



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Винокурова Л.В.¹, Дроздов В.Н.¹, Березина О.И.¹, Шулятьев И.С.¹, Варванина Г.Г.¹, Немежинский В.И.²

¹ ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

² РНЦ «Курчатовский институт», Москва

*Винокурова Людмила Васильевна
Москва, 10425, ул. 3-я Парковая, д. 40
Тел.: +7 (495) 304 9552
E-mail: vinokurova52@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

С целью выявления особенностей течения панкреатогенного СД и обсуждения принципов консервативной терапии обследовано 66 больных ХП в возрасте от 30 до 65 лет (55 мужчин, 11 женщин). Из них заболевание сопровождалось у 22 с формированием кальциноза ПЖ, у 13 — кист ПЖ, у 5 выявлена псевдотуморозная форма ХП, 10 больных имели клиническое и лабораторное подтверждение СД. По поводу осложненного течения ХП проведено 14 резекционных и 11 дренирующих операций на ПЖ. Диагноз ХП был поставлен на основании клинических, инструментальных, лабораторных данных. Содержание С-пептида исследовалось иммуноферментным методом. Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали по результатам дыхательного теста с использованием ¹³С-триоктанаина, который предназначен для *in vivo* диагностики внешнесекреторной функции ПЖ. Полученные данные свидетельствуют о снижении экзокринной функции ПЖ у больных с ХП как с осложнениями, так и без осложнений при сравнении с нормой в 44% ($24,3 \pm 1,7$, $26,6 \pm 1,3\%$ соответственно) по данным дыхательного теста. Значительное снижение суммарной доли выводимой метки по данным теста наблюдается у больных с ХП и кальцинозом ПЖ, сахарным диабетом, после резекционных операций по поводу осложнений ХП, и имелись достоверные различия при сравнении с группой больных ХП без осложнений ($p = 0,5$). Уровень же С-пептида в этих группах больных снижался более существенно при сравнении с группой больных ХП без осложнений, а у больных ХП и СД был снижен до $0,11 \pm 0,02$ нг/мл при норме $0,7-1,9$ нг/мл, то есть ниже минимальных значений нормы. Получена прямая корреляционная зависимость между уровнем С-пептида и показателями дыхательного теста у больных ХП после резекционных операций ($r = 0,84$, $p = 0,03$). Антитела к инсулину во всей группе исследуемых больных ХП были отрицательные, что еще раз доказывает специфический тип СД при ХП, так как антитела к инсулину могут выявляться только при СД 1-го типа. У 7 больных ХП и СД выявлялся кальциноз, 5 пациентам проведены резекционные операции, у 3 больных имелся кальциноз и проводились резекционные операции на ПЖ. Таким образом, можно заключить, что у больных ХП при формировании кальциноза ПЖ, резекциях ПЖ можно прогнозировать развитие СД. Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ у этих больных тяжелой степени.

Ключевые слова: хронический панкреатит; внешнесекреторная функция; поджелудочная железа; сахарный диабет.

SUMMARY

In order to identify features of the course pancreatic diabetes and discussion of the principles of conservative therapy were examined 66 patients with CP in age of 30 to 65 years (55 men, 11 women). Among them in 22 cases disease was followed with formation of calcification of pancreas, 13 – pancreatic cysts, and 5 revealed pseudo tumor form of CP, 10 patients had clinical and laboratory evidence of diabetes. Concerning CP complicated course were performed 14 resection and 11 draining operations on the pancreas. Based on clinical, instrumental and laboratory data was made the diagnosis of CP. Exocrine pancreatic function was assessed on the results of the breath test, using ¹³C-trioctanaine, which is applied for exocrine pancreatic function *in vivo* test. The content of C-peptide was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The data indicate pancreatic exocrine function decrease in patients with

CP with complications and without complications in compare with the norm of 44% ($24,3 \pm 1,7$, $26,6 \pm 1,3\%$, respectively) according to the breath test. Significant decrease of the cumulative output tags based on the test data of patients with CP and pancreatic calcification, diabetes mellitus, after resection surgery with CP complications, and there were significant differences in compare with a group of patients with CP without complications ($p = 0.5$). The level of C-peptide in these groups of patients decreased significantly in compare with a group of patients with CP without complications, and patients with CP and Diabetes was reduced to $0,11 \pm 0,02$ ng / ml, at a rate range of 0.7–1.9 ng / ml, ie below the minimum values of norm. Obtained a direct correlation between the level of C-peptide and indicators breath test in patients after resection HP ($r = 0,84$, $p = 0,03$). Antibodies to insulin in the whole group of studied patients CPs were negative, which proves the specific type of Diabetes at HP. Antibodies to insulin can be detected only at diabetes type 1. In 7 patients with CP and CD detected calcification, 5 patients performed resection surgery, 3 patients had calcification and conducted the pancreas resection. Thus, we can conclude that in patients with CP and formation of pancreas calcification, pancreas resections may predict the development of diabetes.

Keywords: chronic pancreatitis; exocrine function; pancreas; diabetes mellitus.

По мере прогрессирования заболевания хронический панкреатит (ХП) сопровождается развитием функциональной панкреатической недостаточности вследствие потери функционирующей паренхимы органа из-за воспалительной деструкции и формирования фиброза ткани. С практической точки зрения эта проблема имеет два важных аспекта: применение адекватной заместительной терапии и использование признаков функциональной недостаточности для диагностики. Секреция поджелудочной железы (ПЖ) играет ключевую роль в реализации пищеварения в целом и в реализации пищеварения в тонкой кишке в особенности [1]. Фиброз и атрофия ПЖ приводит помимо снижения секреции ферментов также к уменьшению секреции бикарбонатов и существенному снижению объема панкреатического секрета. При ХП фиброзная инфильтрация ведет к уменьшению количества островков Лангерганса и их дисфункции.

Гормоны, вырабатываемые в клетках островков, оказывают влияние на функцию ацинарных клеток: инсулин усиливает выделение панкреатического сока, а соматостатин и панкреатический полипептид ингибируют секрецию энзимов [2; 3]. В настоящее время выявлено, что топографическое расположение островков и ацинарной ткани позволяет осуществлять регуляцию экзокринной функции ПЖ через островки, что подтверждается открытием портального капиллярного круга кровообращения ПЖ, наличие которого обеспечивает попадание гормонов непосредственно из островков на соседние ацинусы. Артериальное кровоснабжение осуществляется сначала через А- и D-клетки, и только потом кровь попадает к В-клеткам. Гормоны, секретируемые А- и D-клетками, могут в высокой концентрации достигать В-клеток и затем — ацинарной ткани ПЖ [4]. В эксперименте показано, что инсулин повышает транспорт глюкозы и аминокислот в ацинарной ткани, синтез и фосфорилирование белков, холецистокининдуцированную секрецию амилазы [5]. Гипоинсулинемия приводит к ингибированию роста ацинарных клеток и синтеза панкреатических энзимов [6]. С другой стороны, выявлено участие гастроинтестинальных гормонов

в регуляции секреторной деятельности В-клеток. Продемонстрировано стимулирующее влияние на секрецию инсулина секретина, холецистокинина, гастрина — гормонов, регулирующих экзокринную функцию ПЖ [7; 8].

Развитие сахарного диабета (СД) при ХП варьирует между 30–83%. По данным различных авторов, признаки развития СД при ХП алкогольной этиологии выявляются в 30–50% случаев. Наблюдение за этими больными в течение 10 лет показало увеличение числа больных с нарушениями углеводного обмена почти в два раза. Панкреатогенный СД ухудшает качество жизни и является самостоятельным фактором риска смертности при ХП [9–12]. Иммуноцитохимическими исследованиями ткани ПЖ установлено, что снижение секреции инсулина у больных ХП является следствием уменьшения количества В-клеток островков Лангерганса [13–15]. Эти изменения зависят от степени воспалительного процесса в ПЖ, длительности и тяжести заболевания. Так, у больных с кальцинозом, перенесших обширный панкреанекроз, нарушения эндокринной функции в той или иной степени выявляются в 90% случаев [16]. Повышение плазменного уровня амилина у больных ХП может являться, по мнению ряда авторов, маркером нарушения эндокринной функции при панкреатитах [17]. Пока сохраняется 20–40% В-клеток, глюкоза и уровень инсулина в крови при ХП находятся в пределах нормы [7]. Выделение же инсулина на стимуляцию глюкозой чаще всего снижается. Больные с панкреатическим диабетом имеют сниженную инсулиновую активность. Факторы, ответственные за развитие панкреатогенного диабета, включают снижение массы панкреатических островков и их функции, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов и последствия оперативного лечения панкреатита [14]. А-клетки подвержены деструкции так же, как и В-клетки, то есть при ХП уровень глюкагона и его резервные возможности могут быть снижены, что способствует развитию гипогликемии. Гипогликемия является частым осложнением СД при ХП, как результат нарушенного отложения гликогена, вследствие неадекватного потребления

калорий по причине приема алкоголя или мальабсорбции. Длительная гипогликемия может быть смертельной. Больные с СД, обусловленным ХП, характеризуются нестабильным течением диабета, сниженным потреблением инсулина, устойчивостью к кетоацидозу [18; 19].

Таким образом, в регуляции эндокринной деятельности ПЖ имеет место интегральное воздействие целого ряда гормонов желудочно-кишечного тракта, которые влияют на функцию В-клеток ПЖ в процессе пищеварения. Инсулин является усилителем и модулятором влияния желудочно-кишечных гормонов на ацинарные клетки. С другой стороны, СД 1-го и 2-го типа протекает с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ и диспепсическими расстройствами [20]. Частота развития осложнений при СД, обусловленных ХП, такая же, как и при других формах СД и зависит от длительности диабета и адекватности терапии [7].

Целью исследования явилось выявление особенностей течения ХП, осложненного СД, и обсуждение принципов консервативной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 66 больных ХП в возрасте от 30 до 65 лет (55 мужчин, 11 женщин), средний возраст $46,8 \pm 9,2$ года. Заболевание сопровождалось у 22 (33,3%) больных формированием кальциноза ПЖ, у 13 (19,7%) — кист ПЖ, у 5 (7,6%) диагностирована псевдотуморозная форма ХП, и 10 (15,2%) больных имели клиническое и лабораторное подтверждение наличия сахарного диабета (СД). У 23 (34,9%) больных в период обострения заболевания отмечалось значительное повышение уровня глюкозы крови натощак, а в период ремиссии он колебался в пределах 6,1–6,9 ммоль/л. По поводу осложненного течения ХП проведено 14 резекционных и 11 дренирующих операций на ПЖ. Диагноз ХП был поставлен на основании клинических, инструментальных, лабораторных данных. Этиологическими причинами заболевания у 50 больных было злоупотребление алкоголем, у 6 — желчнокаменная болезнь, а у 10 — этиологическая причина не выяснена.

Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали по результатам дыхательного теста с использованием ^{13}C -триоктанаина, который предназначен для *in vivo* диагностики внешнесекреторной функции ПЖ, исследования метаболизма жиров. Триглицериды, содержащие различные жирные кислоты, являются основными компонентами природных жиров. Действующее фармакологическое вещество — 1,3-дистерарил-2-(I- ^{13}C) октаноилглицерол, меченный стабильным изотопом углерода. Он метаболизируется в два этапа. На первом этапе происходит отщепление I- ^{13}C каприловой кислоты в позициях 1, 3, происходящее в основном под действием липазы, синтезируемой ПЖ. На втором этапе происходит всасывание отщепленных молекул каприловой кислоты и 2-(I- ^{13}C) монооктаноилглицерола, которому

может предшествовать его расщепление до каприловой кислоты. Каприловая кислота при поступлении в тонкую кишку быстро всасывается, связывается с альбумином крови и через систему портального кровотока либо лимфатическую систему и систему общего кровообращения в составе липопротеинов доставляется в печень. Основным каналом метаболизма каприловой кислоты — митохондриальное бета-окисление, приводящее к образованию бикарбонат-иона, содержащего углерод-13, который пополняет бикарбонатный пул крови. Это приводит к увеличению доли углерода-13 в углекислоте выдыхаемого воздуха. ^{13}C -триоктаноин-тест проводился натощак. Процедура проведения занимает 6 часов. Во время исследования больному запрещалось курить, проявлять физическую активность и принимать пищу. Для проведения теста готовили тестовый завтрак. До и после приема тестового завтрака больной проводил сбор образцов выдыхаемого воздуха в специальные пронумерованные коллекторы. В коллектор № 1 — образцы воздуха до приема завтрака, затем с интервалом 30 минут — в остальные пронумерованные коллекторы. Вывод о состоянии внешнесекреторной функции ПЖ делается на основании обработки полученных данных по суммарной доле выделенной изотопной метки к исходу шестого часа дыхательного теста. Точкой разделения пациентов нормальной и нарушенной функцией ПЖ является величина 44%. Если суммарная доля выделяемой метки меньше указанной величины, то это указывает на нарушение внешнесекреторной функции ПЖ.

Содержание С-пептида и антител к инсулину определяли в крови иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов (*Accubind*, США; *Orgentec*, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по данным дыхательного теста свидетельствовали о снижении экзокринной функции ПЖ у больных с ХП как с осложнениями, так и без осложнений при сравнении с нормой 44% ($24,3 \pm 1,7$, $26,6 \pm 1,3\%$ соответственно). Значительное снижение суммарной доли выводимой метки наблюдается у больных ХП с кальцинозом ПЖ, СД, после резекционных операций по поводу осложнений ХП (табл. 1), и имелись достоверные различия при сравнении с группой больных ХП без осложнений. Уровень же С-пептида в этих группах больных снижался и достоверно отличался при сравнении с группой больных ХП без осложнений (табл. 2), а у больных ХП и СД был снижен до $0,11 \pm 0,02$ нг/мл при норме 0,7–1,9 нг/мл, то есть ниже минимальных значений нормы. У больных ХП с

Таблица 1

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ С ¹³ C-ТРИОКТАНОИНОМ У БОЛЬНЫХ ХП (%)		
Хронический панкреатит	Количество больных	Суммарная доля выводимой метки, %
Без осложнений	8	26,6 ± 1,3
С осложнениями	18	24,3 ± 1,7
— оперированные	10	22,9 ± 1,9
— резекционные	6	18,7 ± 1,6**
— дренирующие	4	29,3 ± 2,1
— кальциноз ПЖ	7	20,9 ± 1,4 *
— сахарный диабет, обусловленный ХП	10	20,8 ± 1,5 *

Примечание: * — при сравнении группы с группой без осложнений ($p < 0,05$); ** — сравнение группы больных с резекционными операциями и группы больных с дренирующими операциями ($p < 0,001$).

Таблица 2

УРОВЕНЬ С-ПЕПТИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХП (нг/мл)		
Хронический панкреатит	Количество больных	С-пептид, нг/мл
Без осложнений	19	2,3 ± 0,31
С осложнениями	47	1,29 ± 0,16 *
— оперированные	25	1,54 ± 0,29
— резекционные	14	1,18 ± 0,28**
— дренирующие	11	2,8 ± 0,62
— кальциноз ПЖ	22	0,96 ± 0,19 *
— нарушение углеводного обмена (нарушение глюкозы натощак)	23	1,22 ± 0,14*
— сахарный диабет, обусловленный ХП	10	0,11 ± 0,02*

Примечание: * — при сравнении группы с группой без осложнений ($p < 0,05$); ** — сравнение группы больных с резекционными операциями и группы больных с дренирующими операциями ($p < 0,05$).

нарушением глюкозы натощак уровень С-пептида составил $1,22 \pm 0,14$ нг/мл, а у больных ХП без признаков нарушения углеводного обмена — $1,76 \pm 0,12$ нг/мл. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем С-пептида и показателями дыхательного теста у больных ХП после резекционных операций ($r = 0,84, p = 0,03$). Антитела к инсулину не определялись во всей группе исследуемых больных. При ХП, осложненном СД, у 7 больных выявлялся кальциноз, у 5 — были проведены резекционные операции, 3 больных имели кальциноз ПЖ и у них проведены резекционные операции на ПЖ. Этиологической причиной панкреатогенного СД в нашем исследовании был алкоголь. Таким образом, можно заключить, что у больных ХП при формировании кальциноза ПЖ, резекциях ПЖ можно прогнозировать развитие СД, что подтверждается и литературными данными. Раннее развитие кальцификации и проведение панкреатодуоденэктомии являются факторами риска формирования СД. Так, при наличии кальцификации опасность развития СД увеличивается в три раза, а после тотальной панкреатэктомии СД развивается во всех случаях, после резекционных операций на ПЖ — в 40–50%. Такие осложнения ХП, как псевдокисты, дуоденостеноз, холедохостеноз, тромбоз селезеночной, воротной вен, не являются факторами риска присоединения СД [21–23]. Нарушение внешнесекреторной функции

ПЖ у больных панкреатогенным СД чаще всего тяжелой степени, то есть экзокринная и эндокринная недостаточность развивается параллельно. Антитела к инсулину во всей группе исследуемых больных ХП были отрицательные, что еще раз доказывает специфический тип СД при ХП. Антитела к инсулину могут выявляться только при СД 1-го типа [24]. При СД 1-го и 2-го типа экзокринная недостаточность чаще бывает легкой и умеренной. Необходимо обратить внимание на то, что на практике панкреатогенный СД диагностируют редко, а ставят неправильный диагноз: СД 1-го или 2-го типов [23].

Лечение СД при ХП должно быть индивидуальным и проводится инсулином. Поддержание оптимального уровня глюкозы может предотвратить микроциркуляторные осложнения. В настоящее время инсулинотерапия проводится различными методами с применением различных форм инсулина. Используют, как правило, препараты человеческого генно-инженерного инсулина. Оптимальным является режим интенсифицированной инсулинотерапии с введением инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи и инъекцией инсулина пролонгированного действия перед сном. Такая терапия позволяет имитировать физиологическую секрецию инсулина, при которой имеется базисный уровень гормона в крови и пик его секреции — в ответ на пищевые

раздражает. Доза инсулина пролонгированного действия составляет около половины общего количества вводимого инсулина [24; 7]. Кроме того, больные СД, при ХП должны обязательно получать ферментную заместительную терапию в адекватных дозах постоянно, что оказывает положительное влияние на компенсацию диабета. Среди лекарств данной группы, можно выделить препарат Эрмиталь. Капсулы препарата Эрмиталь содержат стандартный высокоактивный панкреатин в виде микрокапсул. Форма выпуска препарата обеспечивает полное высвобождение резистентных к действию желудочного сока микрокапсул из капсулы в желудке с последующим мелкодисперсным перемешиванием микрокапсул с химусом и одновременным пассажем их в полость двенадцатиперстной кишки, где в свою очередь происходит быстрое выделение ферментов из микрокапсул при pH > 5. Вследствие этого прием препарата Эрмиталь приводит к ранней активации протеаз в начальном отделе двенадцатиперстной кишки [25], поэтому действие препарата может быть более прогнозируемое, особенно при наличии у пациента болевого синдрома. Ферменты ПЖ, содержащиеся в препарате Эрмиталь, не всасываются в кровь. Они инактивируются и перевариваются в кишечнике, как белки путем аутолиза и протеолиза. Остаточную ферментативную активность можно

определить в кале. Используемые дозировки препарата – 10 000, 25 000 и 36 000 ЕД FIP.

При подборе ферментного препарата для заместительной терапии определяющим является активность липазы. Это связано с тем, что при заболеваниях ПЖ продукция и секреция липазы страдают раньше, чем амилитических и протеолитических ферментов. Липаза быстрее и более выражено инактивируется при закислении двенадцатиперстной кишки (ДПК) из-за снижения продукции панкреатических бикарбонатов. При снижении pH в ДПК происходит преципитация желчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира. Доза препарата при СД, обусловленном ХП, обычно не менее 25-40 000 ЕД на один прием и не менее 100 – 150 000 ЕД FIP в день. Высокое содержание ферментов в препарате Эрмиталь позволяет сократить в разы кратность приема лекарства в сутки при сохранении оптимально подобранной терапевтической дозы липазы и достигнуть ожидаемого эффекта. О необходимости применения высоких доз ферментных препаратов у больных с тяжелой степенью панкреатической недостаточности имеются указания в литературных источниках последних лет [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Beger H.G. Diseases of the Pancreas / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron (ed.). — Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 2008. — 949 p.
2. Kloppell G., Maillat B. Pathology of acute and chronic pancreatitis // Pancreas. — 1993. — Vol. 8. — P. 659–670.
3. Leeson T.S., Paparo F.F. Text/Atlas of histology. — Philadelphia; L. Toronto, — 1988. — P. 463–475.
4. Keller J., Layter P. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus // Pancreas disease: Basic science clinical management / C.D. Johnson, C.W. Imrie. et al. — London, 2004. — Vol. 21. — P. 267–278.
5. Karlsson Sven, Ahren B.O. Cholecystokinin and Regulation of Insulin Secretion // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol.27. — P. 161–165m.
6. Czako L., Hegyi H., Rakonczay J.Z., Jr. et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance // Pancreatolgy — 2009. — Vol. 9, № 4. — P. 351–359.
7. Pedersen N., Larsen S., Seidelin J.B., Nielsen O.H. Alcohol modulates levels of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39, № 3. — P.277–282.
8. Sjoberg R.J., Ridd G.S. Pancreatic diabetes mellitus // Diabetes Care. — 1989. — Vol. 12. — P. 715–724.
9. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30 — S. 42–47.
10. Diem P. Pathogenesis and treatment of diabetes secondary to chronic pancreatitis // Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy / Buchler M.W., Friess H., Uhl W., Malfertheiner P. (eds.). — Berlin: Blackwell, 2002. — P. 355–358.
11. Angelopoulos N., Dervenis C., Goula A. et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatolgy — 2005. — Vol. 5. — P. 122–131.
12. Koizumi M., Yoshida Y., Abe N. Pancreatic diabetes in Japan // Pancreas. — 1998. — Vol. 16. — P. 385–391.
13. Винокурова Л.В., Астафьева О.В. Взаимодействие экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 58–60.
14. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. — М.: Изд. МИА, 2003. — 87с.
15. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // J. Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119 — P. 1324–1332.
16. Садоков В.А. Клиническое течение алкогольного панкреатита // Тер. арх. — 2003. — № 3. — С. 45–48.
17. Gasiorowska A., Orszulak-Michalak D., Kozłowska A., Malecka-Panas E. Elevated lasting plasma level of islet amyloid polypeptide (IAPP) in chronic alcoholic pancreatitis (CAP) // Hepatogastroenterology. — 2003. — Vol. 50, № 49. — P. 258–262.
18. Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 254–259.
19. Севергина Э.С. Инсулинзависимый сахарный диабет — взгляд морфолога. — М.: ВИДАР, 2002. — 149 с.
20. Spandens A., el-Salhy V., Suhr O. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle — aged diabetic patients // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34, № 12. — P. 1196–1202.
21. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.
22. Malka D., Levy Ph. Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Pancreatic disease: Basic science and clinical management / C.D. Johnson, C.W. Imrie. — London, 2004. — Vol. 20. — P. 251–266.
23. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2011. — 460 с.
24. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Баранов В.Л., Потин В.В. Эндокринология в таблицах и схемах. — М.: МИА, 2009. — 654 с.
25. Бурков С.Г. Ферментозаместительная терапия хронического панкреатита // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. — 2010. — Т. 3, № 4. — с. 191–193.
26. Dominguez-Munoz J.E. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons. — 2007. — 535 p.