

Взаимосвязь экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы в норме и при патологии

А. Е. Евсиков, О. Н. Минушкин, И. В. Зверков, Л. В. Масловский

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются теоретические аспекты взаимодействия экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы (ПЖ), а также различные патологии, иллюстрирующие эти процессы. К освещаемым заболеваниям относятся хронический панкреатит (ХП), острый панкреатит (ОП), сахарный диабет (СД), стеатоз ПЖ и некоторые другие. Приведены данные о распространенности СД при различных патологиях ПЖ и о частоте развития экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ) при СД. Представлены факторы риска СД при панкреатической патологии. Обсуждаются механизмы патогенеза упомянутых состояний, рассматриваемые положения подкреплены экспериментальными данными. Кроме того, обсуждаются некоторые потенциальные методы терапевтического воздействия, которые могут повысить эффективность лечения при указанных состояниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экзокринная недостаточность ПЖ, сахарный диабет, хронический панкреатит, острый панкреатит, стеатоз ПЖ, рак ПЖ, факторы риска, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The interrelationship between the exocrine and endocrine functions of the pancreas in health and disease

A. E. Evsikov, O. N. Minushkin, I. V. Zverkov, L. V. Maslovsky

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

This article examines the theoretical aspects of the interaction between the exocrine and endocrine parts of the pancreas (P), as well as various pathologies illustrating these processes. The diseases covered include chronic pancreatitis (CP), acute pancreatitis (AP), diabetes mellitus (DM), pancreatic steatosis, and several others. Data on the prevalence of DM in various pancreatic pathologies and the incidence of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in DM are provided. Risk factors for DM in pancreatic pathology are presented. The mechanisms of pathogenesis of these conditions are discussed, and the presented concepts are supported by experimental data. Additionally, several potential therapeutic interventions that may improve treatment efficacy in these conditions are discussed.

KEYWORDS: exocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus, chronic pancreatitis, acute pancreatitis, pancreatic steatosis, pancreatic cancer, risk factors, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Список сокращений

ПЖ – поджелудочная железа
ХП – хронический панкреатит
ОП – острый панкреатит
СД – сахарный диабет
ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы
ПП – панкреатический полипептид
PDX-1 – инсулин-промоторный фактор
IL-6 – интерлейкин 6
GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид

PYY – пептид YY
GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1
СЖК – свободные жирные кислоты
TNF-α – фактор некроза опухоли α
НП – наследственный панкреатит
MODY8 – сахарный диабет взрослого типа у молодых 8 типа
КФ – кистозный фиброз
ПАКПЖ – протоковая аденокарцинома поджелудочной железы
HbA1c – гликированный гемоглобин

Введение

Поджелудочная железа представляет собой многофункциональную структуру, выполняющую роль главной пищеварительной железы в организме человека и в то же время обеспечивающую регуляцию углеводного обмена за счет своей эндокринной части. Традиционно было принято считать, что две данные функции существуют обособленно друг от друга, в частности вследствие определенной анатомической обособленности экзокринной и эндокринной частей органа, однако с течением времени стали появляться экспериментальные данные, позволившие усомниться в этом положении и приступить к прицельному изучению

возможных механизмов панкреатического экзо-эндокринного взаимодействия, его последствий и потенциальных методов воздействия на эти процессы. В данной статье мы рассмотрим сформировавшиеся к настоящему времени теоретические предпосылки такого взаимодействия, а также конкретные клинические ситуации, его иллюстрирующие. К нозологиям, имеющим значение в данном контексте, можно отнести различные заболевания, протекающие с поражением поджелудочной железы и обуславливающие нарушение ее внешней или внутренней секреции в качестве неотъемлемого компонента патологического

процесса. Таким образом, в первую очередь речь пойдет о различных формах панкреатита и сахарного диабета, а также о некоторых других патологиях.

Анатомия и физиология

Поджелудочная железа состоит из двух основных структурно-функциональных частей – экзокринной и эндокринной. Экзокринная часть составляет основную часть органа (более 90%) и представлена ацинарными клетками, продуцирующими пищеварительные ферменты, и эпителиальными протоковыми клетками, секретирующими бикарбонаты. Ацинарные клетки формируют ацинусы, которые организованы в 4 доли, сегментированные на более мелкие дольки, каждая из которых дренируется отдельным протоком. Дольковые протоки сливаются в долевые, которые, в свою очередь, впадают в главный панкреатический (Вирсунгов) проток, открывающийся в большой дуоденальный сосочек после слияния с общим желчным протоком. На эндокринную часть ПЖ приходится около 1–2% массы органа. Она представлена островками Лангерганса, диффузно распределенными в ткани железы и включающими клетки 5 типов – альфа, бета, дельта, РР и эпсилон, вырабатывающие глюкагон, инсулин, соматостатин, панкреатический полипептид и грелин соответственно [1].

Ранее предполагалось, что экзо-эндокринное взаимодействие происходит преимущественно в процессе эмбриогенеза, однако впоследствии было установлено, что такие процессы имеют место как при нормальном функционировании ПЖ, так и при патологии. В первую очередь было опровергнуто положение о том, что экзокринная и эндокринная части ПЖ имеют разобщенное кровоснабжение. Артериальная кровь поступает в ПЖ через ветви панкреатикодуоденальных и селезеночной артерий. Эти ветви разделяются на артериолы и капилляры, по которым кровь изначально поступает в островковые клетки, а затем через венозную сеть – к ацинарным и протоковым клеткам. За счет этого обеспечивается регуляторное действие гормонов ПЖ, в частности инсулина и глюкагона, на экзокринную часть органа [2–4]. В исследованиях на животных моделях было обнаружено, что в околоинсулярной области ацинусов, прилегающей к островковым клеткам, размер ацинарных клеток и их ядер больше, чем в телеинсулярной области, отдаленной от островков, что иллюстрирует трофический и стимулирующий эффект инсулина на экзокринную часть ПЖ [5].

Установлено, что панкреатический полипептид (ПП), вырабатываемый РР клетками островков, оказывает влияние как на экзокринную, так и на эндокринную функции ПЖ, подавляя эвакуацию содержимого желудка, аппетит, выработку пищеварительных ферментов и бикарбонатов, а также регулируя продукцию инсулина, глюкагона и соматостатина [6]. Кроме того, соматостатин, который продуцируется островковыми дельта клетками, обладает ингибирующим эффектом на продукцию инсулина и глюкагона, а также холецистокинина, гастрина и секретина, оказывая подавляющее воздействие на секрецию пищеварительных ферментов и бикарбонатов в ПЖ и желудочного

сока [7]. Одним из подтверждений влияния экзокринной составляющей ПЖ на эндокринную можно рассматривать недавнее исследование, показавшее негативное воздействие избыточной секреции панкреатической эластазы на жизнеспособность β -клеток у больных СД 2 типа [8].

Кроме того, исследования на животных моделях и *in vitro* показали, что как ацинарные, так и протоковые клетки ПЖ могут трансформироваться в островковые β -клетки при определенных условиях [6]. Примером трансдифференцировки клеток ПЖ у человека может служить ацинарно-протоковая метаплазия, при которой происходит трансформация ацинарных клеток ПЖ в протоковые эпителиоциты [6].

Сахарный диабет и хронический панкреатит

Сахарный диабет является поздним осложнением хронического панкреатита: он встречается у 24–50% больных ХП с длительностью заболевания более 10 лет и у 52–87% пациентов спустя 25 лет от постановки диагноза ХП по данным разных исследований [9, 10]. Тем не менее некоторые работы демонстрируют высокую частоту развития СД – 30–60% – уже в первые 5 лет течения ХП [11, 12]. Было выявлено, что к общим факторам риска развития СД при ХП относятся дислипидемия и избыточная масса тела, тогда как специфичными факторами в этой ситуации являются возраст больного при постановке диагноза ХП, кальцификация ПЖ, резекция железы и ее экзокринная недостаточность [12].

Основным механизмом развития СД при ХП считается воспалительный процесс, а также существенное значение имеет генетическая предрасположенность к СД [12]. Было установлено, что в основе воспалительного процесса в данной ситуации лежит повышение количества циркулирующих Т-хелперов 1-го типа и снижение количества Т-хелперов 17-го типа, что обуславливает повышение уровня интерферона- γ в паренхиме ПЖ, являющегося ключевым цитокином, запускающим патогенетический каскад [13, 14]. Следствиями воспаления паренхимы ПЖ являются оксидативный стресс, повреждение эндоплазматического ретикулума и гипоксия, что вкупе с токсическим действием глюкозы в результате гипергликемии приводит к нарушению дифференцировки β -клеток с трансформацией их в клетки-предшественники, что коренным образом изменяет их функциональную активность [15]. Все это приводит к снижению продукции инсулина и инсулин-промоторного фактора (PDX-1), способствующего поддержанию нормальной функциональной активности β -клеток и предотвращению их апоптоза [16].

Ряд авторов также обсуждают роль нарушения ингибирования секреции глюкагона у больных СД при ХП как одного из факторов прогрессирования заболевания [17, 18].

Еще один потенциальный патогенетический фактор СД при ХП – снижение секреции инкретинов при пероральном питании, что может усугублять дефицит выработки инсулина [19]. Другим гормоном, который может иметь значение в патогенезе СД при ХП, является панкреатический полипептид, постпрандиальное снижение которого было обнаружено в условиях ХП [20]. ПП регулирует

экспрессию инсулиновых рецепторов в печени, в связи с чем при его дефиците может развиваться печеночная инсулинорезистентность с нарушением углеводного обмена [21]. Была показана регрессия этих изменений при внутривенном введении ПП, что может быть отправной точкой для разработки новых методов лечения СД при ХП [22]. Кроме того, данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что при ХП и рецидивирующем ОП может повышаться риск развития аутоиммунных процессов в отношении β -клеток ПЖ по типу СД 1 типа вследствие изменения их антигенной структуры, однако ряд других аналогичных работ не подтвердили эти результаты [23].

Сахарный диабет и острый панкреатит

По данным некоторых исследований, острый панкреатит является наиболее частым заболеванием ПЖ, при котором развивается СД [24]. Распространенность СД спустя 1 год после первого эпизода ОП составляет 7–15% и возрастает до 20–50% через 5 лет после дебюта заболевания [25, 26]. Также была выявлена обоюдная взаимосвязь между этими нозологиями: ОП часто встречается у больных СД, при этом фактором риска служит наличие гипергликемических кризов, в том числе эпизоды кетоацидоза и гиперосмолярной гипергликемии; в то же время у пациентов с ОП повышен риск развития СД [27]. К значимым факторам риска СД после ОП относят некроз паренхимы ПЖ, алкогольную этиологию ОП, ожирение, хроническую болезнь почек и уровень глюкозы крови при поступлении [28, 29]. В недавнем времени в отдельных исследованиях была установлена роль экзокринной недостаточности ПЖ как еще одного существенного фактора риска СД после ОП [30], а также была обнаружена протективная роль статинов в этом отношении, что предположительно объясняется их противовоспалительным эффектом [31].

Основными механизмами развития СД при ОП считаются потеря β -клеток вследствие некроза ПЖ при тяжелом ОП, а также иммуноклеточное воспаление и инсулинорезистентность [28, 32]. При ОП было отмечено повышение уровней воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (IL-6), которому отводится главная роль в данном патологическом процессе. Воздействие IL-6 обуславливает нарушение функционирования печеночных инсулиновых рецепторов, что повышает инсулинорезистентность гепатоцитов, способствуя развитию СД [33]. Также было установлено, что накопление жира в ПЖ, встречаемое при ОП, может непосредственно снижать функцию β -клеток [34]. В то же время кишечная микробиота также затрагивается патологическим процессом при ОП, формируя малоинтенсивную воспалительную реакцию, что, в свою очередь, может способствовать развитию СД за счет повышения риска развития аутоиммунных процессов, а также изменения уровней глюкозозависимого инсулинотропного пептида (GIP), пептида YY (PYY) и грелина [35–37]. Повышение грелина ассоциировано с накоплением жира в ПЖ после ОП [38]; у больных СД после ОП наблюдается снижение PYY, который секретируется в кишечнике сопряженно с инкретином GLP-1 (глюкагоноподобным пептидом-1) и предположительно потенцирует секрецию инсулина [39, 40].

Экзокринная недостаточность ПЖ при сахарном диабете

Экзокринная недостаточность ПЖ встречается у 26–57% больных СД 1 типа и у 20–36% больных СД 2 типа. ЭНПЖ при СД, как правило, умеренно выраженная и не проявляется стеатореей [41]. В одном из исследований у 66% больных с СД 1 типа было обнаружено снижение стимулированной секреции трипсина, у 44% – амилазы, а также значительное снижение продукции бикарбонатов, при этом степень снижения коррелировала с длительностью течения СД [42]. В другой работе у пациентов с СД 2 типа наблюдалась гиперглюкагонемия, которая опосредовала подавление выработки амилазы, липазы и трипсина [43].

К возможным механизмам развития ЭНПЖ при СД относят иммуноклеточное воспаление, эктопическое отложение жировой ткани, фиброз ПЖ (в частности, за счет диабетической микроангиопатии), автономную нейропатию и утрату трофического эффекта инсулина на ацинарную ткань [44, 45]. По данным исследования, посвященного изучению гистологической картины ПЖ при СД, как при 1, так и при 2 типах заболевания обнаруживались фиброз ПЖ и ангиопатия, однако при СД 1 типа преобладал перипроточковый и периваскулярный фиброз, а при СД 2 типа – внутридоловой и фиброз паренхимы. Также при СД 1 типа чаще имела место атрофия ацинарной ткани и наблюдалось меньшее количество внутридоловых адипоцитов, тогда как при СД 2 типа чаще выявлялась ацинарно-протоковая метаплазия и большее число Т-лимфоцитов [46]. Результаты исследования, продемонстрировавшего уменьшение размера ПЖ при СД 1 типа, можно рассматривать как свидетельство значения инсулина для роста органа [47]. Недавно также было показано, что вследствие гиперинсулинемии при СД 2 типа наблюдается избыточная продукция пищеварительных ферментов и локальное воспаление ацинарной ткани ПЖ [48].

Стеатоз поджелудочной железы

Повышенное накопление висцерального жира в ПЖ и других органах обусловлено избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/м²) и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) [49]. Само по себе ожирение является фактором риска СД, повышая вероятность его развития в 7 раз [50]. Стеатоз ПЖ обуславливает развитие экзокринной недостаточности, а также инсулинорезистентности и снижение продукции инсулина [51, 52]. По некоторым данным, около 30% пациентов со стеатозом ПЖ демонстрируют нарушение эндокринной функции и не менее 35% – экзокринной [53–55]. В частности, была показана взаимосвязь между накоплением жира в теле и хвосте ПЖ с инсулинорезистентностью [56]. Тем не менее данные различных исследований противоречивы, в связи с чем предполагается роль генетической составляющей и степени жировой инфильтрации ПЖ в нарушении эндокринной функции [1].

В отношении патогенеза СД при стеатозе ПЖ была сформулирована гипотеза, согласно которой перекисное окисление липидов вследствие повышения уровня свободных жирных кислот (СЖК) ведет к гиперпродукции

воспалительных цитокинов, в частности IL-6, оказывающего повреждающее воздействие на β -клетки [57]. В исследованиях на животных моделях была отмечена активация провоспалительного статуса адипоцитов ПЖ вследствие накопления СЖК при стеатозе органа с гиперпродукцией интерлейкина 1 β и фактора некроза опухоли α (TNF- α), что в итоге приводит к апоптозу β -клеток [58–60].

Наследственный панкреатит

Наследственный панкреатит (НП) обусловлен мутациями в ряде генов и проявляется в виде ХП с ранним дебютом, обычно в первые 20 лет жизни [61]. Наиболее частая причина – мутации в гене сериновой протеазы 1 (PRSS 1) – составляет 68–80% случаев НП [62, 63]. К другим генам, мутации в которых приводят к НП, можно отнести ген панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), ген химотрипсина С (CTRCT), ген липазы карбоксильного эфира (CEL) и ген трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) [61, 64]. Вторичный СД при НП имеет место у 20–80% больных [65, 66].

Описаны патологические процессы для отдельных типов мутаций, вызывающих НП. Так, мутации в гене PRSS 1 обуславливают преждевременное расщепление трипсиногена до трипсина с аутолизом ацинарных клеток [67]. Мутации в гене SPINK1 приводят к разрушению ацинарных клеток, фиброзу ПЖ и сгущению панкреатического секрета [68]. Возможные патогенетические механизмы развития СД при НП, показанные на животных моделях, включают иммуноклеточную инфильтрацию и острое повреждение экзокринной части ПЖ и ее фиброз на более поздних стадиях заболевания [69]. Также описаны случаи развития экзокринной недостаточности ПЖ у семьи с наследственным СД за счет мутации в гене CEL. Такие мутации обуславливают так называемый сахарный диабет взрослого типа у молодых 8 типа (MODY 8). В этом случае наблюдаются значительное снижение секреции бикарбонатов на ранних этапах развития патологии, поражение ацинарной и островковой тканей и жировая инфильтрация ПЖ на поздних стадиях заболевания [70].

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

Кистозный фиброз (КФ) – наиболее частая врожденная причина экзокринной недостаточности ПЖ, которая отмечается у 90% больных с данной патологией. Заболевание обуславливает развитие ацинарной атрофии, фиброза паренхимы и протоковой обструкции ПЖ [71]. Поражение эндокринной функции при КФ происходит постепенно, его частота возрастает от 2% в детском возрасте до 40–50% у взрослых [72]. Так же, как и при ХП, немалое значение в данном случае придается наследственности – наличие СД у ближайших родственников является значимым фактором риска заболевания [73]. Экзо-эндокринные взаимоотношения при КФ изучены слабо. Предполагается, что островковые клетки поражаются вторично за счет фиброза ацинарной ткани ПЖ [74]. На основании исследований на животных моделях была выдвинута гипотеза о том, что хроническое повреждение ПЖ за счет оксидативного стресса и снижения антиоксидантной активности приводит

к нарушению продукции инсулина островковым аппаратом [75]. Эти данные согласуются с исследованиями у человека – было показано, что провоспалительная среда при КФ обуславливает гибель β -клеток за счет повышения уровня интерлейкина 1 β [76, 77]. Кроме того, у больных СД при КФ было обнаружено замещение ацинарной ткани жировой, что с течением времени приводит к изменению архитектоники островковых клеток, снижению их количества и функции [78, 79].

Аденокарцинома поджелудочной железы

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАКПЖ) – наиболее распространенная онкологическая патология ПЖ; 5-летняя выживаемость при данном заболевании не превышает 10% [80]. ПАКПЖ ассоциирована с нарушением как экзокринной, так и эндокринной функций ПЖ. ЭНПЖ имеет место у 46–100% больных с резектабельным раком ПЖ и у около 75% с нерезектабельным [45]. Было установлено, что у 85% больных ПАКПЖ имеется повышение уровня глюкозы крови натощак (у 38% – умеренное, у 47% – соответствующее СД) [81]. Более высокая частота СД наблюдается у пациентов с более высоким ИМТ и отягощенным наследственным анамнезом в отношении СД [81].

Долгое время считалось, что основным фактором патогенеза СД при ПАКПЖ является механическое повреждение паренхимы ПЖ и ее вытеснение опухолевыми массами, однако в последнее время большее значение отводится сложным паранеопластическим процессам [82]. Одним из аргументов против первоначальной теории служит регрессия СД, возникшего при ПАКПЖ, после удаления опухоли [83, 84]. При данной патологии наблюдается уменьшение количества как α -, так и β -клеток островков [85]. Обсуждается роль локального и системного воспаления, вызванного опухолевым процессом, в нарушении функции β -клеток и генетических изменений, приводящих к дефектам их развития [85, 86]. Аналогично ХП при ПАКПЖ отмечается нарушение дифференцировки β -клеток с утратой их функции вследствие воспалительного процесса, что предшествует развитию гипергликемии [87]. Роль воспаления подтверждается повышением уровня воспалительных маркеров у больных с СД и ПАКПЖ по сравнению с пациентами без СД и снижением маркеров после удаления опухоли [88]. Кроме того, существует гипотеза о том, что внеклеточные везикулы, циркулирующие в портальном и периферическом венозном русле у больных ПАКПЖ, содержат адреномедуллин и СА 19–9, которые при проникновении в β -клетки вызывают их дисфункцию и гибель [89].

Оперативные вмешательства на ПЖ

Оперативные вмешательства на ПЖ могут приводить к формированию как экзокринной, так и эндокринной недостаточности органа. Характер и степень выраженности этих изменений преимущественно определяются типом операции и ее объемом [13]. Так, СД у пациентов после дистальной панкреатэктомии был зафиксирован только в 9% случаев и в 7,5% в отсутствие признаков

панкреатита [90]. В метаанализе была показана более высокая частота развития СД после панкреатодуоденэктомии по сравнению с дуоденосохраняющей резекцией головки ПЖ (15 против 6%), а также экзокринной недостаточности ПЖ, что, вероятно, обусловлено нарушением продукции таких пищеварительных гормонов, как гастрин, секретин, холецистокинин и инсулин вследствие удаления двенадцатиперстной кишки [91]. Было установлено, что удаление более 51,2% объема ПЖ и части органа длиной более 12 см является фактором риска нарушения толерантности к глюкозе и развития СД впоследствии [92, 93]. В отношении частичной панкреатэктомии при ХП было выявлено, что факторами риска СД выступают уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) перед операцией, а также ожирение [94]. По данным другого аналогичного исследования, после частичной панкреатэктомии при ХП и доброкачественных опухолях ПЖ имели место повышение глюкозы крови, снижение инсулина и С-пептида, однако эти изменения частично нивелировались после 3 лет наблюдения [95]. Как ни парадоксально, некоторые исследования продемонстрировали положительный эффект панкреатодуоденэктомии при раке ПЖ на гликемический профиль и инсулинорезистентность, в особенности при СД, возникшем на фоне рака ПЖ. Предполагается, что это связано с устранением паранеопластического эффекта рака ПЖ на углеводный обмен [96].

Возможности терапии

На настоящий момент отсутствуют как таковые общепринятые рекомендации по лечению как вторичного сахарного диабета при патологии ПЖ, так и вторичной ЭНПЖ при СД. Тем не менее работы в этом направлении ведутся, и уже можно привести результаты некоторых исследований, посвященных этим проблемам. В частности, соматостатин и его аналоги, подавляющие панкреатическую секрецию, активно используются в лечении ОП и обострений ХП, несмотря на отсутствие убедительных доказательств их эффективности [97–100]. Несмотря на роль соматостатина в углеводном обмене и снижении его продукции при СД 2 типа [101], в контексте СД данный гормон нашел только ограниченное применение, в частности, в лечении гиперинсулинемических форм ожирения, диабетической ретинопатии и макулярного отека [102, 103]. Это обусловлено неспецифичностью его действия, невыраженным эффектом на уровень гликемии и наличием побочных эффектов [104]. Новым перспективным вариантом лечения СД при ХП может быть применение панкреатического полипептида, показавшего позитивное влияние на состояние углеводного обмена при ХП [22]. Некоторые исследования продемонстрировали улучшение контроля гликемии при применении заместительной ферментной терапии при постпанкреатическом СД, что связывают с восстановлением продукции кишечных инкретинных гормонов, нарушенной при ХП [105]. Основным методом лечения СД при ХП является инсулинотерапия. Тем не менее, по данным ретроспективных исследований, данный метод лечения не обеспечивает преимуществ ни в отношении контроля гликемии, ни уровня смертности при постпанкреатическом СД [24, 106]. Более

выигрышным вариантом в данной ситуации является метформин, значительно снижая уровень смертности, что предположительно достигается за счет снижения риска развития аденокарциномы ПЖ у данной категории больных [107]. Метформин показал хорошие результаты и в отечественном исследовании, где он назначался как в монотерапии, так и в сочетании с препаратами инсулина. Наблюдались улучшение контроля гликемии, снижение частоты рецидивов ХП и развития почечной дисфункции [108]. К недостаткам данного препарата можно отнести наличие побочных эффектов, включающих тошноту, диарею, абдоминальную боль и снижение аппетита, затрудняющих его применение у больных ХП [109]. Другими новыми методами лечения СД выступают аналоги инкретина GLP-1 и глифлозины (ингибиторы SGLT-2), подавляющие реабсорбцию глюкозы в почках. Эти препараты показали ряд позитивных эффектов при СД 2 типа, в том числе снижение массы тела, снижение инсулинорезистентности и уменьшение частоты негативных последствий СД со стороны сердечно-сосудистой системы и почек [110]. Препятствием к применению аналогов GLP-1 при постпанкреатическом СД, однако, является заявленный риск развития панкреатита как такового и предполагаемое повышение риска развития рака ПЖ при их приеме [111]. Аналогична ситуация с ингибиторами SGLT-2 – было обнаружено повышение риска диабетического кетоацидоза при инсулинодефицитных состояниях как их побочного эффекта [112]. В связи с этим большинство исследований, изучающих эффекты применения препаратов этих классов, исключают больных постпанкреатическим СД, что препятствует появлению аргументов за или против их использования в данной ситуации [112].

Обсуждение

Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи экзокринной и эндокринной функций ПЖ как в физиологических условиях, так и при рассматриваемых патологиях. Нарушения углеводного обмена, в том числе СД, ассоциированы со всеми обсуждаемыми патологиями ПЖ – хроническим и острым формами панкреатита, панкреатическим стеатозом, раком ПЖ и другими. В то же время показано, что и СД, в свою очередь, обуславливает нарушение экзокринной функции ПЖ, что иллюстрирует обоюдное взаимовлияние двух функциональных частей органа. Перспективными методами лечения при сочетании экзокринной и эндокринной дисфункций ПЖ являются панкреатический полипептид, заместительная ферментная терапия и пероральные гипогликемические средства, в частности метформин. Такие новые классы препаратов, как аналоги инкретина GLP-1 и глифлозины, показавшие эффективность при СД 2 типа, требуют тщательного изучения при постпанкреатическом СД. В целом в данной тематике остается немалое количество пробелов, как в отношении понимания механизмов развития вторичной эндо- и экзокринной дисфункции при патологии ПЖ и СД, так и в области терапевтического и профилактического воздействия на эти состояния. Все это создает обширное пространство для дальнейшей научно-исследовательской работы в обозначенных направлениях.

Заклучение

Поджелудочная железа – многоструктурный, многофункциональный орган. Основные функции ПЖ – эндокринная и эндокринная – тесно взаимосвязаны. Эта взаимосвязь определена структурой, а структура обладает способностью перестраиваться в зависимости от функциональных потребностей организма для обеспечения гомеостаза как в условиях нормы, так и патологии. Настоящий период времени требует пересмотреть наше отношение к пониманию, диагностике и лечению формируемых патологий. Чем раньше совершится этот переход, тем меньше будет издержек.

Список литературы / References

- Villaca CBP, Mastracci TL. Pancreatic Crosstalk in the Disease Setting: Understanding the Impact of Exocrine Disease on Endocrine Function. *Compr Physiol*. 2024; 14 (2): 5371–5387. Published 2024 Mar 29. <https://doi.org/10.1002/cphy.c230008>
- Murakami T, Fujita T. Microcirculation of the rat pancreas, with special reference to the insulo-acinar portal and insulo-venous drainage systems: a further scanning electron microscope study of corrosion casts. *Arch Histol Cytol*. 1992; 55 (5): 453–476. <https://doi.org/10.1016/j.aohc.55.453>
- Murakami T, Hitomi S, et al. Pancreatic insulo-acinar portal systems in humans, rats, and some other mammals: scanning electron microscopy of vascular casts. *Microsc Res Tech*. 1997; 37 (5–6): 478–488. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19970601\)37:5/6<478::AID-JEMT10>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<478::AID-JEMT10>3.0.CO;2-N)
- Four PM, Standop J, Batra SK. Are islet cells the gatekeepers of the pancreas? *Pancreatology*. 2002; 2 (5): 440–448. <https://doi.org/10.1159/000064718>
- Aughsteeen AA, Kataoka K. Morphometric studies on the juxta-insular and tele-insular acinar cells of the pancreas in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Electron Microscop* (Tokyo). 1993; 42 (2): 79–87.
- Hu C., Chen Y., Yin X, et al. Pancreatic endocrine and exocrine signaling and crosstalk in physiological and pathological status. *Sig Transduct Target Ther*. 2025; 10: 39. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02098-3>
- Schubert ML, Rehfeld JF. Gastric Peptides-Gastrin and Somatostatin. *Compr Physiol*. 2019; 10 (1): 197–228. Published 2019 Dec 18. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180035>
- Basilie G, Veteere A, Hu J, et al. Excess pancreatic elastase alters acinar- β cell communication by impairing the mechano-signaling and the PAR2 pathways. *Cell Metab*. 2023; 35 (7): 1242–1260.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.05.007>
- Maika D, Hammel P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000; 119 (5): 1324–1332. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.19286>
- Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011; 40 (2): 206–212. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e318200320e>
- Zhu X, Liu D, Wei Q, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2019; 48 (7): 868–875. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001359>
- Olesen S.S., Poulsen J.L. et al. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases. *United Eur. Gastroenterol. J*. 2020; 8: 453–461. <https://doi.org/10.1177/2050640620901973>
- Ciochina M, Balaban D.V. et al. The Impact of Pancreatic Exocrine Diseases on the β -Cell and Glucose Metabolism – A Review with Currently Available Evidence. *Biomolecules*. 2022; 12: 618. <https://doi.org/10.3390/biom12050618>
- Talukdar R., Sasikala E. et al. T-Helper Cell-Mediated Islet Inflammation Contributes to β -Cell Dysfunction in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45: 434–442. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000479>
- Sun J, Ni Q, et al. β -Cell Dedifferentiation in Patients With T2D With Adequate Glucose Control and Nondiabetic Chronic Pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (1): 83–94. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00968>
- Hart PA, Bellin MD, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1 (3): 226–237. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)
- Kharoud HK, Mettler T, et al. Type 1 diabetes mellitus in patients with recurrent acute and chronic pancreatitis: A case series. *Pancreatology*. 2021; 21 (1): 95–97. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.12.006>
- Mumme L, Breuer TGK, 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): 1314–1322. <https://doi.org/10.2337/dc17-0792>
- Knop FK, Vilsbøll T, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. 2007; 56 (8): 1951–1959. <https://doi.org/10.2337/db07-0100>
- Nagpal SJS, Bamlet WR, et al. Comparison of Fasting Human Pancreatic Polypeptide Levels Among Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Chronic Pancreatitis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2018; 47 (6): 738–741. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001077>
- Seymour NE, Volper AR, et al. Alterations in hepatocyte insulin binding in chronic pancreatitis: effects of pancreatic polypeptide. *Am J Surg*. 1995; 169 (1): 105–110. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80117-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80117-2)
- Brunicaudi FC, Chaiken RL, Ryan AS, et al. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (10): 3566–3572. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855802>
- Yadav D, Whitcomb DC, et al. North American Pancreatitis Studies Consortium. Autoimmunity May Explain Diabetes in a Subset of Patients With Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21 (1): 226–228.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.011>
- Woodmansey C, McGovern AP, et al. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017; 40 (11): 1486–1493. <https://doi.org/10.2337/dc17-0542>
- Zhi M, Zhu X, et al. Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019; 10: 637. Published 2019 May 31. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00637>

- Bharmal SH, Cho J, et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up. *J Gastroenterol*. 2020; 55 (8): 775–788. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01682-y>
- Lee YK, Huang MY, Hsu CY, Su YC. Bidirectional Relationship Between Diabetes and Acute Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (2): e2448. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002448>
- Das SL, Singh PP, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014; 63 (5): 818–831. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305062>
- Zahariev OJ, Bunduc S, et al. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 10: 1257222. Published 2024 Jan 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1257222>
- Cho J, Scragg R, et al. Exocrine Pancreatic Dysfunction Increases the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: Results of a Nationwide Cohort Study. *Clin Transl Sci*. 2021; 14 (1): 170–178. <https://doi.org/10.1111/cts.12837>
- Laakso M, Fernandes Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1239335. Published 2023 Sep 19. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239335>
- Tu J, Yang Y, Zhang J, et al. Effect of the disease severity on the risk of developing new-onset diabetes after acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (22): e10713. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010713>
- Petrov MS. Panorama of mediators in postpancreatitis diabetes mellitus. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020; 36 (5): 443–451. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000654>
- Pichardo-Lowden A, Goodarzi MO, et al. Risk and factors determining diabetes after mild, nonnecrotizing acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2024; 40 (5): 396–403. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001055>
- Zhang C, Li G, et al. The Interaction of Microbiome and Pancreas in Acute Pancreatitis. *Biomolecules*. 2023; 14 (1): 59. Published 2023 Dec 31. <https://doi.org/10.3390/biom14010059>
- Rosendo-Silva D, Viana S, et al. Are gut dysbiosis, barrier disruption, and endotoxemia related to adipose tissue dysfunction in metabolic disorders? Overview of the mechanisms involved. *Intern Emerg Med*. 2023; 18 (5): 1287–1302. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03262-3>
- Kimiya W, Bharmal SH, Ko J, Petrov MS. Identifying endotypes of individuals after an attack of pancreatitis based on unsupervised machine learning of multiplex cytokine profiles. *Transl Res*. 2023; 251: 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.07.001>
- Al-Ani Z, Ko J, Petrov MS. Intra-pancreatic fat deposition across the pancreatitis spectrum and the influence of gut hormones. *Dig Liver Dis*. 2023; 55 (8): 1081–1090. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.02.013>
- Ly Y, Lu X, Liu G, et al. Differential Diagnosis of Post Pancreatitis Diabetes Mellitus Based on Pancreatic and Gut Hormone Characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109 (8): 2003–2011. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae080>
- Chen W, Binbin G, et al. Evolution of peptide YY analogs for the management of type 2 diabetes and obesity. *Bioorg Chem*. 2023; 140: 106808. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106808>
- Larger E, Philippe MF, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29 (8): 1047–1054. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03597.x>
- Frier BM, Saunders JH, Wormsley JG, Bouchier IA. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut*. 1976; 17 (9): 685–691. <https://doi.org/10.1136/gut.17.9.685>
- Ferrer R, Medrano J, et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int J Pancreatol*. 2000; 28 (1): 67–75. <https://doi.org/10.1385/IJPG.28:1:67>
- Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020; 20 (6): 18. Published 2020 Apr 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01304-0>
- Kunovský L, Diž P, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5779. Published 2021 Dec 10. <https://doi.org/10.3390/jcm10245779>
- Wright JJ, Eskoras A, et al. Exocrine Pancreas in Type 1 and Type 2 Diabetes: Different Patterns of Fibrosis, Metaplasia, Angiopathy, and Adiposity. *Diabetes*. 2024; 73 (7): 1140–1152. <https://doi.org/10.2337/db23-0009>
- Yaghiashi S. Diabetes and pancreas size, does it matter? *J Diabetes Investig*. 2017; 8 (4): 413–415. <https://doi.org/10.1111/jdi.12590>
- Zhang AMY, Xia YH, et al. Hyperinsulinemia acts via acinar insulin receptors to initiate pancreatic cancer by increasing digestive enzyme production and inflammation. *Cell Metab*. 2023; 35 (12): 2119–2135.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.003>
- Pierńkowska J, Brzeska B, et al. MRI assessment of ectopic fat accumulation in pancreas, liver and skeletal muscle in patients with obesity, overweight and normal BMI in correlation with the presence of central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12: 623–636. Published 2019 May 3. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S194690>
- Abdullah A, Peeters A, et al. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 89 (3): 309–319. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.04.012>
- Lu T, Wang Y, et al. Pancreatic fat content is associated with β -cell function and insulin resistance in Chinese type 2 diabetes subjects. *Endocr J*. 2019; 66 (3): 265–270. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0436>
- Alfinmakas E, Guler B, et al. Determinants of Pancreatic Steatosis: A Retrospective Observational Study. *Middle East J Dig Dis*. 2021; 13 (4): 343–349. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2021.245>
- Wang X, Misawa R, et al. Regional differences in islet distribution in the human pancreas – preferential beta-cell loss in the head region in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e67454. Published 2013 Jun 24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067454>
- Miyake H, Sakagami J, et al. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0209448. Published 2018 Dec 20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209448>
- Tahtaci M, Algin O, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29 (5): 588–594. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17696>
- Skudder-Hill L, Sequeira IR, et al. Fat Distribution Within the Pancreas According to Diabetes Status and Insulin Traits. *Diabetes*. 2022; 71 (6): 1182–1192. <https://doi.org/10.2337/db21-0976>
- LJ de O Andrade, GC M de Oliveira, et al. Is Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease a Mechanism of Beta-cells Dedifferentiation to Trigger Type 2 Diabetes Mellitus? 27 July 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-753823/v1>
- Muthur A, Marine M, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*. 2007; 9 (4): 312–318. <https://doi.org/10.1080/13651820701504157>
- Gerst F, Wagner R, et al. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol Metab*. 2019; 25: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.05.001>
- Wagner R, Eckstein SS, et al. Metabolic implications of pancreatic fat accumulation. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 (1): 43–54. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00573-3>
- Panchoo AV, VanNess GH, et al. Hereditary pancreatitis: An updated review in pediatrics. *World J Clin Pediatr*. 2022; 11 (1): 27–37. Published 2022 Jan 9. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v11.i1.27>
- Rebours V, Boultron-Ruault MC, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009; 58 (1): 97–103. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.149179>

63. Howes N, Lerch MM, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2 (3): 252–261. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00013-8)
64. El Jellas K, Dušáková P, et al. Two New Mutations in the CEL Gene Causing Diabetes and Hereditary Pancreatitis: How to Correctly Identify MODY8 Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (4): e1455–e1466. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab864>
65. Ramalho GX, Dytz MG, Diabets of the Exocrine Pancreas Related to Hereditary Pancreatitis, an Update. *Curr Diab Rep*. 2020; 20 (6): 16. Published 2020 Mar 28. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01299-8>
66. Dytz MG, Marcelino PA, et al. Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9: 4. Published 2017 Jan 13. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0203-7>
67. Whitcomb DC, Gorry MC, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996; 14 (2): 141–145. <https://doi.org/10.1038/ng1096-141>
68. Felicelli C, Pezrouh MK. Histopathology of SPINK-1 Hereditary Pancreatitis. *Int J Surg Pathol*. 2021; 29 (5): 529–533. <https://doi.org/10.1177/1066896920980086>
69. Archer H, Jura N, et al. A mouse model of hereditary pancreatitis generated by transgenic expression of R122H trypsinogen. *Gastroenterology*. 2006; 131 (6): 1844–1855. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.09.049>
70. Raeder H, Johansson S, Holm PI, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. 2006; 38 (1): 54–62. <https://doi.org/10.1038/ng1708>
71. Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1989; 82 (Suppl 16): 2–10.
72. Moran A, Dunitz J, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009; 32 (9): 1626–1631. <https://doi.org/10.2337/dc09-0586>
73. Blackman SM, Hsu S, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2009; 52 (9): 1858–1865. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1436-2>
74. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013; 12 (4): 318–331. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.008>
75. O'Malley Y, Coleman MC, et al. Oxidative stress and impaired insulin secretion in cystic fibrosis pig pancreas. *Adv Redox Res*. 2022; 5: 100040. <https://doi.org/10.1016/j.ares.2022.100040>
76. Hasan S, Soltman S, et al. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021; 27: 100287. Published 2021 Dec 10. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100287>
77. Hull RL, Gibson RL, et al. Islet Interleukin-1 β Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to β -Cell Failure. *Diabetes Care*. 2018; 41 (4): 823–830. <https://doi.org/10.2337/dc17-1387>
78. Löhre M, Goerchen P, et al. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989; 414 (2): 179–185. <https://doi.org/10.1007/BF00718598>
79. Bogdan M, Blackman SM, et al. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 17231. Published 2017 Dec 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17404-z>
80. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (1): 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
81. Pannala R, Leinss JB, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008; 134 (4): 981–987. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039>
82. Sah RP, Nagpal SJ, et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10 (7): 423–433. <https://doi.org/10.1038/ngastro.2013.49>
83. Chari ST, Andersen DK. Metabolic Surveillance for Those at High Risk for Developing Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2021; 161 (5): 1379–1380. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.006>
84. Salvatore T, Marfella R, et al. Pancreatic cancer and diabetes: A two-way relationship in the perspective of diabetologist. *Int J Surg*. 2015; 21 Suppl 1: S72–S77. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.06.063>
85. Nagpal SJS, Kandlakunta H, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a unique endocrinopathy distinct from type 2 diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2020; 20 (5): 929–935. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.010>
86. Nunemaker CS. Considerations for Defining Cytokine Dose, Duration, and Milieu That Are Appropriate for Modeling Chronic Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 2846570. <https://doi.org/10.1155/2016/2846570>
87. Wang Y, Ni Q, Sun J, et al. Paraneoplastic β Cell Dedifferentiation in Nondiabetic Patients with Pancreatic Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (4): dgz224. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgzz224>
88. Gao W, Zhou Y, Li Q, et al. Analysis of global gene expression profiles suggests a role of acute inflammation in type 3C diabetes mellitus caused by pancreatic ductal adenocarcinoma. *Diabetologia*. 2015; 58 (4): 835–844. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3481-8>
89. Javeed N, Sagar G, et al. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause Paraneoplastic β -cell Dysfunction. *Clin Cancer Res*. 2015; 21 (7): 1722–1733. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2022>
90. King J, Kazanjian K, et al. Distal pancreatectomy: incidence of postoperative diabetes. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12 (9): 1548–1553. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0560-5>
91. Beger HG, Mayer B, Poch B. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors – Results of a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2020; 22 (6): 809–820. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.12.016>
92. Singh AN, Pal S, et al. Diabetes after pancreaticoduodenectomy: can we predict it? *J Surg Res*. 2018; 227: 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.010>
93. Shibata S, Sato T, et al. Outcomes and indications of segmental pancreatectomy. Comparison with distal pancreatectomy. *Dig Surg*. 2004; 21 (1): 48–53. <https://doi.org/10.1159/00075826>
94. Schrader H, Menge BA, et al. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia*. 2010; 53 (6): 1062–1069. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1705-0>
95. Menge BA, Breuer TG, et al. Long-term recovery of β -cell function after partial pancreatectomy in humans. *Metabolism*. 2012; 61 (5): 620–624. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.019>
96. Sohn SY, Lee EK, et al. Favorable glycemic response after pancreaticoduodenectomy in both patients with pancreatic cancer and patients with non-pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (18): e0590. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010590>
97. Moggia E, Kafi R, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4 (4): CD011384. Published 2017 Apr 21. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011384.pub2>
98. IAP/APA/EPC/IPC/JPS Working Group. Electronic address: info@internationalpancreatology.org; IAP/APA/EPC/IPC/JPS Working Group. International Association of Pancreatology Revised Guidelines on Acute Pancreatitis 2025; Supported and Endorsed by the American Pancreatic Association, European Pancreatic Club, Indian Pancreas Club, and Japan Pancreas Society. *Pancreatology*. 2025; 25 (6): 770–814. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.04.020>
99. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (2): 99–156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-99-156>
100. Затевахин И.И., Ревিশвили А.Ш. и др. Острый панкреатит. Клинические рекомендации МЗ РФ 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/903_1
101. Zatevakhin I.I., Revishvili A. Sh. et al. Acute pancreatitis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/903_1
102. Kohegala L, Miranda C, et al. Somatostatin Containing 6-Cell Number Is Reduced in Type-2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (4): 3449. Published 2023 Feb 9. <https://doi.org/10.3390/ijms24043449>
103. Boehm BO. The therapeutic potential of somatostatin receptor ligands in the treatment of obesity and diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003; 12 (9): 1501–1509. <https://doi.org/10.1517/13543784.12.9.1501>
104. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escalá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (5): 1682. Published 2020 Feb 29. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>
105. Davies RR, Turner SJ, et al. Somatostatin analogues in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1989; 6 (2): 103–111. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1989.tb02096.x>
106. Rickels MR, Bellin M, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002>
107. Cho J, Scragg R, et al. Antidiabetic Medications and Mortality Risk in Individuals With Pancreatic Cancer-Related Diabetes and Postpancreatitis Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019; 42 (9): 1675–1683. <https://doi.org/10.2337/dc19-0145>
108. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. 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; 106 (1): 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.007>
109. Багрий А.Э., Шлукина Е.В. и др. Возможности применения метформина у больных с сахарным диабетом, развившимся на фоне панкреатита. Университетская клиника. 2022; 4 (45): 5–11.
110. Bagriy A.E., Shchukina E.V. et al. Possibilities of using metformin in patients with diabetes mellitus developed against the background of pancreatitis. *University Clinic*. 2022; 4 (45): 5–11. (In Russ.).
111. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13 (12): 1797–1805. <https://doi.org/10.1517/14655666.2012.705829>
112. Marso SP, Daniels GH, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
113. Elashoff M, Matveyenko AV, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011; 141 (1): 150–156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.018>
114. Singh A, Aggarwal M, et al. Post-pancreatitis diabetes mellitus: insight on optimal management with nutrition and lifestyle approaches. *Ann Med*. 2022; 54 (1): 1776–1786. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2090601>

Статья поступила / Received 14.10.2025
 Получена после рецензирования / Revised 25.10.2025
 Принята в печать / Accepted 25.10.2025

Сведения об авторах

Евсиков Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии. E-mail: peachfx@ya.ru. ORCID: 0009-0004-7320-8934
Мишушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии. E-mail: oleg.minushkin@bk.ru. ORCID: 0000-0002-7723-7992
Зверков Игорь Владимирович, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии. E-mail: prof.igor.zverkov@mail.ru. SPIN: 8837-0674. ORCID: 0000-0001-6210-8955
Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии. E-mail: lemas3@yandex.ru. SPIN: 1651-9590. ORCID: 0000-0002-5111-8127

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для переписки: Евсиков Александр Евгеньевич. E-mail: peachfx@ya.ru

About authors

Evsikov Aleksandr E., PhD Med, associate professor at Dept of Gastroenterology. E-mail: peachfx@ya.ru. ORCID: 0009-0004-7320-8934
Minushkin Oleg N., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Gastroenterology. E-mail: oleg.minushkin@bk.ru. ORCID: 0000-0002-7723-7992
Zverkov Igor V., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Gastroenterology. E-mail: prof.igor.zverkov@mail.ru. SPIN: 8837-0674. ORCID: 0000-0001-6210-8955
Maslovsky Leonid V., Dr Med Sci (habil.), associate professor at Dept of Gastroenterology. E-mail: lemas3@yandex.ru. SPIN: 1651-9590. ORCID: 0000-0002-5111-8127

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Evsikov Alexander E. E-mail: peachfx@ya.ru

Для цитирования: Евсиков А.Е., Мишушкин О.Н., Зверков И.В., Масловский Л.В. Взаимосвязь экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы в норме и при патологии. *Медицинский алфавит*. 2025; (34): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-34-21-27>

For citation: Evsikov A.E., Minushkin O.N., Zverkov I.V., Maslovsky L.V. The interrelationship between the exocrine and endocrine functions of the pancreas in health and disease. *Medical Alphabet*. 2025; (34): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-34-21-27>