозу, затем пациент выпивал 200 мл жидкого питания (Resource Clinutrien Junior Nestle) с содержанием 41,2 граммов углеводов (4 хлебные единицы) из которых 9 граммов составляет сахароза, 0,6 граммов – лактоза, остальное – сложные углеводы, 12,4 граммов жира, 6 граммов белка. Далее проводился забор крови на глюкозу и С-пептид через 60 и 120 минут. В течение периода теста у пациента была минимальная физическая активность, запрещалось употребление чая, кофе, жевательной резинки, а также курение.

Результаты: На первом этапе был проведен тест со смешанной пищи согласно протоколу у 24 пациентов с хроническим калькулезным панкреатитом (ХКП) и уровнем панкреатической эластазы-1 менее 100 мкг/грамм (пациенты с тяжелым повреждением паренхимы поджелудочной железы, облигатно нуждающиеся в инсулинотерапии) и 24 здоровых добровольцев. Согласно протоколу с 7 до 10 утра после 10-16-часового ночного голодания проводили забор крови на С-пептид и глюкозу, затем пациент выпивал 200 мл специализированного жидкого питания с последующим определением уровня глюкозы и С-пептида через 60 и 120 минут.

Таблица 1. Динамика глюкозы и С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой у пациентов с уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и здоровых добровольцев

Me ($Q_1 – Q_3$)	Здоровые добровольцы N=24	Пациенты с ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм N=24	p
Глюкоза исх.	4,9 (4,3-5,2)	7,28 (6,4-8,8)	<0,001
Глюкоза 60 мин	4,5 (4,1-5,4)	16,4 (13,1-19,0)	<0,001
Глюкоза 120 мин	4,97 (4,4-5,4)	14,5 (12,4-18,9)	<0,001
С-пептид исх.	1,4 (0,9-1,6)	0,5 (0,29-0,75)	<0,001
С-пептид 60 мин.	4,1 (3,6-5,2)	0,9 (0,5-1,4)	<0,001
С-пептид 120 мин	3,5 (2,8-4,2)	0,9 (0,75-1,78)	<0,001

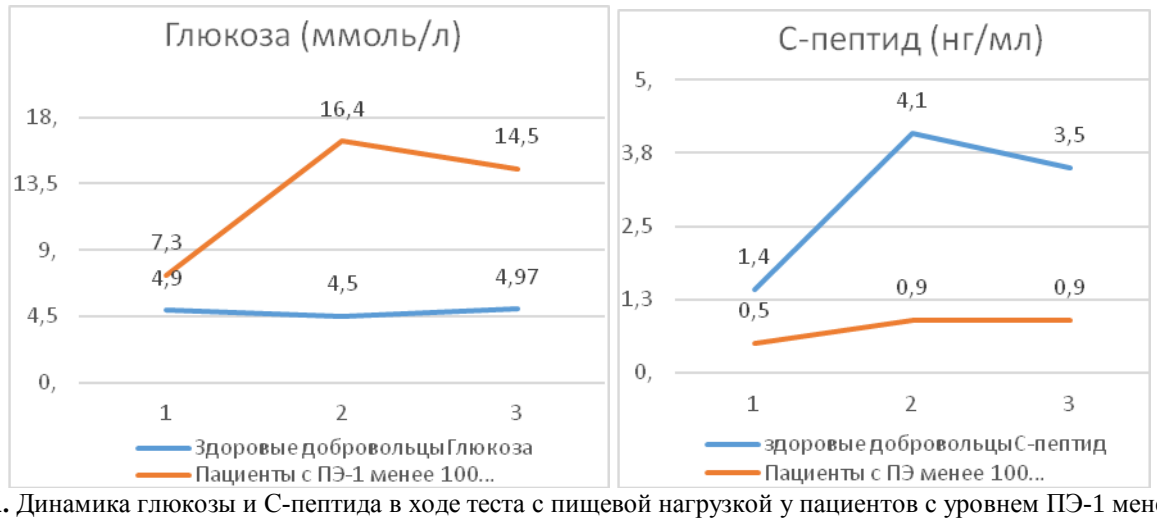

Рис. 1. Динамика глюкозы и С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой у пациентов с уровнем ПЭ-1 менее 100 мкг/грамм и здоровых добровольцев

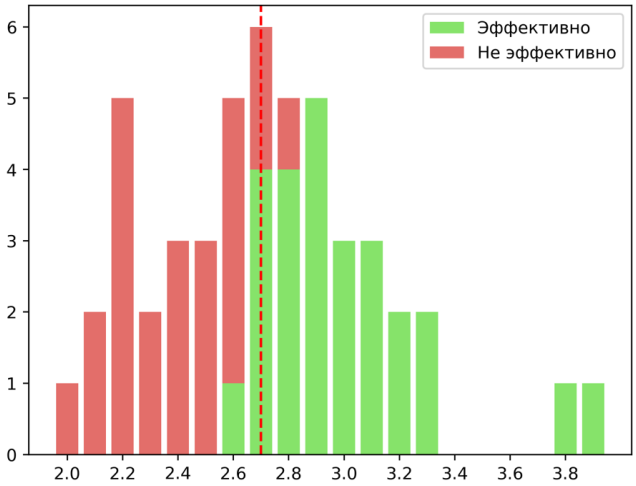

Рис. 2. График эффективности лечения

Таблица 2. Результаты лечения в исследуемых группах

Группа больных с уровнем показателя	Результат лечения положительный	Результат лечения отрицательный	Всего
< 2,7	1	20	21
≥ 2,7	25	3	28
Всего	26	23	49

В качестве контрольной группы, с целью оценки паттерна секреции инсулина у здоровых людей и динамики глюкозы, были здоровые добровольцы 24-25 лет с нормальной массой тела, с целевыми показателями гликированного гемоглобина (менее 5,7%) и глюкозы (менее 5,7 ммоль/л), не имеющие в анамнезе нарушений углеводного обмена (табл. 1, рис. 1).

Поскольку у здоровых добровольцев уровень С-пептида повышается в среднем в 2,9 раза через час после пищевой нагрузки, а у пациентов с облигатной потребностью в инсулине только в 1,9 раза, мы предположили, что хотя бы двукратного повышения С-пептида в ходе теста будет достаточно для возможного назначения ПССП группы секретагогов (ПСМ, иДПП4) в монотерапии или комбинации. Исходя из этого предположения, с целью определения порогового уровня стимулированного С-пептида, при котором целесообразно инициировать ПССП, 49 пациентам с ДЭП различного генеза, исходно получавшим инсулинотерапию, с уровнем стимулированного С-пептида более 2 нг/мл была инициирована терапия ПССП. Необходимо отметить, что у данных пациентов не было противопоказаний к назначению метформина, иНГЛТ2и ПСМ.

Всем пациентам с ИМТ ≥25 кг/м^2 или с ИМТ <25 кг/м^2 с абдоминальным ожирением (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) назначен метформин. Всем пациентам отменен прандиальный компонент инсулинотерапии и назначены препараты сульфонилмочевины (гликлазид или глимепирид). Выбор такой непопулярной терапии обусловлен отсутствием данных о побочных эффектах иДПП4 у пациентов с хроническим панкреатитом или перенесшими острый панкреатит. В крупных исследованиях по изучению эффективности и безопасности иДПП4 такие пациенты были исключены. При необходимости усиления сахароснижающего эффекта добавлялись препараты иНЛГТ-2. Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском или ХБП препараты иНГЛТ2 были назначены одновременно с ПСМ.

В зависимости от показателей гликемии и суммарной суточной дозы инсулина принималось решение о сохранении или отмене базального компонента инсулинотерапии. Подбор терапии проводился в стационаре в течение 7-10 дней с коррекцией под контролем 9-точечного гликемического профиля (пред каждым основным приемом пищи и через 2 часа после него, в 22.00, в 3.00 и в 6.00). При недостижении индивидуальных целевых показателей углеводного обмена ПСМ отменялись и пациентам возвращали ИУКД. Метформин и препараты иНГЛТ-2 при хорошей переносимости оставляли. В результате обследования получены следующие результаты (рис. и табл. 2).

На рисунке 2 отчетливо видно, что точка разделения эффективности вмешательства соответствует значению прироста С-пептида в 2,7 раза. Для доказательства статической значимости была составлена 4-х-польная таблица (табл. 2). Значение критерия хи-квадрат= 34, 422 (p<0,001), коэффициент сопряженности Пирсона=0,642 (сильная сила связи).

Таким образом, повышение С-пептида в ходе теста с пищевой нагрузкой в 2,7 раза и более рассматривали как критерий потенциальной эффективности ПССП. Необходимо отметить, что некоторым пациентам были назначены препараты группы иДПП4 в ситуации с высоким уровнем стимулированного С-пептида (более, чем в 3 раза) и возникновении гипогликемий на фоне приема ПСМ. В двух случаях: у пациента, перенесшего острый панкреатит и после панкреатодуоденальной резекции возникло обострение панкреатита, поэтому назначаться препараты иДПП4 должны с осторожностью и учетом состояния ПЖ. Такие же условия должны быть и при назначении агонистов рецептора глюкагоно-подобного пептида- 1,

которые пациентам в нашем исследовании были не показаны в связи с нормальной, в большинстве случаев, массой тела пациентов, но, в рутинной практике, могут рассматриваться для пациентов с ожирением и ДЭП в исходе менее тяжелых вариантов ХП, чем в нашем исследовании.

Заключение: Тест с пищевой нагрузкой в общей группе пациентов с ДЭП в исходе изученных заболеваний поджелудочной железы является достоверным методом, позволяющим выделить пациентов с высокой вероятностью эффективности пероральных сахароснижающих препаратов и повышение С-пептида в ходе теста в 2,7 раза и более можно считать отрезной точкой возможности назначения препаратов группы секретагогов.

Литература:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium: 2019. pp. 36–43.
2. Qi L, Wei Q, Ni M, Liu D, Bao J, Lv Y, Xia H, Wang Q, Wang L, Su J, Sj P, Li L. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2022 May;48(3):101316. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101316. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34929379.
3. Hart PA, Andersen DK, Mather KJ, et al. Evaluation of a Mixed Meal Test for Diagnosis and Characterization of PancrEaTogEniC DiabeTes Secondary to Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis: Rationale and Methodology for the DETECT Study From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer [published correction appears in Pancreas. 2019 Jan;48(1):e9. doi: 10.1097/MPA.0000000000001215.
4. Petrov MS, Basina M. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. Eur J Endocrinol. 2021 Apr;184(4):R151-R163. doi: 10.1530/EJE-20-0974. PMID: 33460395.
5. Ciochina M., Balaban D.V., Manucu G., Jinga M. et al. The impact of pancreatic exocrine diseases on the β-cell and glucose metabolism — a review with currently available evidence. Biomolecules. 2022;12(5):618. DOI: 10.3390/biom12050618.
6. Besser RE, Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Knight BA, Hattersley AT. The impact of insulin administration during the mixed meal tolerance test. Diabet Med. 2012 Oct;29(10):1279-84. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03649.
7. Goodarzi M. O., Petrov M. S. Diabetes of the exocrine pancreas: implications for pharmacological management // Drugs. – 2023. – Vol. 83, № 12. – P. 1077-1090.

ДИАБЕТ В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЮАНСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А.

Резюме. *Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет: сейчас 351,7 миллиона человек, к 2030 году ожидается 417,3 миллиона, а к 2045 году - 486,1 миллиона. В настоящее время особое внимание уделяется диабету экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП) [1,2]. Основные причины ДЭП – хронический панкреатит (ХП) (80%) и протоковая аденокрцинома (10%) [3]. С-пептид, продуцируемый с инсулином, является точным показателем секреции инсулина и важен для оценки терапии СД. Измерение базального и стимулированного С-пептида помогает оценить функциональные резервы β-клеток [4]. Масса β-клеток у пациентов с ХП снижается на 29% от нормы, и гипергликемия возникает при массе менее 40% [5]. Снижение инсулиновой секреции при СД, связанном с ХП, коррелирует с уменьшением массы поджелудочной железы и β-клеток. При этом, базальный уровень С-пептида показывает наличие эндогенной продукции, но не оценивает секреторные возможности β-клеток, а стимулированный позволяет оценить функциональные резервы β-клеток. Мы провели оценку инсулин-секретирующей способности β-клеток путем проведения стимулирующего теста со смешанной пищей у пациентов с ДЭП с целью определения возможности назначения пероральной сахароснижающей терапии [6,7].*

Ключевые слова: *сахарный диабет, диабет экзокринной части поджелудочной железы, β-клетки, инсулинотерапия, сахароснижающая терапия, С-пептид.*