

· 专家论坛 ·

胰腺炎后糖尿病的诊治难点

虞睿琪 肖新华

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 100730

通信作者: 肖新华, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

【摘要】 胰腺炎后糖尿病(PPDM)指继发于急性或者慢性胰腺炎的糖尿病,因临床诊断困难,常被误诊为 2 型糖尿病。PPDM 患者具有血糖波动性大、低血糖风险高、伴有胰腺外分泌功能不全的特点。治疗上除需根据血糖水平、胰岛功能及营养状况制定个体化降糖方案外,还需治疗胰腺外分泌功能不全并防治胰腺癌等并发症。其中,PPDM 诊断方法的优化、口服降糖药的选择等均是临床诊疗中的难点。现结合近年来国内外研究和笔者的临床实践,对 PPDM 的诊治难点进行总结,以供参考。

【关键词】 胰腺炎后糖尿病;慢性胰腺炎;胰腺外分泌功能不全

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211012-10024

Difficulties in diagnosis and treatment of post-pancreatitis diabetes mellitus Yu Ruiqi, Xiao Xinhua.

Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission of the People's Republic of China, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xiao Xinhua, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

【Abstract】 Diabetes following pancreatitis termed post-pancreatitis diabetes mellitus(PPDM), which is characterized by high glycemic fluctuation, higher incidence of hypoglycemia and pancreatic exocrine insufficiency, often misdiagnosed as type 2 diabetes due to diagnostic difficulties. In addition to individualized hypoglycemic program based on blood glucose, islet function and nutritional status, treatment of pancreatic exocrine insufficiency and prevention of complications such as pancreatic cancer are also required. The diagnosis of diabetes after pancreatitis and the choice of oral hypoglycemic drugs are the difficulties in clinical practice. This review summarizes the difficulties mentioned above based on our actual experience and domestic and foreign studies for reference.

【Keywords】 Post-pancreatitis diabetes mellitus; Chronic pancreatitis; Pancreatic exocrine insufficiency

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211012-10024

急性胰腺炎(acute pancreatitis)或慢性胰腺炎(chronic pancreatitis)引起的糖尿病被归为胰源性糖尿病或“3c 型糖尿病”,但临床上常被误诊。美国糖尿病协会基于病因进行分类,提出了两个概念:胰腺炎后糖尿病(post-pancreatitis diabetes mellitus, PPDM)和胰腺炎后新发的糖尿病(new onset diabetes after pancreatitis)。其中 PPDM 指急性或者慢性胰腺炎后出现的糖尿病^[1],胰腺炎后新发的糖尿病则更侧重于急慢性胰腺炎对既往正常血糖的影响。PPDM 分为急性胰腺炎后糖尿病(post-acute pancreatitis diabetes mellitus, PPDM-A)和慢性胰腺炎后糖尿病(post-chronic pancreatitis diabetes mellitus, PPDM-C)。

与既往的认识不同,胰源性糖尿病并不罕见,但由于临床上识别困难常被误诊为 2 型糖尿病(T2DM)。本文就 PPDM 的发病机制、诊断以及治疗方法进行初步探讨,为 PPDM 的诊治提供可能的参考。

1 PPDM 的可能机制

急性胰腺炎后近 40% 的患者出现糖尿病或者糖尿病前期^[2]。虽然既往认为 PPDM-A 的主要原因是胰岛 β 细胞坏死,但是超过 70% 的患者无胰岛 β 细胞的坏死,或者坏死比例小于 30%^[2],故胰腺炎的严重程度并不是 PPDM 的主要危险因素。2014 年 Das 等^[2]发表的系统综述中,对 1 102 例首次发作急性胰腺炎后血糖异常患者的研究显示,PPDM-A 的发

生受胰腺炎严重程度的影响不明显,非坏死性胰腺炎患者的PPDM发病风险同样很高。Ho等纳入了12 284例首次发作急性胰腺炎患者的研究显示,酒精性胰腺炎、急性胰腺炎反复发作、男性和年龄 ≥ 65 岁与PPDM的发生相关。目前的研究显示,PPDM-A可能的发生机制包括脑-肠-胰轴功能障碍、慢性炎性反应、胰岛素抵抗等^[3]。2017年Soo等^[4]开发了首个糖尿病前期自我评估、筛查的PERSEUS评分,根据年龄、性别、腰围、运动、饮食、吸烟等因素进行评估,评分 ≥ 75 分的患者发生糖尿病前期的风险为94.1%。该评分不依赖实验室检查结果,不受医疗条件的限制,还可以指导患者通过改变不良生活习惯等方法降低PPDM的发生率。

慢性胰腺炎中慢性炎性纤维化使胰岛组织毁损,胰岛 β 细胞量、胰岛素分泌量明显减少^[5]。2011年中国一项纳入445例慢性胰腺炎患者的单中心队列研究显示,慢性胰腺炎诊断后1年的糖尿病发生率为7.5%,而诊断后10年和20年的糖尿病发生率分别为28%和52%^[6]。超重或肥胖、胰腺外分泌功能不全、胰腺钙化、胰腺手术、糖尿病家族史、男性、年龄和胰腺炎病程与慢性胰腺炎患者的糖尿病发生有关^[3]。与其他类型糖尿病不同的是,胰腺病变不仅累及胰岛 β 细胞,也累及胰岛 α 细胞和胰岛PP细胞等^[5],使胰腺分泌的胰高血糖素和胰多肽减少。胰高血糖素水平降低会导致机体在血糖降低时缺乏相应的升糖能力。胰岛素和胰高血糖素分泌严重紊乱可导致“脆性”糖尿病,表现为血糖波动大、低血糖发作频繁且严重^[7]。胰多肽水平降低可导致肝脏胰岛素受体减少,增加肝脏胰岛素抵抗,从而升高血糖。胰腺外分泌功能不全的患者胃排空明显加快,也引起餐后血糖的升高^[7]。此外,慢性胰腺炎患者本身可能具有肥胖、胰岛素抵抗及饮食习惯不良等T2DM的危险因素,同样会影响血糖的控制^[8]。

2 PPDM 的诊断

在PPDM的鉴别诊断中,1型糖尿病和T2DM患者发生急性和(或)慢性胰腺炎的风险升高,有胰腺炎病史的患者也可能合并出现1型糖尿病或T2DM,导致不同类型重叠,为诊断带来困难。PPDM患者的特点是易出现高血糖与低血糖交替,通常体型偏瘦,胰岛自身抗体阴性,且无黑棘皮病或高胰岛素血症等胰岛素抵抗的表现。必要时可通过混合餐

刺激后胰多肽(pancreatic polypeptide)的分泌反应来判断。正常人群的胰多肽水平会升高4~6倍,而慢性重症胰腺炎患者升高不到两倍^[8],但是通过测定胰多肽诊断慢性胰腺炎的敏感性较低^[7]。需要注意的是,急性胰腺炎住院期间和(或)之前未诊断的糖尿病患者住院3个月内血糖升高被认为是应激性高血糖,或者是治疗过程中使用葡萄糖注射液或肠外营养的结果,不能诊断为PPDM^[1]。

对于慢性胰腺炎患者,至少需要每年检测一次空腹血糖和糖化血红蛋白。但是由于PPDM-C患者初期多表现为餐后血糖升高,仅检测空腹血糖或糖化血红蛋白易漏诊^[7]。Meier等^[9]的研究显示,通过口服葡萄糖耐量试验中2h血糖诊断糖尿病时与糖耐量正常者相比,胰岛 β 细胞面积减少为64%;通过空腹血糖或糖化血红蛋白水平筛查,诊断时胰岛 β 细胞面积减少分别为93%和89%,故慢性胰腺炎患者行口服葡萄糖耐量试验筛查以发现糖代谢的异常。

2013年由Ewald和Hardt^[10]提出了PPDM-C的首个诊断标准:必须全部满足的主要标准包括:①胰腺外分泌功能不全(通过单克隆粪弹性蛋白酶-1或胰腺外分泌功能试验测定);②胰腺影像学提示病理性改变(超声内镜、MRI、CT);③胰岛相关自身抗体阴性。次要标准:胰多肽分泌不足;无明显胰岛素抵抗;肠促胰岛素分泌降低;胰岛 β 细胞功能受损;血清脂溶性维生素A、D、E、K水平降低。但该诊断标准在临床实践中尚存在很多争议。例如,并非所有PPDM患者都会出现胰腺外分泌功能不全^[1],而且胰腺外分泌功能不全也是1型糖尿病和T2DM的远期并发症之一^[11]。2020年新西兰纳入9 124例急性慢性胰腺炎患者的队列研究提示,继发胰腺外分泌功能不全的胰腺炎患者,PPDM风险明显升高,故胰腺外分泌功能不全更应被视为胰源性糖尿病的危险因素,而非PPDM的诊断标准^[12]。

临床诊断糖尿病时,需关注患者是否有胰腺炎病史,是否有消化不良、腹胀、腹痛等胰腺外分泌功能不全的表现或胰腺影像学改变。同时需要结合患者的营养状况、胰岛自身抗体和胰多肽、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、脂溶性维生素等水平等综合判断,以减少误诊或者漏诊的发生。

3 PPDM 的治疗

3.1 降糖治疗 PPDM治疗中通常选择与T2DM

相同的降糖方案,在血糖无显著升高或者有胰岛素抵抗时首选二甲双胍治疗。二甲双胍价格便宜,低血糖风险小,且有证据提示二甲双胍可降低胰腺癌发生风险。但是二甲双胍的不良反应主要为恶心、腹痛、腹泻等胃肠道反应,可能会加重慢性胰腺炎患者的营养不良^[10]。当单用二甲双胍血糖控制不达标时,可加用其他口服降糖药。但需要注意的是,GLP-1类似物和二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂会增加胰腺炎发生风险,且有明确的胃肠道不良反应,应避免使用。噻唑烷二酮类药物会增加骨折的风险,而胰腺外分泌功能障碍患者本身易合并骨质疏松,也应谨慎使用。磺脲类药物和格列奈类药物可以增加体重,但是由于慢性胰腺炎患者本身摄入少,会增加患者的低血糖风险。 α -糖苷酶抑制剂引起碳水化合物吸收障碍,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂诱导分解代谢,这两类药物都会导致体重减轻,故需要谨慎使用。所以在临床实践中,需要根据患者的血糖控制情况、营养状况以及胰岛功能等因素,制定个体化的治疗方案。

许多 PPDM 患者最终会进展到需要胰岛素治疗,有研究显示,PPDM-A 5 年内胰岛素使用率为 20.9%,慢性胰腺疾病后糖尿病的 5 年内胰岛素使用率为 45.8%^[13]。是否加用胰岛素治疗需要根据患者的具体情况来决定,在严重营养不良的患者中,胰岛素因其理想的合成代谢作用,通常是首选的治疗方法。PPDM 患者通常无外周胰岛素敏感性降低,所以控制血糖所需要的胰岛素剂量可明显低于其他类型的糖尿病。“脆性糖尿病”患者必要时可以使用胰岛素泵治疗^[10]。在胰岛素治疗中合用二甲双胍等口服降糖药可以减少胰岛素用量^[14]。胰多肽缺乏导致肝脏胰岛素受体降低可作为胰多肽替代治疗的指征。有学者研究发现,补充胰多肽可改善肝脏胰岛素抵抗,提高 PPDM 患者的胰岛素敏感性,降低胰岛素用量^[14]。

3.2 胰腺外分泌功能不全的治疗 大多数慢性胰腺炎患者都存在消化不良,但是由于胰腺外分泌功能丧失达到 90% 以上时才会出现明显脂肪泻,大多数患者的胰腺外分泌功能不全和消化不良都未被诊断。维生素 D 对预防代谢性骨病和骨质疏松症以及控制血糖至关重要,90% 的慢性胰腺炎患者缺乏维生素 D,故需测定患者的血清 25 羟维生素 D 水平并进行补充^[10]。口服胰酶替代可改善胰腺外分泌

功能不全患者的脂肪吸收,有助于控制脂肪泻症状,防止脂溶性维生素 A、D、E 和 K 的流失^[8],还有助于 GLP-1 分泌的恢复^[10]。饮食中减少脂肪摄入可减轻脂肪泻的症状,但是脂肪摄入的减少也会导致碳水化合物摄入增加,不利于血糖控制^[8]。

3.3 并发症防治 与其他类型的糖尿病一样,继发于慢性胰腺炎的糖尿病患者同样也有发生并发症的风险,如视网膜病变、肾脏病变及神经病变等^[8]。胰腺炎、糖尿病都是胰腺癌危险因素,而 PPDM 患者患胰腺癌的风险更高。2020 年 Cho 等纳入 139 843 例患者进行的研究中,0.7% (913 例) 被诊断为胰腺癌。其中在 PPDM、T2DM 合并胰腺炎、仅患胰腺炎和仅患 T2DM 的个体中,患胰腺癌的比例分别为 3.1%、2.3%、2.0% 和 0.6%。不过这也可能与 PPDM 患者用二甲双胍的比例较低,以及 PPDM 患者血糖控制较差有关^[15]。故 PPDM 患者出现体重减轻、黄疸、疼痛等症状时,需警惕胰腺癌。

总之,虽然近年来国内外对于 PPDM 的研究不断深入,其诊断与治疗中仍存在一些难点和困惑,需要更多的临床研究提供循证医学证据以进一步明确。临床医生在工作中需要提高对 PPDM 的认识,减少误诊、漏诊,并需要根据不同患者的具体情况进行个性化处理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Petrov MS. Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association-compliant lexicon [J]. *Pancreatol*, 2017, 17 (4): 523-526. DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.007.
- [2] Das SL, Singh PP, Phillips AR, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2014, 63 (5): 818-831. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305062.
- [3] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (3): 175-184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- [4] Soo DHE, Pendharkar SA, Jivanji CJ, et al. Derivation and validation of the prediabetes self-assessment screening score after acute pancreatitis (PERSEUS) [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49 (10): 1146-1154. DOI: 10.1016/j.dld.2017.05.021.
- [5] 项坤三. 胰腺病与糖尿病//项坤三, 主编. 特殊类型糖尿病 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 155-159.

(下转第 582 页)

- [14] Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? a systematic review of the literature[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e9088. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009088.
- [15] Cho MJ, Kim MS, Kim CJ, et al. Fasting serum C-peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(2): 80-85. DOI: 10.6065/apem.2014.19.2.80.
- [16] 陈双, 付麒, 顾榕, 等. 1 型糖尿病临床诊断模型的建立[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.006.
- [17] Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1685-1691. DOI: 10.1056/NEJMoa012350.
- [18] Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes; the diabetes prevention trial--type 1[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1068-1076. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1068.
- [19] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, et al. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes; a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1891-1902. DOI: 10.1001/jama.2017.17070.
- [20] Alhadj AM, Liu YF, Arif S, et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(402). DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf7779.
- [21] Rodriguez-Fernandez S, Almenara-Fuentes L, Perna-Barrull D, et al. A century later, still fighting back: antigen-specific immunotherapies for type 1 diabetes[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(5): 461-474. DOI: 10.1111/imcb.12439.
- [22] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 453-459. DOI: 10.2337/dc13-0626.
- [23] Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes; follow-up 1 year after cessation of treatment[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 1069-1075. DOI: 10.2337/dc13-0604.
- [24] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 603-613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
- [25] Keymeulen B, van Maurik A, Inman D, et al. A randomised, single-blind, placebo-controlled, dose-finding safety and tolerability study of the anti-CD3 monoclonal antibody oteplizumab in new-onset type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2): 313-324. DOI: 10.1007/s00125-020-05317-y.
- [26] Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3285-3296. DOI: 10.1172/JCI81722.
- [27] Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves β -Cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1917-1925. DOI: 10.2337/dc18-0494.

(收稿日期: 2021-09-15)

(上接第 564 页)

- [6] Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2011, 40(2): 206-212. DOI: 10.1097/mpa.0b013e31820032ae.
- [7] Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5): 400-406. DOI: 10.1097/MOG.000000000000199.
- [8] Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis; recommendations from PancreasFest 2012[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4): 336-342. DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
- [9] Meier JJ, Breuer TG, Bonadonna RC, et al. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5): 1346-1354. DOI: 10.1007/s00125-012-2466-8.
- [10] Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7276-7281. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
- [11] Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)--are we neglecting an important disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(3): 203-206. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.12.017.
- [12] Petrov MS, Basina M. Diagnosis of endocrine disease: diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(4): R151-R163. DOI: 10.1530/EJE-20-0974.
- [13] Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): 1486-1493. DOI: 10.2337/dc17-0542.
- [14] Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management[J]. *Pancreatol*, 2011, 11(3): 279-294. DOI: 10.1159/000329188.
- [15] Cho J, Scragg R, Petrov MS. Postpancreatitis diabetes confers higher risk for pancreatic cancer than type 2 diabetes; results from a nationwide cancer registry[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(9): 2106-2112. DOI: 10.2337/dc20-0207.

(收稿日期: 2021-10-12)