

Pankreatogeni diabetes: sladkorna bolezen tipa 3c

Type 3 diabetes mellitus: pancreatogenic diabetes

Andrijana Koceva*, Mitja Krajnc, Andrej Zavratnik
Klinični oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor
Gastroenterolog 2020; 2: 18–24

Ključne besede: *pankreatogeni diabetes, sladkorna bolezen, tip 3c*

Key words: *pancreatogenic diabetes, diabetes mellitus, type 3c*

IZVLEČEK

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 3c (pankreatogeni diabetes) so pogosto napačno diagnosticirani in razvrščeni med druge tipe sladkorne bolezni. Za pankreatogeni diabetes je značilno zmanjšano izločanje inzulina, pankreatičnega polipeptida in glukagona, kar vodi v hiperglikemijo, povečano inzulinsko rezistenco in nagnjenost k pogostejšim hipoglikemijam. Pankreatogeni diabetes je v primerjavi s sladkorno boleznijo tip 2 težje vodljiv, v povprečju je urejenost glikemije slabša, potreba po uvedbi inzulinskega zdravljenja pa večja. Pravilna in hitra identifikacija teh bolnikov je zelo pomembna, saj lahko s pravilno prepoznavo pravočasno vplivamo na boljšo urejenost sladkorne bolezni, preventivo malabsorpcije in malnutricije ter pomanjkanja v maščobi topnih vitaminov in morda v bolj zgodnji fazi prepoznamo bolnika z rakom trebušne slinavke. Na področju sladkorne bolezni tipa 3c pogrešamo več kakovostnih podatkov glede obravnave in uradna priporočila velikih strokovnih združenj.

ABSTRACT

Patients with type 3c diabetes mellitus (pancreatogenic diabetes) are often misdiagnosed as other types of diabetes. Pancreatogenic diabetes is characterized by decreased secretion of insulin, pancreatic polypeptide and glucagone, leading to hyperglycemia, insulin resistance and predisposition to more frequent hypoglycemia. Pancreatogenic diabetes is more difficult to manage compared to type 2, it is associated with poorer glycemic control and greater need to initiate insuline therapy. Proper and rapid identification of these patients is very important, because with rapid recognition we can assure better glycemic control, prevent malabsorption and malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies, as well as potentially influence on early detection of patients with pancreatic cancer. In the field of type 3c diabetes, we lack more quality data to guide management and also official professional associations' guidelines.

*Andrijana Koceva, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
E-pošta: andrijana_koceva@yahoo.com

UVOD

Sladkorna bolezen zajema več presnovnih bolezni, za katere je značilna hiperglikemija. Hiperglikemija je lahko posledica pomanjkljivega izločanja inzulina, njegovega pomanjkljivega delovanja zaradi inzulinske rezistence ali obojega (1, 2).

Glede na smernice Ameriškega diabetološkega združenja (*iz angl.* American Diabetes Association) in Svetovne zdravstvene organizacije (*iz angl.* World Health Organization) poznamo štiri osnovne oblike sladkorne bolezni. Pri tipu 1 gre za imunsko povzročeno uničenje beta celic, kar povzroči absolutno pomanjkanje inzulina. Pri tipu 2 gre navadno za kombinacijo relativnega pomanjkanja inzulina in zmanjšane občutljivosti tkiv za inzulin. Posebni kategoriji sta še nosečnostna sladkorna bolezen in druge specifične podvrste sladkorne bolezni. Med slednje sodi tudi sladkorna bolezen, ki nastane sekundarno kot posledica bolezni trebušne slinavke, tip 3c ali pankreatogeni diabetes (1, 3). Po mednarodni klasifikaciji bolezni pankreatogeni diabetes klasificiramo pod E13 (4).

VZROKI IN PREVALENCA

Med boleznimi trebušne slinavke, pri katerih lahko pride do razvoja pankreatogenega diabetesa, uvrščamo akutni, recidivantni in kronični pankreatitis katerekoli etiologije, adenokarcinom trebušne slinavke, popolno ali delno kirurško odstranitev trebušne slinavke, poškodbo, cistično fibrozo, hemokromatozo, kakor tudi redkejša bolezni, kot je agenezija trebušne slinavke. Pomembni dejavniki tveganja za razvoj pankreatogenega diabetesa so čas trajanja bolezni trebušne slinavke, anamneza delne resekcije trebušne slinavke, prisotnost kalcinacij v trebušni slinavki, pitje alkohola in kajenje. Praviloma mora biti okvara trebušne slinavke za pojav sladkorne bolezni obsežna, razen pri raku (3, 5).

V večji retrospektivni kohortni študiji Woodmansey in sodelavci so ugotavljali, da je pojavnost sladkorne bolezni tipa 3c v odrasli dobi večja kot pojavnost

sladkorne bolezni tipa 1. Bolniki s pankreatogenim diabetesom so bili večinoma napačno uvrščeni v skupino s sladkorno boleznijo tipa 2 (87,8 %) le redko pa pravilno uvrščeni v skupino s pankreatogenim diabetesom (2,7 %). Ocenjena prevalenca pankreatogenega diabetesa je med 5–10 % bolnikov s sladkorno boleznijo v zahodni populaciji (3, 6, 7).

Najpogosteje, in sicer v skoraj 80 %, nastane tip 3c sladkorne bolezni kot posledica kroničnega pankreatitisa. Glede na omenjeno je najverjetneje tudi prevalenca kroničnega pankreatitisa izrazito podcenjena. Bolniki s kroničnim pankreatitisom imajo večje tveganje za razvoj duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke, le-ta predstavlja tudi drugi najpogostejši vzrok za pankreatogeni diabetes, in sicer v 8 % primerov (3).

Novonastala sladkorna bolezen, ki se kaže s hujšanjem, je lahko potencialno povezana z adenokarcinomom trebušne slinavke, saj se sladkorna bolezen pogosto pojavi od 24 do 36 mesecev pred klinično prezentacijo in odkritjem adenokarcinoma, kar bi lahko prispevalo k zgodnejšemu odkritju raka.

V prospektivni študiji 512 bolnikov z novoodkritim rakom trebušne slinavke so potrdili povečano pojavnost sladkorne bolezni pri raku trebušne slinavke (47 %). V 75 % primerov je šlo za novonastalo sladkorno bolezen s trajanjem krajšim od dveh let. V študiji niso ugotovili razlike v pojavnosti sladkorne bolezni glede na stadij raka ali mesto raka (glava, telo ali rep). Po opravljeni pankreatikoduodenektomiji v sklopu zdravljenja raka je prišlo do remisije sladkorne bolezni pri 57 % bolnikov z novoodkrito sladkorno boleznijo, za razliko od bolnikov z dolgoletno sladkorno boleznijo, kjer ni prišlo do izboljšanja hiperglikemije. Glede na rezultate lahko sklepamo, da je bila novonastala sladkorna bolezen pri teh bolnikih vzročno povezana z rakom (8, 9, 10).

PATOFIZIOLOŠKO OZADJE

Patofiziološko pankreatogeni diabetes v večini primerov nastane predvsem kot posledica vnetja pan-

kreatičnega parenhima različnih etiologij. V teh primerih pride do infiltracije parenhima z vnetnicami, sproščanja vnetnih mediatorjev in aktivacije pankreatičnih stelatnih celic s povečanjem fibrogeneze. Fibroza trebušne slinavke postopoma vodi v progresivni propad eksokrinih in endokrinih celic, kar vodi v razvoj eksokrine in endokrine insuficience (3, 6).

Za razliko od avtoimunskega uničenja celic beta, kot ga vidimo pri tipu 1 in inzulinske rezistence, kot jo vidimo pri tipu 2, pri pankreatogenem diabetesu pride do poškodbe vseh podvrst celic Langerhansovih otočkov. V zgodnji fazi pride tudi do poškodbe celic, ki izločajo pankreatični polipeptid (PP), kar vodi do zmanjšanja števila receptorjev za inzulin v jetrih in s tem povečane inzulinske rezistence. V poznejši fazi pride tudi do poškodbe celic alfa, kar vodi v zmanjšanje izločanja glukagona in posledično pogostejšega pojavljanje hipoglikemij (3, 6, 11).

Pri pankreatogenem diabetesu je pogosto prisotna motnja delovanja inkretinskega sistema. Glavni molekuli inkretinskega sistema sta glukagonu podobni peptid 1 (GLP-1) in gastrični inzulintropni polipeptid (GIP), ki ju izločajo celice gastrointestinalnega trakta. GIP spodbuja postprandialno izločanje inzulina. GLP-1 kot odziv na porast glukoze spodbuja postprandialno izločanje inzulina, zavira izločanje glukagona, zmanjša apetit in upočasnji praznjenje želodca. Pankreatična eksokrina insuficienca privede do malabsorpcije hranil, pojava steatoreje in zmanjšanja sproščanja inkretinov (GLP-1 in GIP). Posledica tega je zmanjšano izločanje inzulina po obroku in nastanek postprandialne hiperglikemije (3, 9).

Pri nastanku pankreatogenega diabetesa v povezavi z rakom trebušne slinavke nista ključna vnetje in fibroza, ampak paraneoplastični toksični učinek mediatorjev, ki jih tumor izloča (9, 10, 12).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Ker eksokrina pankreatična insuficienca pri kroničnem pankreatitisu navadno nastopi pred endokrino insuficienco, ima večina bolnikov s pankreatogenim

diabetesom že znano bolezen trebušne slinavke, pogosto z bolečinami v trebuhu. Eksokrina insuficienca se lahko manifestira z malabsorpcijo, malnutricijo in sarkopenijo. Bolniki so lahko podhranjeni.

Bolniki brez znane bolezni trebušne slinavke lahko tožijo za bolečinami v trebuhu in/ali maldigestijo, lahko pa so asimptomatski. Odkrijemo lahko mejno bazalno glikemijo oz. moteno toleranco za glukozo (prediabetes) ali novoodkrito sladkorno bolezen. Šele po skrbnem kliničnem pregledu lahko posumimo na bolezen trebušne slinavke (6, 13).

V zgodnjem obdobju endokrine insuficience lahko beležimo le blago hiperglikemijo. Ta je včasih prisotna le v obdobju stresa, vročinskega stanja, ob drugi akutni bolezni ali ob zdravljenju z glukokortikoidi. Kasneje se zaradi nadaljnega propadanja ne samo celic beta, ampak tudi celic PP in celic alfa bolezen manifestira z izrazitejšo hiperglikemijo in nagnjenostjo k pogostim in podaljšanim hipoglikemijam. V 25 % primerov pride do razvoja krhke sladkorne bolezni (angl. brittle diabetes), za katero je značilna glikemična labilnost s pogostimi in močno izraženimi nihanji krvnega sladkorja (13, 18).

Woodmansay in sodelavci so v svoji študiji ugotavljali, da se tip 3c nekoliko pogosteje pojavi pri moških, povprečna starost ob postavitvi diagnoze je bila 59 let. V primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 je bil povprečni HbA1c pri bolnikih s pankreatogenim diabetesom višji ob diagnozi sladkorne bolezni, po 1 in po 5 letih po postavitvi diagnoze. Ob postavitvi diagnoze je znašal 8,3 %, kar kaže na to, da pri teh bolnikih z diagnozo sladkorne bolezni zamujamo. V petih letih od diagnoze sladkorne bolezni je zdravljenje z inzulinom potrebovalo le 4,1 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, 20,9 % bolnikov s pankreatogenim diabetesom zaradi akutnega pankreatitisa in 45,8 % bolnikov s pankreatogenim diabetesom zaradi kroničnega pankreatitisa (5, 12).

Pojavnost kroničnih zapletov sladkorne bolezni (npr. diabetična retinopatija, diabetična nefropatija in nevropatija, ostali mikro- in makrovaskularni zapleti)

ZNAČILNOST	SLADKORNA BOLEZEN TIP 1	SLADKORNA BOLEZEN TIP 2	SLADKORNA BOLEZEN TIP 3c
Nivo inzulina	Nizek	Visok	Nizek
Nivo glukagona	Normalen ali visok	Normalen ali visok	Nizek
Nivo PP	Normalen ali nizek	Visok	Nizek
Jetрна inzulinska občutljivost	Normalna	Normalna ali zmanjšana	Zmanjšana

Slika 1. Primerjava patogenetskih značilnosti sladkorne bolezni tipa 1, tipa 2 in tipa 3c

je pri pankreatogenem diabetesu verjetno podobna kot pri ljudeh s tipoma 1 in 2 sladkorne bolezni, zaradi česar je pomembno primerljivo spremljanje in zdravljenje z doseganjem individualiziranih glikemičnih ciljev (HbA1c, preprandialna in postprandialna glukoza) (3, 6, 13–16).

DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

SLADKORNA BOLEZEN

Po veljavnih diagnostičnih merilih postavimo diagnozo sladkorne bolezni, kadar je vrednost krvnega sladkorja na tešče (kar pomeni vsaj 8 ur brez kaloričnega vnosa) 7,0 mmol/l ali več oziroma kadarkoli 11,1 mmol/l ali več. Za potrditev diagnoze lahko opravimo tudi oralni glukozni tolerančni test s 75 g glukoze, kjer sladkorno bolezen potrdimo, v kolikor dve uri po obremenitvi z glukozo namerimo vrednost krvnega sladkorja 11,1 mmol/l ali več. Diagnoza je zanesljiva pri jasni klinični simptomatiki, pri asimptomatskih bolnikih pa je potrebno hiperglikemijo potrditi dvakrat ob različnih dnevih. Diagnostično meritev je potrebno opraviti iz venske krvi (1, 2).

V nekaterih državah za postavitev diagnoze uporabljajo tudi glikiran hemoglobin (HbA1c), ki je pri sladkorni bolezni 6,5 % ali več. V Sloveniji HbA1c ni diagnostični kriterij zaradi pomanjkanja enotnih standardiziranih metod določanja HbA1c (2).

Smernice Evropskega združenja za gastroenterologijo (iz angl. United European Gastroenterology, UEG) o diagnostiki in zdravljenju kroničnega pankreatitisa iz leta 2017 priporočajo letno določanje

vrednosti glukoze na tešče in HbA1c tudi pri asimptomatskih bolnikih (16).

PANKREATOGENI DIABETES

Tip 3c sladkorne bolezni je zelo pogosto slabo prepoznano in napačno klasificirano kot tip 2, redkeje tudi kot tip 1. Z namenom izboljšanja in skrajšanja poti do postavitve diagnoze sta Ewald in Bretzel predlagala diagnostične kriterije za opredelitev tipa 3c sladkorne bolezni (11).

Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjeni vsi štirje glavni diagnostični kriteriji:

1. Prisotnost sladkorne bolezni
2. Prisotnost pankreatične eksokrine insuficience
3. Prisotnost s slikovno diagnostiko potrjenih patoloških sprememb trebušne slinavke
4. Odsotnost protiteles, značilnih za sladkorno bolezen tipa 1.

V pomoč pri postavitvi diagnoze sta predlagala tudi pomožne kriterije, ki dodatno potrjujejo pravilnost diagnoze, in sicer odsotno izločanje pankreatičnega polipeptida (PP) kot odgovor na zaužitje mešanih hranil, zmanjšano izločanje inkretinov, odsotnost pomembne inzulinske rezistence, zmanjšano raven v maščobi topnih vitaminov (vitamin A, D, E in K) ter moteno delovanje celic beta (11, 13–15).

Pri morfološki oceni trebušne slinavke si v zgodnejših fazah bolezni zaradi večje senzitivnosti pomagamo z endoskopsko ultrazvočno preiskavo trebušne slinavke, v napredujevalni fazi morfološko oceno lahko

opravimo tudi z transabdominalnim ultrazvokom (UZ), pomembni diagnostični metodi sta še MR in MRCP (6, 14, 16).

PANKREATIČNA EKSOKRINA INSUFICIENCA

Pri bolnikih, ki tožijo za bolečinami v trebuhu, napihnjenostjo, hujšanjem, drisko ali steatorejo pomislimo na možnost eksokrine insuficience trebušne slinavke. Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI) pomeni zmanjšano izločanje pankreatičnih encimov in bikarbonata. Posledici sta malabsorpcija in malnutricija. Pri blagi do zmerni insuficienci ne pride do steatoreje, zato je pogosto prepozno prepoznana (2, 16).

V diagnostiki eksokrine insuficience pankreasa v klinični praksi uporabljamo določanje koncentracije fekalne elastaze-1 v vzorcu blata, pri čemer je normalna referenčna vrednost nad 200 mcg/g. Test zanesljivo potrdi težko obliko PEI, pri blagi oziroma zmerni obliki pa je senzitivnost nižja, zato je pogosto potrebno preiskavo ponavljati. Priporoča se letno presejanje bolnikov za prisotnost PEI z določitvijo fekalne elastaze. Pri bolnikih z dokazano eksokrino insuficienco pankreasa je treba opraviti oceno prehranskega stanja in nutrijskih markerjev, kakor tudi izključiti morebitne sočasne bolezni prebavil. (2–3, 6, 16).

ZDRAVLJENJE

Kakovostno zdravljenje bolnikov s pankreatogenim diabetesom mora biti multidisciplinarno. Zaželeno je, da pri zdravljenju sodelujejo gastroenterolog, diabetolog, po možnosti tudi prehranski svetovalec. Glavni cilji zdravljenja so preprečiti pogoste hipoglikemije, obvladati hiperglikemijo, zmanjšati malabsorpcijo in malnutricijo, preprečiti pojav podhranjenosti, kot tudi preprečiti nastanek kroničnih zapletov sladkorne bolezni.

OBVLADOVANJE HIPERGLIKEMIJE

Težave z nadzorom glikemije se lahko pojavijo zaradi odsotnega obrambnega odgovora glukagona na hipoglikemijo, malabsorpcije ogljikovih hidratov in hkrati spremenjenih prehranskih navad zaradi sočasne bolečine, slabosti in/ali kronične zlorabe alkohola. Posledično je tip 3c sladkorne bolezni težje vodljiv. Specifičnih diabetoloških smernic za obravnavo tipa 3c sladkorne bolezni ni na voljo.

Cilj pri obvladovanju hiperglikemije je uravnati vrednost glukoze na tešče v območje 3,9–7,2 mmol/l in HbA1c pod 7 % z namenom zmanjšanja tveganja kroničnih zapletov. Pogosto je potrebno, enako kot pri drugih tipih sladkorne bolezni, postaviti individualizirane cilje glede na bolnikovo starost, pridružene bolezni, pričakovano življenjsko dobo in socialne okoliščine (6, 11, 16).

Zelo pomembno je tudi prizadevanje za odpravo dejavnikov tveganja življenjskega sloga, ki prispevajo k nastanku hiperglikemije in povečajo tveganje za nastanek raka na trebušni slinavki, kot so npr. prekomerno uživanje alkohola, kajenje, prekomerna telesna teža oz. debelost. Bolniki s sladkorno boleznijo morajo biti deležni ustrezne edukacije. Ker je tveganje za hipoglikemije pri pankreatogenem diabetesu v povprečju večje kot pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je pri edukaciji potreben poseben poudarek na prepoznavanju simptomov hipoglikemije in pravilnem ukrepanju v primeru le-te. (3, 11).

Zdravljenje pankreatogene in ostalih tipov sladkorne bolezni mora biti individualizirano, pri čemer je potrebno upoštevati patofiziološko ozadje (5). Pogosto je zdravilo prvega izbora pri blagi hiperglikemiji (HbA1c pod 8 %) metformin. Metformin zavira glukoneogenezo v jetrih in poveča občutljivost perifernih tkiv na inzulin. Metformin verjetno zmanjša tveganje za nastanek raka trebušne slinavke, kar je pomembno pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom, ker oba, kronični pankreatitis in sladkorna bolezen sama po sebi, predstavljata dejavnika tveganja za razvoj raka trebušne slinavke. Med neželene učinke metformina

uvrščamo slabost, trebušne krče, bruhanje in drisko, zato obstaja možnost, da nekateri bolniki s kroničnim pankreatitisom zdravljenja ne bodo dobro prenašali. Najbolj resen neželen učinek metformina je laktacidoza, zaradi česar ga ne predpisujemo pri obstoju kontraindikacij (3). Zdravila z vplivom na inkretinski sistem: analogi receptorjev GLP-1 (glukagonu podobni peptid -1) in zaviralci encima DPP-4 (dipeptidil peptidaza-4) povečajo izločanje inzulina iz celic beta, vendar so potencialno povezani z večjim tveganjem za razvoj pankreatitisa. Agonisti GLP-1 relativno pogosto povzročajo slabost, hujšanje, drisko in bruhanje. Zato je zdravljenje tipa 3c z zdravili, ki delujejo na inkretinski sistem, praviloma odsvetovano, še posebej po akutnem pankreatitisu. Peroralno zdravljenje s sulfonilsečninami, ki spodbujajo izločanje inzulina iz celic beta je lahko problematično zaradi pogostejših hipoglikemij, občasno pride v poštev kratkodelujoči sekretagog insulina repaglinid. Podatkov o učinkovitosti zdravljenja s SGLT2 zaviralci je malo. Bolniki ki jih zdravimo s SGLT2 zaviralci v povprečju shujšajo za 2–3 kg, kar pri slabše prehranjenih bolnikih s pankreatogenim diabetesom ni zaželeno (13, 14).

Pomanjkanje inzulina je pri večini bolnikov s tipom 3c sladkorne bolezni glavni patofiziološki dejavnik, zaradi česar večina potrebuje zdravljenje z inzulinom (še posebej pa pri cistični fibrozi in po obsežnejših resekcijah trebušne slinavke). Inzulin uvedemo pri hujšanju in višji hiperglikemiji (HbA1c več kot 8,5 %), kakor tudi ob odpovedi peroralne antidiabetične terapije do katere pride relativno hitro zaradi napredovanja bolezni (3, 6, 13–14). Zdravljenje z inzulinom lahko izboljša prehransko stanje, urejenost glikemije in zmanjša smrtnost. V poštev pridejo vse uveljavljene inzulinske sheme. Pri napredovalih oblikah pankreatogene sladkorne bolezni preferiramo bazalno-bolusno zdravljenje s kombinacijo bazalnega inzulina enkrat ali dvakrat dnevno in bolusnega inzulina pred obroki ter za dodatno korekcijo hiperglikemij (3, 5). Uporabljamo enake inzuline kot pri tipih 1 in 2 sladkorne bolezni. Bolnikom, ki so sposobni kompleksnega režima zdravljenja in zanj motivirani ponudimo zdravljenje po principih funkcionalne inzulinske terapije

s štetjem zaužitih ogljikovih hidratov in fleksibilnim pokrivanjem obrokov. Nadgradnjo funkcionalne inzulinske terapije predstavlja zdravljenje z inzulinskimi črpalkami, lahko tudi v povezavi s sistemi za kontinuirano merjenje glukoze. Pred uvedbo mora bolnik opraviti edukacijo iz funkcionalne inzulinske terapije in jo vsaj 6 mesecev učinkovito izvajati. Za uvedbo zdravljenja z inzulinsko črpalko pri pankreatogenem diabetesu je potrebna odobritev imenovanega zdravnika območne ZZZS (za razliko od tipa 1 sladkorne bolezni, ko jo uvede pooblaščen diabetolog sam). Pričakujemo, da bodo inzulinske črpalke prišle v poštev pri nekaterih bolnikih s težje vodljivo pankreatogeno sladkorno boleznijo oz. krhkim diabetesom, potrebuje pa več podatkov ustreznih študij (5).

OBVLADOVANJE PANKREATIČNE EKSOKRINE INSUFICIENCE

Eksokrino insuficienco trebušne slinavke prav tako pogosto odkrijemo prepozno, saj se klinične manifestacije običajno pojavijo šele ko le-ta upade za več kot 90 %. Ustrezno zdravljenje pankreatične eksokrine insuficiencie je pomembno tudi iz vidika zdravljenja hiperglikemije (5). Osnova zdravljenja je nadomeščanje pankreatičnih encimov. Cilji zdravljenja so redno odvajanje normalno formiranega blata, zboljšanje prehranjenosti in izboljšanje kakovosti življenja bolnika (2). Pomembno je redno spremljanje statusa prehranjenosti, določitev koncentracije v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K) in nadomeščanje le-teh v primeru pomanjkanja (11, 15–16).

ZAKLJUČEK

Pankreatogeni diabetes nastane zaradi bolezni trebušne slinavke, in sicer najpogosteje pri kroničnem pankreatitisu. Ima klinične in laboratorijske lastnosti, ki se razlikujejo od lastnosti sladkorne bolezni tipa 1 ali tipa 2, pri čemer pa je bolezen pogosto slabo prepoznana in napačno klasificirana. Za tip 3c je značilna težja in slabša urejenost glikemije, pri pomembnem deležu bolnikov pride do razvoja krhkega diabetesa z izrazitimi nihanjem vrednosti krvnega sladkorja. Zdravilo prvega izbora je ob blažji hiperglikemiji in od-

sotnosti kontraindikacij metformin, vendar zaradi napredovanja bolezni hitreje pride do odpovedi peroralne terapije in je potreben prehod na inzulinsko zdravljenje. Pogosto so potrebne kompleksne sheme zdravljenja z inzulini.

Literatura

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*, 43, Jan. 2020 Supplement 1: 14–31.
2. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, leto 2016. <https://endodiab.si/priporocila/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/> (1.12.2020)
3. Bhattamisra S. K., Siang T. C., Rong C. Y. et al. Type-3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas - an update. *Current Diabetes Reviews*, vol. 15, 2019: 382–94.
4. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih pblemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni, 6 izdaja. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije.
5. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity*, 2016, 9: 311–315.
6. Johnston P. C., Thompson J., McKeek A., Hamill C. and Wallace I. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often Neglected Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2019: 1–5.
7. Woodmansey C., McGovern A. P., McCullough K. A., Whyte M.B, Munro N. M., Correa A. C., et al. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2017; 40:1486–93
8. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–87
9. Hart P. A, Bellin M. D., Andersen D. K., Bradley D., Cruz-Monserrate Z., Forsmark C. E., Goodarzi M. O. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 November, 1(3): 226–237.
10. Rickels M.R., Norris A. W., Hull R.L. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia*, October 2020. 63(10): 2030–39.
11. Ewald N. and Hardt P. D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2013 vol. 19, no. 42: 7276–81.
12. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1103–10.
13. Gudipaty L., Rickels M.R. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, September, 2015. [DOI: 10.3998/panc.2015.35]
14. Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019: 346–54.
15. Ewald N., Bretzel R.G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) - Are we neglecting an important disease? *European Journal of Internal Medicine*, 2013, 24(3): 203–206.
16. Lohr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(2) 153–199
17. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G.S., et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* vol. 13(4): 336–42
18. Duggan S.N., Ewald N., Kelleher L. et al. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *European Journal of Clinical Nutrition*, Jul 13, 2016.