



加强我国胰源性糖尿病的研究

付建芳, 姬秋和*

空军军医大学西京医院内分泌代谢科, 西安 710032

* 联系人, E-mail: jqiuhe@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2018-03-16; 接受日期: 2018-05-06; 网络版发表日期: 2018-07-13

摘要 胰源性糖尿病是指由于胰腺外分泌功能异常导致的糖尿病, 属继发性糖尿病的一种, 1999年WHO糖尿病分类中把它归类为3C型糖尿病(T3cDM)。既往认为T3cDM患病率较低, 占糖尿病人群的0.50%~1.15%; 近年报道, 糖尿病人群中其患病率为5%~10%, 因此现在认为T3cDM的患病率是被低估的。相对于T1DM和T2DM, 我国对于T3cDM认识明显不足, 主要表现为对T3cDM的发病机制研究不充分、没有详细的流行病学资料、缺乏有效的胰腺外分泌功能评估方法和筛查路径、缺乏该类疾病干预治疗的循证医学证据及相应的治疗指南。本文将从T3cDM的流行病学现状, 临床特点及诊断和治疗进行综述, 希望引起国内同行对T3cDM的关注, 加强对T3cDM的研究和诊治。

关键词 胰源性糖尿病, 3c型糖尿病, 胰腺

1 胰源性糖尿病的国内外流行病学现状

胰源性糖尿病是指由于胰腺外分泌功能异常导致的糖尿病, 是一种继发性糖尿病, 目前归类为3C型糖尿病(type 3c diabetes mellitus, T3cDM)^[1]。

既往认为T3cDM患病率较低, 占糖尿病患者的0.50%~1.15%^[2], 近年来的资料显示, T3cDM患病率显著高于此, 有报道东南亚糖尿病人群中纤维钙化性胰腺炎患病率为15%~20%^[3,4]。德国以胰腺外分泌功能进行的回顾性资料分析显示, T3cDM患病率高达9.2%^[5], 其他资料显示西方糖尿病人群中T3cDM的患病率为5%~10%^[6]。英国2017年的登记资料显示, 31789新诊断成人糖尿病患者中胰腺疾病后糖尿病的患病率2.59/10

万人年, 显著高于1型糖尿病的1.64/10万人年^[7], 这些研究数据提示, T3cDM是继2型糖尿病之后, 患病率第二高的糖尿病亚型。经文献检索, 我国对于T3cDM没有大规模的研究, 仅有部分个案报道。我科曾使用胰功肽(BT-PABA试验)研究的资料发现, 约29.63%非1型糖尿病患者的胰腺外分泌功能受损^[8], 近期本研究组又应用粪弹性蛋白酶-1方法研究发现, 单纯2型糖尿病患者中胰腺外分泌功能受损约为7.9%, 1型糖尿病患者中胰腺外分泌功能受损者为30.4%^[9]。尽管这些资料不能明确这么高比例的胰腺外分泌功能下降是由于糖尿病自然进程所致, 还是其中具有T3cDM的因素, 但糖尿病患者中胰腺外分泌功能受损者比率很高是不争的事实, 结合国外的研究资料, 有理由认为目前我国的

引用格式: 付建芳, 姬秋和. 加强我国胰源性糖尿病的研究. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 896-901

Fu J F, Ji Q H. Strengthening the research of pancreatogenic diabetes (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 896-901, doi: [10.1360/N052018-00014](https://doi.org/10.1360/N052018-00014)

T3cDM的患病率可能也是被显著低估了. 这可能是由于相对于T1DM和T2DM, T3cDM的临床特征往往不典型, 并且我国目前几乎没有可使用的T3cDM研究手段, 因此临床难以诊断.

2 胰源性糖尿病的临床特点和常见病因

T3cDM常见的病因包括胰腺炎(急性、复发或任何原因引起的慢性胰腺炎)、胰腺切除术/创伤、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化和血色病等. 当这些疾病对胰岛的损伤达到一定程度时便可能导致糖尿病的发生. 一般认为, T3cDM的临床特点表现为血糖控制较差、外周胰岛素敏感性正常或升高、肝胰岛素敏感性降低; 同时存在蛋白质、脂肪、维生素D等吸收障碍而致的营养不良^[10]; 肠促胰素(incretin)水平及效应的降低^[11].

胰腺疾病中, 慢性胰腺炎是导致糖尿病的主要原因, 法国一项500人队列观察显示, 慢性胰腺炎发生25年后约有83%的患者将发生糖尿病^[12]. 慢性胰腺炎的常见症状包括腹痛、腹泻、脂肪泻等, 其典型的病理改变为胰腺实质组织弥漫性纤维化和钙化, 导致胰腺外分泌及内分泌功能障碍^[13,14]. 慢性胰腺炎新发糖尿病患者中, 最常见为酒精性胰腺炎^[15]. 慢性胰腺炎导致糖尿病的机制可能与以下4个方面有关: (i) 胰腺慢性进行性纤维化, 破坏 β 细胞, 功能单位减少, 导致胰岛素分泌不足^[16,17]; 胰腺炎所致糖尿病可能并非胰岛功能内源性缺陷所致, 而是分泌胰岛素的胰岛 β 细胞数量减少引起, 这种减少是短暂可逆性的还是永久不可逆的仍未明确. 有研究对一例脑死亡慢性胰腺炎相关糖尿病患者分离其胰岛进行实验分析, 发现高糖刺激下胰岛素分泌并未减少^[18], 慢性胰腺炎高血糖患者经GLP-1治疗后, 血糖水平降低显著, 且胰岛素分泌也基本恢复正常^[19]. (ii) 胰腺纤维化损害胰岛的血循环, 这可能导致肠促胰素转运障碍以及胰岛对激素的反应不良^[20]; 有研究显示慢性胰腺炎患者的肠促胰素效应降低, 添加消化酶后其水平可部分恢复^[21]. (iii) 慢性胰腺炎的炎症既损害 β 细胞也损害 α 细胞, 临床有相当一部分胰源性糖尿病患者需要胰岛素控制血糖, 但又对胰岛素比较敏感, 一旦发生低血糖往往严重且难以纠正. (iv) 胰岛PP细胞受损分泌胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)减少, PP可以抑制胃的兴奋, 延缓胃排空, 同时也能减少肝糖生成, 减轻胰岛素抵抗, 慢性胰

腺炎时PP细胞同时受损, 抑制胃肠蠕动能力下降, 肝脏对胰岛素敏感也下降, 表现为肝脏的胰岛素抵抗^[22-24]. 因此慢性胰腺炎发生发展中胰岛功能的变化可能同样具有时相性, 在使用四氧嘧啶制备大鼠(*Rattus norvegicus*)胰腺纤维化进程中, 发现胰岛 β 细胞功能变化随胰腺纤维化时间不同而不同^[25], 提示慢性胰腺炎症的发生发展不同时期, 患者的胰岛 β 细胞功能也具有不同的特点.

急性胰腺炎也可导致糖代谢紊乱, 其严重性和持续时间与胰腺损伤的程度有关; 约50%的急性胰腺炎患者可出现一过性的高血糖, 但随着胰腺炎的康复, 2~6周内多数患者高血糖消失, 仅1%~5%的患者遗留永久性的糖尿病, 需要短效胰岛素治疗. 急性暴发性胰腺炎常出现胰腺大面积的坏死及多脏器功能衰竭, 病情凶险, 预后差. 经保守治疗存活者20%~30%的患者发生糖尿病, 而胰腺切除术几乎是100%发生糖尿病^[26]. 胰腺的这种自我消化及炎症反应不仅导致酶学的改变, 也会对胰腺内分泌功能造成影响, 如胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽等的分泌可能会有所改变, 上述改变可能是急性胰腺炎所致胰源性糖尿病的病理基础. 基于上述病理改变, 急性胰腺炎所致胰源性糖尿病可能机制如下: 胰岛素分泌下降, 升高血糖的激素上调, 外周组织对葡萄糖利用下降. 动物实验提示, 急性胰腺炎早期存在胰岛素对葡萄糖刺激反应性的下降^[27]. 急性胰腺炎大鼠基础胰岛素及葡萄糖刺激释放胰岛素水平均降低; 动态实验研究也发现, 发生急性胰腺炎后大鼠的葡萄糖刺激的胰岛素释放反应I相及II相均受损, 其功能受损可能与 β 细胞内诱导性一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)的表达以及iNOS源性NO的合成有关^[28]. Anderson等人^[29]通过对急性胰腺炎患者平均42个月的随访研究发现, 胰腺炎患者胰腺内分泌功能也受损, 在重症胰腺炎患者尤为明显. 胰腺炎症等因素导致糖尿病的研究较多, 而研究显示胰十二指肠术后部分糖尿病缓解, 结合胃肠道手术治疗糖尿病等资料, 提示十二指肠局部环境改变也可能是T3cDM的患病因素之一.

胰腺癌是除急、慢性胰腺炎外导致T3cDM的又一常见胰腺疾病. 胰腺癌患者中约1/2会发生显性糖尿病^[30]. 早期缺乏特异表现, 因此中老年人突发糖尿病应警惕患胰腺癌的可能. Meisterfeld等人^[31]认为, 高胰岛素血症及由此产生的胰岛素抵抗是胰腺癌合并糖尿病

的主要特点. 胰腺癌晚期大量的 β 细胞受损是糖尿病发生或加重的重要原因. 胰腺癌引起高血糖的可能机制如下: (i) 在肿瘤发生的部位或周边 β 细胞数量减少, 受葡萄糖或胰高血糖素刺激释放的胰岛素减少; (ii) 胰岛细胞逐渐失去内分泌细胞的标志, 分化为带有糖类抗原(CA19-9)等肿瘤标志的胰腺或胰腺外细胞; (iii) 胰腺肿瘤组织释放细胞因子如白细胞介素-1及肿瘤坏死因子等有关, 前者对 β 细胞起到细胞毒性作用, 后者在高浓度下能抑制胰岛素释放. (iv) 肿瘤细胞释放过多的胰岛淀粉多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP), 使精氨酸依赖的胰岛素、胰高血糖素和生长抑素释放减少, 引起糖代谢的改变^[32]. 胰腺的肿瘤可产生一种特异性的致糖尿病因子——胰淀素(amylin). 超生理剂量的胰淀素能阻止胰岛素的分泌, 诱导胰岛素抵抗. 当胰腺肿瘤切除后胰岛素抵抗减轻, 糖尿病缓解.

全胰切除或胰腺大部分切除对糖代谢的影响主要取决于胰腺切除的范围和部位. 目前为止全胰腺切除无一例外均发生了糖尿病, 有研究显示, 胰腺远端切除80%~95%后, 术后发生糖尿病的患病率高达72%^[33]. 切除40%~80%者约30%会发生糖尿病. 胰岛在胰尾部分布较密集, 所以与切除胰腺近端比较, 切除胰腺远端对糖代谢的影响更多, 约有1/2可发生糖尿病. 现在新的技术如胰腺地形图也证实胰岛多分布在胰腺体尾部. 由于慢性胰腺炎本身和胰腺切除后都可导致糖尿病, 因此慢性胰腺炎在选择保守治疗还是手术治疗时, 应权衡利弊. 胰腺切除后糖尿病的特点包括血糖波动幅度大, 易于发生严重而难以纠正的低血糖. 这除了与胰腺切除后胰高糖素缺乏, 对儿茶酚胺的反应减弱等原因外, 还可能与吸收不良、脂肪泻、低体重、饮酒及慢性肝损害等因素相关. 胰腺切除后糖尿病患者与1型糖尿病不同, 较少发生酮症酸中毒.

血色病是由于铁在体内贮存异常增多, 肝脏、胰腺、心脏等器官铁过度沉积造成的疾病, 是引起T3cDM的原因之一. 该病发生机制可能包括以下几个方面, 首先该病与糖尿病在基因遗传上有某种联系, 使得二者同时存在的机率达60%以上. 除上述遗传因素外, 血色病患者铁在胰腺沉积也可导致胰腺浸润, 这也是发生T3cDM的重要原因^[34]. 该原因引起的糖尿病往往男性多见, 常先发生糖尿病, 后出现血色病的临床表现如青铜色皮肤、肝脏肿大、心肌受损、关节病变

和性腺功能低下等. 血色病患者一旦合并糖尿病或肝硬化, 提示预后差.

先天性胰腺囊性纤维化是一种遗传性疾病, 是由CFTR基因突变引起. 随着年龄增长, 胰腺囊性纤维化性糖尿病患病率也呈逐渐增加的趋势^[35]. 该类疾病可影响多处组织结构, 如肺部、胰腺、肝脏及生殖器官, 在胰腺早期表现为胰腺外分泌功能障碍, 晚期则导致囊性纤维化相关糖尿病(cystic fibrosis related diabetes, CFRD). CFRD表现为引起 β 细胞数量减少胰岛素分泌下降. 有学者认为, 在该病的发病初期可使用磺脲类药物进行治疗, 但多数患者由于诊断困难往往在诊断前或已有 β 细胞功能下降, 因此诊断时或最终需使用胰岛素治疗^[36]. 近几年CFRD的患病率呈下降趋势, 有报道称CFRD的患病率从1991~1995年的1.6%逐年下降至2006~2010年的0.2%^[37]. 胰管内多发大量的结石是该病的特征性表现. CFRD的临床表现变异较大, 主要为营养不良, 反复发作的上腹痛及胰腺外分泌障碍导致的症状. CFRD的早期可表现为糖耐量减低, 后发展为发生临床糖尿病后, 但较少发生酮症酸中毒.

3 胰源性糖尿病的诊断

由于T3cDM的临床特征并不典型, 目前面临的困难是难以在临床工作中进行准确分型. 大多数T3cDM在初诊时并未排除胰腺疾病的影响, 因此许多T3cDM患者一开始便被错误分类, 大约有51%的T3cDM患者诊断为T2DM^[5]. 2017年, 英国登记研究就提示胰腺疾病后糖尿病患者559例, 其中87.8%患者被诊断为2型糖尿病, 而诊断为胰腺外分泌性糖尿病只占2.7%^[7], 同样我国尚缺乏此类研究资料; 因此充分认识其临床重要性, 准确诊断T3cDM可能是未来T3cDM研究的方向之一. 2012年, 国际胰腺病研讨会指南推荐胰多肽反应缺失可作为T3cDM特异性预测指标. 有研究显示, 正常人群及T1DM患者进食混合餐后PP水平可升高4~6倍, 而T3cDM患者PP水平升高不足两倍, 1型糖尿病患者有胰岛素抗体表达, 有助于鉴别二者. T2DM患者基线PP水平常升高, 而T3cDM患者基线PP水平下降甚至缺失, 这可与T2DM进行鉴别^[24]. 我国学者对于在南方汉族人群中发现PRSSI基因的外显子突变与T3cDM发病有相关性, 且与是否需要胰岛素治疗也存在相关性^[38]. 另一研究发现, 急性炎症因子-CRP和

TNF超家族成员13在胰腺癌导致的T3cDM患者中水平升高, 肿瘤切除后其水平可降低. 该基因和炎症指标可否成为诊断指标还有待进一步研究^[39].

目前T3cDM诊断的主要标准应(必须全部满足)包括: (i) 胰腺外分泌功能不全; (ii) 胰腺病理证据; (iii) 排除1型糖尿病. 次要标准包括: (i) 胰岛 β 细胞功能受损(HOMA-B, C肽/葡萄糖比值); (ii) 无明显胰岛素功能抵抗; (iii) incretin分泌障碍; (iv) 血清脂溶性维生素(A, D, E和K)水平降低^[40].

4 胰源性糖尿病的治疗

目前尚无T3cDM治疗的相关指南, 也无抗糖尿病药物用于T3cDM患者治疗的大型RCT研究等循证医学证据. 由于其发病机制的特殊性, 对于T3cDM的管理也不宜完全借助于T1DM和T2DM的指南. 鉴于T3cDM患者除了糖代谢异常的同时存在胰腺外分泌功能异常导致的营养不良和胃肠道症状, 建议T3cDM患者如果有胰腺外分泌功能不全的临床表现, 可在平衡饮食的同时口服胰酶替代治疗. 有研究显示, 胰酶替代治疗可使餐后GIP和GLP-1增加^[41], 还有助于控制腹泻、预防脂溶性维生素的缺乏, 也可以保持肠内激素的分泌从而改善糖代谢^[42]. 慢性胰腺炎患者还常常存在维生素D的缺乏, 骨质疏松症发生率可达34%, 所以推荐常规补充维生素D. 尽管T3cDM为继发性糖尿病中的一种, 但病理生理机制不同, 因此对于不同患者应给予个性化治疗.

T3cDM患者最常见的病因是慢性胰腺炎, 慢性胰腺炎和糖尿病均是胰腺肿瘤的危险因素^[43-45], 有研究显示二甲双胍不仅可以控制血糖, 胰腺肿瘤风险可减

低70%, 因此由胰腺炎引起的T3cDM患者选择二甲双胍治疗可以获益^[46], 也有学者建议在胰腺炎引起的T3cDM患者中首选二甲双胍治疗, 尽量避免使用胰岛素和胰岛素促分泌剂, 除非血糖难以控制. 他们认为, 胰岛素和胰岛素促分泌剂有增加恶性肿瘤的风险, 而二甲双胍有降低此种风险的作用^[6]. 虽然Leader研究提示肠促胰岛素(GLP-1类似物)可升高胰淀粉酶和脂肪酶, 并未引起胰腺炎发病的增加, 但胰腺炎是该类药物的禁忌症, 因此不鼓励该类物质在T3cDM患者中使用. 目前尚无噻唑烷二酮类药物, α -葡萄糖苷酶抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂在T3cDM患者中的临床应用数据.

大部分T3cDM患者主要表现为胰岛素缺乏, 因此胰岛功能评估后为胰岛素缺乏者, 血糖控制不佳为疾病治疗的主要矛盾, 此时应选择胰岛素治疗. 事实上T3cDM经常被误诊为2型糖尿病, 但由于其胰岛功能较T2DM差, 因此相比T2DM, T3cDM患者早期血糖控制较差, 后期胰岛素需求显著增加. 有报道显示急性胰腺炎后糖尿病为5年内胰岛素使用率为20.9%, 慢性胰腺炎后糖尿病高达45.8%^[7]. 胰腺囊性纤维化、血色病、胰腺切除相关T3cDM的治疗选择胰岛素, 尤其是用于纠正重症、住院患者及严重营养不良患者的高血糖.

综上所述, 相对于T1DM和T2DM, 目前对于T3cDM的认识不足, 患病率被低估, 也未能充分认识其临床重要性. T3cDM的发病机制目前仍没有完全明确, 临床诊断缺乏有效的胰腺外分泌评估方法, 没有有效的诊断方法和预测指标, 不能早期、正确诊断该类疾病, 患者不能得到有效的治疗. 因此希望国内外同行关注T3cDM, 加强对T3cDM的研究.

参考文献

- 1 Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010, 33: S62-S69
- 2 Ganda O. Secondary forms of diabetes. In: Kahn C R, Weir G C, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. New York: Lea & Febiger, 1994
- 3 Abu-Bakare A, Taylor R, Gill G V, et al. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? *Lancet*, 1986, 1: 1135-1138
- 4 Mohan V, Pitchumoni C. Tropical chronic pancreatitis. In: Beger H G, ed. *The pancreas*. London: Blackwell Science, 1998. 688-697
- 5 Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28: 338-342
- 6 Cui Y F, Andersen D K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*, 2011, 11: 279-294
- 7 Woodmansey C, McGovern A P, McCullough K A, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 2017, 40: 1486-1493

- 8 姬秋和, 胡绍文, 李恒泽, 等. NIDDM患者中胰岛素分泌与胰腺外分泌功能关系的初步探讨. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9: 231–232
- 9 贾洪霞, 黄倩, 房玉杰, 等. 粪弹性蛋白酶法检测糖尿病患者的胰腺外分泌功能及相关因素分析. 中华糖尿病杂志, 2013, 5: 34–37
- 10 Teichmann J, Mann S T, Stracke H, et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *Eur J Med Res*, 2007, 12: 347–350
- 11 Beglinger S, Drewe J, Schirra J, et al. Role of fat hydrolysis in regulating glucagon-like Peptide-1 secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 879–886
- 12 Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2000, 119: 1324–1332
- 13 Andersen B N, Krarup T, Pedersen N T, et al. B cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia*, 1982, 23: 86–89
- 14 Bank S. Chronic pancreatitis: clinical features and medical management. *Am J Gastroenterol*, 1986, 81: 153–167
- 15 Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*, 2007, 42: 291–297
- 16 Miyahara T, Kawabuchi M, Goto M, et al. Morphological study of pancreatic endocrine in an experimental chronic pancreatitis with diabetes induced by stress and cerulein. *Ultrastruct Pathol*, 1999, 23: 171–180
- 17 Goto M, Nakano I, Kimura T, et al. New chronic pancreatitis model with diabetes induced by cerulein plus stress in rats. *Digest Dis Sci*, 1995, 40: 2356–2363
- 18 Davalli A M, Pontiroli A E, Bertuzzi F, et al. *In vitro* function of human islets isolated from the pancreas of a cadaveric donor with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Pancreas*, 1994, 9: 134–136
- 19 Hedetoft C, Sheikh S P, Larsen S, et al. Effect of glucagon-like peptide 1(7-36)amide in insulin-treated patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2000, 20: 25–31
- 20 Andersen D K. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2007, 35: 1–15
- 21 Kuo P, Stevens J E, Russo A, et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis—effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: E851–E855
- 22 Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. Distribution of pancreatic polypeptide-secreting endocrine cells in nondiabetic and diabetic cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25: 422–431
- 23 Meier J J, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31: 400–406
- 24 Śliwińska-Mossoń M, Marek G, Milnerowicz H. The role of pancreatic polypeptide in pancreatic diseases. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26: 1447–1456
- 25 叶晓莉, 付建芳, 曹宏伟, 等. 胰腺纤维化进程中大鼠胰腺GnRH及GnRHR、Bcl-2及Bax、胰岛β细胞功能的变化. 解放军医学杂志, 2010, 35: 923–928
- 26 李春霖. 胰腺外分泌病所致的糖尿病. 中国实用内科杂志, 1999, 19: 715–717
- 27 Li Y Y, Zhu G Y, Gao Y X, et al. Alteration of the pancreatic endocrine component in the early stage of acute necrotic pancreatitis in rats. *Chin Dig Dis*, 2006, 7: 164–169
- 28 Qader S S, Ekelund M, Andersson R, et al. Acute pancreatitis, expression of inducible nitric oxide synthase and defective insulin secretion. *Cell Tissue Res*, 2003, 313: 271–279
- 29 Andersson B, Pendse M L, Andersson R. Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 4944–4951
- 30 Pannala R, Leirness J B, Bamlet W R, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 2008, 134: 981–987
- 31 Meisterfeld R, Ehehalt F, Saeger H D, et al. Pancreatic disorders and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116: S7–S12
- 32 Permert J, Larsson J, Westermarck G T, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med*, 1994, 330: 313–318
- 33 Frey C F, Child Iii C G, Fry W. Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surgery*, 1976, 184: 403–414
- 34 Utzschneider K M, Kowdley K V. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6: 26–33
- 35 Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1626–1631

- 36 Lek N, Acerini C L. Cystic fibrosis related diabetes mellitus—diagnostic and management challenges. *Curr Diabetes Rev*, 2010, 6: 9–16
- 37 Papita R, Nazir A, Anbalagan V P, et al. Secular trends of fibrocalculous pancreatic diabetes and diabetes secondary to alcoholic chronic pancreatitis at a tertiary care diabetes centre in South India. *JOP*, 2012, 13: 205–209
- 38 Liu Q, Zhuang Z, Zeng K, et al. Prevalence of pancreatic diabetes in patients carrying mutations or polymorphisms of the *PRSS1* gene in the Han population. *Diabetes Tech Ther*, 2009, 11: 799–804
- 39 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: 835–844
- 40 Ewald N, Bretzel R G. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)—are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*, 2013, 24: 203–206
- 41 Hart P A, Bellin M D, Andersen D K, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1: 226–237
- 42 Rickels M R, Bellin M, Toledo F G, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*, 2013, 13: 336–342
- 43 Lowenfels A B, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1433–1437
- 44 Duell E J, Lucenteforte E, Olson S H, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*, 2012, 23: 2964–2970
- 45 Magruder J T, Elahi D, Andersen D K. Diabetes and pancreatic cancer: chicken oregon? *Pancreas*, 2011, 40: 339–351
- 46 Sadeghi N, Abbruzzese J L, Yeung S C J, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 2905–2912

Strengthening the research of pancreatogenic diabetes

FU JianFang & JI QiuHe

Department of Endocrinology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Type 3c diabetes mellitus (T3cDM) is a diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases. It is previously believed that the prevalence of this disease was low, accounting for 0.5%–1.15% of the diabetes population. Recent data on type 3c diabetes (T3cDM) showed that it might be more common than reported previously. It is 5%–10% among all diabetic subjects in Western populations. Its prevalence and clinical importance have been underestimated and underappreciated. In contrast to the management of type 1 or type 2 diabetes, the pathogenesis of T3cDM is very complex and complicated. The failure to correctly diagnose T3cDM may lead to failure to implement an appropriate medical therapy on these patients. The purpose of this review is to draw attention to T3cDM and to strengthen research and diagnosis of this disease.

pancreatogenic diabetes, type 3c diabetes mellitus, pancreas

doi: [10.1360/N052018-00014](https://doi.org/10.1360/N052018-00014)