

Pankreatogeni diabetes

Pancreatogenic diabetes

Mitja Krajnc*, Andrijana Koceva, Andrej Zavratnik
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor
Gastroenterolog 2021; suplement 1: 24–28

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

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

IZVLEČEK

Bolniki s pankreatogeno sladkorno boleznijo (tipa 3c) so pogosto napačno diagnosticirani in razvrščeni. Značilna je multihormonska motnja, ki vodi v hiperglikemijo, povečano inzulinsko rezistenco in nagnjenost h hipoglikemijam. V primerjavi s sladkorno boleznijo tip 2 je tip 3c težje vodljiv, v povprečju je urejenost glikemije slabša, potreba po uvedbi inzulinskega zdravljenja pa večja. Pomembna je pravilna in hitra identifikacija bolnikov. 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 and misclassified. Its multihormonal deficits lead to hyperglycemia, insulin resistance and predisposition to hypoglycemia. Pancreatogenic diabetes is less manageable, associated with poorer glycemic control and greater need for insulin therapy. Proper and rapid identification of these patients is important. There is insufficient data to guide management, including official professional associations' guidelines.

*dr. Mitja Krajnc, dr. med.

Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
E-pošta: mitja.krajnc@ukc-mb.si

UVOD

Za vse podvrste sladkorne bolezni je značilna hiperglikemija, ki je lahko posledica pomanjkljivega izločanja inzulina, njegovega pomanjkljivega delovanja zaradi inzulinske rezistence ali obojega (1, 2). Med druge vrste sladkorne bolezni sodi tudi sladkorna bolezen, ki nastane sekundarno kot posledica bolezni trebušne slinavke - tip 3c ali pankreatogeni diabetes (1, 3). Po zadnji mednarodni klasifikaciji bolezni ga klasificiramo s šifro E13 (4).

VZROKI IN PREVALENCIA

Med vzroki so akutni, recidivantni in kronični pankreatitis katerekoli etiologije, adenokarcinom trebušne slinavke, popolna ali delna odstranitev pankreasa, poškodba, cistična fibroza, hemokromatoza, agenezija trebušne slinavke. Pomembni dejavniki tveganja za razvoj so trajanje bolezni trebušne slinavke, anamneza delne resekcije, prisotnost kalcinacij, pitje alkohola in kajenje. Praviloma je okvara trebušne slinavke obsežna, razen pri raku (3, 5).

Bolniki s pankreatogenim diabetesom so večinoma napačno uvrščeni v skupino s sladkorno boleznijo tipa 2. Ocenjena prevalenca je med 5 – 10 % bolnikov s sladkorno boleznijo v zahodni populaciji (3, 6, 7). V skoraj 80 % nastane kot posledica kroničnega pankreatitisa. Drugi najpogostejši vzrok je rak trebušne slinavke (3).

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

V prospektivni študiji z novoodkritim rakom trebušne slinavke so potrdili povečano pojavnost sladkorne bolezni (47 %). V 75 % primerov je šlo za novonastalo sladkorno bolezen s trajanjem krajšim od dveh let. Po opravljeni pankreatikoduodenektomiji v sklopu zdravljenja raka je prišlo do remisije sladkorne bolezni

pri 57 % bolnikov z novoodkrito sladkorno boleznijo. Glede na rezultate lahko sklepamo, da je bila novonastala sladkorna bolezen pri teh bolnikih vzročno povezana z rakom (8, 9, 10).

PATOFIZIOLOŠKO OZADJE

Patofiziološko bolezen v večini primerov nastane kot posledica vnetja pankreatičnega parenhima. Fibroza trebušne slinavke postopoma vodi v progresivni propad eksokrinih in endokrinih celic, kar vodi v razvoj eksokrine in endokrine insuficience (3, 6). Pride do poškodbe vseh podvrst celic Langerhansovih otočkov, pomanjkanja pankreatičnega polipeptida (PP) in glukagona ter povečane inzulinske rezistence in večjega tveganja hipoglikemij (3, 6, 11). Pogosto je moteno tudi delovanje inkretinskega sistema s poslabšanjem postprandialne hiperglikemije (3, 9). Pri raku trebušne slinavke je pomemben paraneoplastični toksični učinek tumorskih mediatorjev (9, 10, 12).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Eksokrina pankreatična insuficienca pri kroničnem pankreatitisu navadno nastopi pred endokrino insuficienco. Bolniki brez znane bolezni trebušne slinavke lahko tožijo za bolečinami v trebuhu in/ali maldigestijo, lahko pa so asimptomatski. Dokažemo različne stopnje hiperglikemije. Šele po skrbnem kliničnem pregledu lahko posumimo na bolezen trebušne slinavke (6, 13). Napredovala bolezen se manifestira z izrazitejšo hiperglikemijo in nagnjenostjo h hipoglikemijam. V 25 % primerov pride do razvoja krhke sladkorne bolezni (angl. brittle diabetes), za katero je značilna glikemična labilnost s pogostimi in močno izraženimi nihanjem krvnega sladkorja (13, 18). Pri bolnikih sladkorno bolezen pogosto ugotovimo relativno pozno. V primerjavi s tipom 2 sladkorne bolezni je uvedba insulinskega zdravljenja pogosto potrebna prej, krajši čas po postavitvi diagnoze (5, 12). Pojavnost kroničnih zapletov sladkorne bolezni 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

Po veljavnih diagnostičnih merilih postavimo diagnozo sladkorne bolezni, kadar je vrednost krvnega sladkorja na tešče 7,0 mmol/l ali več oziroma kadar koli 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 V Sloveniji HbA1c zaenkrat še ni diagnostični kriterij (1, 2).

Smernice Združene evropske gastroenterologije (UEG) o diagnostiki in zdravljenju kroničnega pankreatitisa iz leta 2017 priporočajo letno določanje vrednosti glukoze na tešče in HbA1c tudi pri asimptomatskih bolnikih (16).

Z namenom izboljšanja in skrajšanja poti do postavitve diagnoze sta Ewald in Bretzel predlagala diagnostične kriterije za pankreatogeni diabetes (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).

ZDRAVLJENJE

Zaželeno je, da pri zdravljenju multidisciplinarno sodelujejo gastroenterolog, diabetolog in prehranski svetovalec. Glavni cilji zdravljenja so preprečevanje hiper- in hipoglikemij, kroničnih zapletov sladkorne bolezni, malabsorbcije, malnutricije in podhranjenosti. Specifičnih diabetoloških smernic za obravnavo tipa 3c sladkorne bolezni nimamo.

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 (kot pri drugih tipih sladkorne bolezni) potrebno postaviti individualizirane cilje glede na bolnikovo starost, pridružene bolezni, pričakovano življenjsko dobo in socialne okoliščine (6, 11, 16).

Pomembni so nefarmakološki ukrepi, ki se nanašajo na prekomerno uživanje alkohola, kajenje, neustrezno telesno težo. Bolniki s sladkorno boleznijo morajo biti deležni ustrezne edukacije, pri čemer je potreben poseben poudarek na prepoznavanju simptomov hipoglikemije in pravilnem ukrepanju v primeru le-te (3, 11).

Pogosto je metformin zdravilo prvega izbora pri blagi hiperglikemiji (HbA1c pod 8 %). Metformin zavira glukoneogenezo v jetrih in poveča občutljivost perifernih tkiv na inzulin. Verjetno zmanjša tveganje za nastanek raka trebušne slinavke, kar je pomembno pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom, ker oba, kronični pankreatitis in sladkorna bolezen sama, 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). Analogi receptorjev GLP-1 in

zaviralci encima DPP-4 so potencialno povezani z večjim tveganjem pankreatitisa. Agonisti GLP-1 relativno pogosto povzročajo slabost, hujšanje, drisko in bruhanje. Zato je zdravljenje tipa 3c s temi zdravili praviloma odsvetovano, še posebej po akutnem pankreatitisu. Peroralno zdravljenje s sulfonilsečninami je lahko problematično zaradi pogostejših hipoglikemij, občasno pride v poštev kratkodelujoči sekretagog insulina repaglinid. Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z zaviralci SGLT-2 je malo (13, 14).

Pomanjkanje inzulina je pri večini bolnikov s tipom 3c sladkorne bolezni glavni patofiziološki dejavnik (še posebej pri cistični fibrozi in po obsežnejših resekcijah). Inzulin uvedemo pri hujšanju in višji hiperglikemiji (HbA1c več kot 8,5 %), kakor tudi ob odpovedi peroralne terapije, do katere pride relativno hitro (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 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 insuline 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, ki se lahko uporabljajo tudi samostojno in zagotavljajo tekom celotnega dneva dober pregled nad glikemijo. Pričakujemo, da bodo inzulinske črpalke prišle v poštev pri nekaterih bolnikih s težje vodljivo pankreatogeno sladkorno boleznijo oz. krhkim diabetesom, potrebujemo pa več podatkov ustreznih študij (5).

Ustrezno zdravljenje pankreatične eksokrine insuficience je pomembno tudi iz vidika zdravljenja hiperglikemije (5).

ZAKLJUČEK

Pankreatogeni diabetes nastane pri pomembnem deležu bolnikov z boleznijo trebušne slinavke, in sicer najpogosteje pri kroničnem pankreatitisu. Pogosto je slabo prepoznan in napačno klasificiran. Značilna je slabša urejenost in težja vodljivost glikemije. Od antihiperglikemičnih zdravil so najpomembnejši metformin in inzulini. Pogosto so potrebne kompleksne sheme zdravljenja z inzulini.

Literatura

Prispevek je nastal na osnovi članka istih avtorjev, objavljenega v reviji *Gastroenterolog*, 2020, št. 2, namenjenega za predstavitev na konferenci SZGH v prejšnjem letu.

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. Managment of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity*, 2016, 9: 311–315.
6. Johnston P. C., Thompson J., Mckee 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*, 13, 2016.