

• 院士论坛 •



李兆申 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院临床医学研究中心主任，教授、主任医师、博士生导师。中国工程院院士，第十三届全国政协委员，国家消化系统疾病临床医学研究中心主任，免疫与炎症全国重点实验室主任，国家消化疾病质控中心主任，上海市胰腺疾病研究所所长。兼任中国医师协会常务理事、内镜医师分会会长，上海市医学会副会长，《中华胰腺病杂志》总编辑。曾任国务院学位委员会学科评议组成员，中华医学会常务理事，第五、第六届中华医学会消化内镜学分会主任委员，中国医师协会胰腺病学专业委员会主任委员。从事医教研一线工作 40 余年，在消化内镜技术创新和胰腺病研究与诊治领域做出了系统性创新工作。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230532

胰腺外分泌型糖尿病研究进展

周筱雨，张 葑，胡良峰，李兆申*

海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院消化内科，上海 200433

〔摘要〕 胰腺外分泌型糖尿病（DEP）曾被称为胰腺糖尿病、胰源性糖尿病、3c 型糖尿病等，目前其发病率已超过 1 型糖尿病。DEP 的发生机制、临床表现与原发胰腺疾病相关，在管理方面需兼顾胰腺内、外分泌功能，综合治疗糖尿病和胰腺原发疾病。目前尚无 DEP 相关的指南，其诊断标准、与 2 型糖尿病的鉴别、降糖方案的选择等皆为临床实践中的难点。本文回顾了 DEP 相关的临床研究，对其术语演变、发生机制、临床表现、并发症、诊断、管理方案等进行综述。

〔关键词〕 糖尿病；胰腺外分泌功能不全；胰腺炎；胰腺肿瘤

〔引用本文〕 周筱雨，张葑，胡良峰，等. 胰腺外分泌型糖尿病研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(7): 831-837. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230532.

Diabetes of the exocrine pancreas: recent advances

ZHOU Xiaoyu, ZHANG Di, HU Lianghao, LI Zhaoshen*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 Diabetes of the exocrine pancreas (DEP) used to be called pancreatic diabetes, pancreatogenic diabetes or type 3c diabetes mellitus. Currently, the incidence of DEP is higher than that of type 1 diabetes mellitus. The pathogenesis and clinical manifestations of DEP are related to primary pancreatic diseases. In terms of management, we need to consider both pancreatic endocrine and exocrine functions, and comprehensively treat diabetes mellitus and primary pancreatic diseases. By now, there has been no guideline related to DEP; its diagnostic criteria, differentiation with type 2 diabetes mellitus, and selection of hypoglycemic programs are challenges in clinical practice. This article reviews the clinical studies related to DEP, and summarizes the evolution of its terminology, pathogenesis, clinical manifestations, complications, diagnosis, treatment and management.

〔收稿日期〕 2023-09-21

〔接受日期〕 2024-09-05

〔基金项目〕 上海申康医院发展中心临床科技创新项目（SHDC12021107）。Supported by Clinical Science and Technology Innovation Program of Shanghai Hospital Development Center (SHDC12021107).

〔作者简介〕 周筱雨，博士生。E-mail: XYzhou0116@163.com

*通信作者（Corresponding author）。E-mail: zhaoshen-li@hotmail.com

[Key words] diabetes mellitus; pancreatic exocrine insufficiency; pancreatitis; pancreatic neoplasms

[Citation] ZHOU X, ZHANG D, HU L, et al. Diabetes of the exocrine pancreas: recent advances[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(7): 831-837. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230532.

胰腺是人体第二大消化腺,具有内、外分泌功能。外分泌部主要由腺泡细胞和导管构成,分泌多种消化酶进入肠道,对消化食物起到重要作用。内分泌部又称为胰岛,散在分布于胰腺实质内,主要合成分泌胰岛素、胰高血糖素等多种激素,参与人体的糖代谢调节。当存在胰腺外分泌疾病时,在多种机制的共同作用下,胰腺内分泌功能也会受到影响,出现糖代谢紊乱,从而导致糖尿病。一项回顾性队列研究($n=31\,789$)报道,胰腺疾病后糖尿病在成人发病的糖尿病中占1.8%,而1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)分别占1.1%和97.1%;从发病率来讲,胰腺疾病后糖尿病为2.59/10万,高于T1DM(1.64/10万),但远低于T2DM(142.89/10万)^[1]。这类糖尿病的发生机制不同于T1DM和T2DM,2017年Petrov^[2]首次将胰腺炎、胰腺癌、胰腺囊性纤维化这3类疾病相关的糖尿病统称为胰腺外分泌型糖尿病(diabetes of the exocrine pancreas, DEP)。本文从DEP的定义、术语演变、发生机制、临床表现、并发症、诊断、管理方案等方面展开综述。

1 定义和术语演变

胰腺外分泌疾病相关糖尿病的含义和命名经历了几次演变。19世纪末,有学者发现动物在切除胰腺后会出现糖尿病,于是将这类糖尿病命名为胰腺糖尿病(pancreatic diabetes)^[3]。20世纪中叶,随着对胰腺功能认识的加深,又有学者将这类由于胰腺的损伤和疾病启动的糖尿病称为“胰腺剥夺糖尿病(pancreoprivic diabetes)”和“胰源性糖尿病(pancreatogenic diabetes)”^[4]。1997年,糖尿病国际专家委员会提出了4种分类:T1DM、T2DM、其他特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病。在该分类列表中,胰腺外分泌功能损害背景下的糖尿病被归类为特殊类型(编号为“Ⅲ”)下的第3亚类(编号为“C”)^[5]。2008年,Hardt等^[6]依据该列表的编号,称这类糖尿病为“3c型糖尿病(type 3c diabetes mellitus, T3cDM)”。尽管这一

称谓在其后多年间被广泛使用,但并未得到学界的一致认可。2020年起,美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)发布的指南中新增了这类糖尿病的相关内容,并使用了“胰腺糖尿病或胰腺外分泌背景下的糖尿病(pancreatic diabetes or diabetes in the context of disease of the exocrine pancreas)”这一命名^[7]。

然而,随着糖尿病机制研究的不断深入,人们意识到几乎所有类型的糖尿病都与胰腺息息相关,有学者提出“胰腺糖尿病”“胰源性糖尿病”“胰腺剥夺糖尿病”等称谓的词义过于宽泛,无法突出胰腺外分泌功能损害这一病理生理特点^[2]。Petrov教授团队研究发现,在胰腺炎、胰腺癌、囊性纤维化这些胰腺疾病的病程中,胰腺外分泌部和胰腺小叶间(而非胰岛)会发生明显的脂肪沉积,导致胰腺外分泌功能受损^[8]。不仅如此,脂肪沉积也可能逐渐累及邻近的胰岛,损伤胰腺内分泌功能,这与目前已知的T1DM、T2DM的发生机制有所不同^[9-10]。基于此,2017年Petrov教授^[2]提出了DEP这一概念,主要包括胰腺炎后糖尿病(post-pancreatitis diabetes mellitus, PPDM)、胰腺癌相关糖尿病(pancreatic cancer-related diabetes, PCRD)、囊性纤维化相关糖尿病3类^[2]。其中,PPDM自2022年起被写入ADA指南^[11]中。相较于胰腺糖尿病、T3cDM等概念,DEP更精准地将这类糖尿病和其他类型糖尿病进行了区分,并直观、准确地地点明了其病理生理特点。

2 发生机制

DEP的发生与原发胰腺疾病息息相关,是多种机制共同作用的结果,尚未完全阐明。目前研究认为PPDM的发生主要有3种机制^[12]:(1)慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)胰腺纤维化不断进展或重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)胰腺坏死和感染,都可能直接损伤胰岛组织,导致胰岛 β 细胞减少、胰岛素绝对缺乏。(2)胰腺在炎症环境下会释放TNF、IL等多种促炎因子,抑制胰岛素的分泌,同时也会引起胰岛素

抵抗^[13]。(3)胰腺损伤会导致胰腺PP细胞分泌胰多肽不足,引起肝脏胰岛素受体减少、敏感性下降,出现胰岛素抵抗^[14]。

胰腺癌、囊性纤维化等病因继发糖尿病的机制更为复杂,目前仍未研究透彻。其可能与多种免疫、遗传等因素引起的副肿瘤效应、多器官纤维化、淀粉样蛋白沉积等相关,进而导致β细胞功能障碍和胰岛素抵抗^[15-16]。

3 临床表现和并发症

除胰腺原发疾病的临床表现,DEP的临床表现同样包括典型的糖尿病“三多一少”症状,即多饮、多尿、多食、体重减轻。然而,与T2DM不同,DEP可表现为“脆性糖尿病”,即血糖忽高忽低、波动幅度大,易出现低血糖事件。

在DEP中,PPDM是占比最大的一类,根据胰腺炎类型的不同,PPDM还可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)2个亚型^[2],其并发症和临床转归是目前临床研究的热点。

一项队列研究发现,PPDM-A和PPDM-C的严重低血糖发生风险分别为T2DM的3.8倍和7.4倍^[17]。这可能与胰岛α细胞数量减少和功能障碍有关,导致机体对低血糖的敏感性下降,在使用降糖药后胰高血糖素的反馈分泌不足^[18]。此外,多数患者还会伴有胰腺疾病和不同程度外分泌功能受损的临床表现,如反复或持续的中上腹疼痛、腹胀、脂肪泻、营养不良等。Lin等^[19]对506例PPDM-C患者和5060例无CP的糖尿病患者资料进行了回顾性分析,发现前者酮症酸中毒、高渗状态、低血糖和死亡风险更高($P<0.0001$)。Cho等^[20]回顾性分析了PPDM($n=491$)、T2DM合并胰腺炎($n=1051$)、胰腺炎($n=6933$)、T2DM($n=131368$)患者数据,结果显示4组患者中胰腺癌的发生率分别为3.1%、2.3%、2.0%和0.6%,其中PPDM-A的胰腺癌发生风险是T2DM的5倍(调整 $HR=5.08$, 95% CI 2.49~10.33),PPDM-C的胰腺癌发生风险则高达T2DM的12倍(调整 $HR=11.95$, 95% CI 5.59~25.53)。

糖尿病慢性并发症一直以来备受关注,主要包括心血管疾病、肾病、视网膜病变、神经病变和糖尿病足5类。其中心血管疾病是糖尿病患者最

主要的死亡原因,过去认为由于脂肪吸收不良等因素,伴有胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)的DEP患者可能较少发生心血管并发症^[18]。然而,丹麦的一项回顾性队列研究发现,PPDM-A和PPDM-C患者主要心血管事件的发生率与T2DM患者相比差异均无统计学意义($P=0.5599$ 、 0.9110)^[17]。新西兰的一项研究也得出类似结论,该研究对PPDM和T2DM患者进行年龄和性别匹配后分析发现,两者心血管事件相关死亡率相似^[21]。对于视网膜病变,Jamison等^[22]报道北爱尔兰PPDM-C患者视网膜病变的患病率为37%,与已有报道的T2DM视网膜病变患病率^[23]相似。Dugic等^[24]发现,PPDM患者微血管病变的发生率高于确诊CP前患有糖尿病的患者(67.9% vs 55.6%, $P<0.05$),包括肾病(45.0% vs 32.5%)、神经病变(42.2% vs 31.0%)、视网膜病变(24.8% vs 12.8%)、糖尿病足(13.8% vs 9.5%)。此外,另有研究表明PPDM-C患者与T2DM患者相比,神经病变、肾病、视网膜病变、心血管疾病和外周动脉疾病的发生风险更高,在PPDM-A患者中也存在这样的趋势,但差异无统计学意义^[25]。

4 诊断和鉴别诊断

虽然DEP具有特定的机制及临床特点,但目前临床诊断上仍存在一些争议。2013年Ewald和Bretzel^[26]针对这类糖尿病提出了相关的诊断依据。其中,3条主要特征需全部满足,分别是:(1)存在PEI(通过粪弹性蛋白酶检测或直接胰腺功能测定);(2)影像学检查(超声内镜、MRI、CT)发现胰腺存在病变;(3)T1DM相关的自身免疫标志物阴性。此外,还提出4条次要特征:(1)胰岛β细胞功能受损;(2)无明显胰岛素抵抗;(3)肠促胰素分泌受损;(4)血清脂溶性维生素水平降低。2022年的ADA指南中也引用了上述3条主要标准作为这类糖尿病的特征^[11]。但是,该诊断依据仍存在很多争议和局限性,主要聚焦于PEI能否作为DEP的诊断标准。首先,并非所有的胰腺疾病患者都会出现PEI,Petrov教授^[2]认为PEI只是DEP发生的危险因素,而不能作为诊断标准。其次,PEI在其他类型糖尿病患者中也不少见,多项研究报道T1DM和T2DM患者也存

在 PEI, 患病率分别为 40% (26%~74%) 和 27% (10%~56%)^[27]。第三, 临床上 PEI 的检测与诊断本身存在局限性, 作为金标准的 72 h 粪便脂肪吸收试验法费时、烦琐, 临床上较少开展; 而目前常用的粪弹性蛋白酶 1 检测法对轻中度 PEI 的灵敏度较差。

临床上 DEP 的诊断仍存在许多困境, 当患者同时确诊胰腺疾病和糖尿病时常常无法确定因果关系, 此外还需考虑到许多患者存在其他类型糖尿病 (如 T2DM) 合并胰腺疾病的情况。DEP 和 T2DM 的鉴别是困扰临床医师的难点之一, 一方面是由于 DEP 的诊断标准尚有许多局限性和争议, 另一方面则是因为这类糖尿病尚无特异且灵敏的诊断标志物。Qi 等^[28]的研究或许有助于 PPDM 与 T2DM 的鉴别, 该研究比较了这两类患者在混合餐试验后的肠道激素水平及胰腺相关指标, 发现 PPDM 患者的 C 肽、胰岛素、胃饥饿素、YY 肽的水平更低, 且胰岛素敏感性更高、胰岛 β 细胞功能受损更严重, 而两者糖化血红蛋白、血糖、胰高血糖素、胰多肽、胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)、胃抑制肽水平无明显差异。值得一提的是, 在诊断 PPDM 时需排除因胰腺炎发作或治疗引起的应激性高血糖, 建议患者出院 90 d 后再复查空腹血糖或糖化血红蛋白^[4]。多数学者认为在诊断 PPDM 时应充分考虑胰腺炎和糖尿病发生时间的先后关系, 在现有报道中大多直接将胰腺炎确诊后发现的糖尿病划分为 PPDM^[29]。因此, 综合考虑患者胰腺疾病病史、影像学资料、多种胰腺和肠道激素水平等因素可以更好地识别 DEP。

5 管理方案

对 DEP 患者进行全面评估有助于确定个体化的治疗目标并制定合理的管理方案。应详细询问患者的病史并进行必要的检查, 包括但不限于胰腺内外分泌功能、肝功能、肾功能、血脂、营养状况、激素水平。胰腺内分泌功能的评估需涵盖血糖水平、胰岛功能及胰岛素抵抗情况, 检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖、胰岛素、C 肽等指标, 必要时可通过连续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM) 了解血糖波动情况并尽快确定降糖治疗方案。胰腺外分泌功能主要通过粪弹性蛋白酶 1 检测, 同时需关注患者脂肪泻症状。此外,

在初诊和复诊过程中也应注意糖尿病并发症和胰腺癌的筛查。

DEP 的管理较为复杂, 需同时兼顾胰腺内、外分泌功能, 为患者制定个体化的管理方案。一方面控制原发胰腺外分泌疾病的进展, 防治营养不良、胰腺假性囊肿等各种相关并发症; 另一方面是降糖治疗, 避免出现酮症酸中毒、高渗性高血糖状态等急性代谢紊乱, 预防和延缓慢性并发症的发生、发展。目前尚未有针对 DEP 相关的指南, 临床管理原则依旧遵循糖尿病管理的五大方面: 患者教育、营养治疗、运动治疗、血糖监测和药物治疗。

5.1 生活方式改善 生活方式的改善在 DEP 治疗中贯穿全程, 主要包括戒烟、戒酒、规律运动和饮食控制。外分泌功能受损的患者可能并发营养不良, 需注意定期评估营养状况, 适当补充脂溶性维生素和微量元素, 如果无严重脂肪泻则无须刻意减少脂肪摄入^[30]。

5.2 降糖药物治疗 降糖药主要依据患者血糖情况、胰岛素缺乏和胰岛素抵抗程度进行选择, 初始阶段通常使用二甲双胍或联用其他口服降糖药, 随着疾病进展, 后期往往需要接受胰岛素治疗。早期患者血糖轻度升高或有明显胰岛素抵抗时建议首选二甲双胍治疗, 该药不易引起低血糖, 并且在预防并发症方面有额外益处。动物实验和临床研究都证明二甲双胍可以抑制胰腺癌的发生^[31-32]。对于 PPDM 患者, 使用二甲双胍可减少心肌梗死、脑卒中等急性心血管事件的发生风险, 降低患者的死亡率^[33-34]。Cho 等^[34]发现在 PCRD 患者中, 二甲双胍治疗带来的生存获益并不明显; 但对于非晚期、未转移的胰腺癌患者, 有研究表明二甲双胍治疗后患者生存期有所延长^[32-34]。需注意的是, 二甲双胍存在腹部不适、恶心呕吐、腹泻等消化道不良反应, 同时也可能导致体重下降, 对于已存在明显消化道症状或营养状况不佳的胰腺疾病患者, 在选用二甲双胍时仍需谨慎。

一般而言, 若单用二甲双胍疗效不佳, 可联用其他口服降糖药。但其他几类药物目前尚无在 DEP 中应用的相关研究, 需谨慎使用。促胰岛素分泌剂 (磺脲类和格列奈类) 降糖效果较好, 但低血糖风险较高。噻唑烷二酮类药物 (如吡格列酮) 可以增加靶细胞对胰岛素的敏感性, 单独使用时不易发生低血糖; 但是这类药物与骨折的风险增加有关,

而 PEI 患者可能会继发骨质疏松,使用时需权衡利弊^[35]。

肠促胰素类药物是近年来应用的新型降糖药,包括二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂(如西格列汀)和 GLP-1 受体激动剂(如利拉鲁肽)。这类药物通过调节 GLP-1 的活性促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,达到调节血糖的目的。这类药物直接作用于胰腺,影响胰腺的生理功能,有潜在的诱发急性胰腺炎等不良事件的风险,但也有学者认为它们并不会增加胰腺炎或胰腺癌的发生风险^[36-38]。尽管存在争议,2024 年 ADA 指南依然提到了 DEP 患者应避免使用肠促胰素类等会使胰腺炎风险增加的药物^[39]。DPP-4 抑制剂的不良反应以鼻咽炎、上呼吸道感染、水肿、头痛为主,而 GLP-1 受体激动剂则有更明显的胃肠道不良反应(约 10%~50% 的患者),包括恶心、腹泻呕吐、便秘等^[40]。此外, GLP-1 受体激动剂还具有减缓胃排空、抑制食欲的作用,从而减少食物吸收、减轻体重,但胰腺外分泌疾病患者本身消化吸收功能有所减退,使用这类药物可能会引起或加重营养不良^[41]。目前并无针对 DEP 患者使用肠促胰素类药物的数据,其安全性、有效性和对原发胰腺疾病的影响仍缺乏相关的临床研究证据。

相较于 T2DM 患者, DEP 患者的血糖更不易控制,当通过改善生活方式和口服降糖药治疗仍无法达到理想的血糖水平时,应及时开始胰岛素治疗。Woodmansey 等^[1]报道了 PPDM 患者在诊断后 1 年和 5 年血糖控制不良的比例,分别为 40.3% 和 61.9%,均显著高于 T2DM 患者。在胰岛素使用方面, PPDM 患者使用时机远早于 T2DM 患者,使用比例也高于 T2DM 患者^[1,42]。研究发现,诊断后 1 年 PPDM-C、PPDM-A、T2DM 患者使用胰岛素的比例分别为 28.9%、9.7%、1.4%,诊断后 5 年上升为 45.8%、20.9%、4.1%^[1]。胰岛素的使用涉及制剂选择、治疗方案、注射装置、血糖监测等多个方面, DEP 患者初始剂量的计算可以参照 T1DM,根据血糖控制效果酌情调整^[13]。由于“脆性糖尿病”的特点,在单用胰岛素或联用其他降糖药时,需注意避免低血糖的发生,必要时可使用胰岛素泵。

5.3 血糖监测 目前常用的血糖监测方法包括毛细血管血糖监测、糖化血红蛋白监测、CGM 等,应综合考虑患者血糖情况、降糖药物使用、血糖

控制目标等因素制定合适的监测方案。近年来,许多研究表明相较于传统的指尖血糖监测, CGM 更有利于患者血糖控制。Martens 等^[43]开展的一项多中心随机对照研究结果显示,在接受基础胰岛素治疗、血糖控制不佳的 T2DM 患者中,与指尖血糖监测组相比, CGM 组在 8 个月时糖化血红蛋白水平下降程度更大(−1.1% vs −0.6%, $P=0.02$);类似的, Leelarathna 等^[44]在 T1DM 患者中也发现使用 CGM 比指尖血糖监测能使糖化血红蛋白水平下降更多(−0.8% vs −0.2%, $P<0.001$)。然而,目前尚无针对 DEP 患者的 CGM 临床研究,仍缺乏相关数据来明确 CGM 在 DEP 患者中是否具有改善血糖控制的作用。

5.4 PEI 的治疗 胰酶替代疗法是 PEI 首选的治疗方式,有助于提高脂肪、蛋白质和维生素的吸收,同时缓解消化不良症状、维持良好的营养状况^[45],但其对 DEP 的治疗作用尚无相关研究。

6 小 结

随着相关研究的不断深入, DEP 受到越来越多的关注。DEP 发病率已超过 T1DM,现有研究表明 DEP 与其他类型糖尿病不同,有着特殊的病理生理特点和临床表现,管理方案的制定需兼顾患者胰腺内、外分泌功能,综合治疗胰腺原发疾病和糖尿病。目前 DEP 相关的机制、临床特点、并发症、治疗与管理等方面的研究仍十分欠缺,未来需要更多的循证医学证据,以进一步明确其特征并制定更优的诊疗计划。

[参 考 文 献]

- [1] 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[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): 1486-1493. DOI: 10.2337/dc17-0542.
- [2] PETROV M S. Diabetes of the exocrine pancreas: American diabetes association-compliant lexicon[J]. *Pancreatology*, 2017, 17(4): 523-526. DOI: 10.1016/j.pan.2017.06.007.
- [3] HARLEY V. Experimental pathological evidence proving the existence of pancreatic diabetes[J]. *J Anat Physiol*, 1892, 26(Pt 2): 204-219.
- [4] PETROV M S. Diagnosis of endocrine disease: post-

- pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(4): R137-R149. DOI: 10.1530/EJE-20-0468.
- [5] The Expert Committee on the Diagnosis Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(7): 1183-1197. DOI: 10.2337/diacare.20.7.1183.
- [6] HARDT P D, BRENDEN M D, KLOER H U, et al. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed?[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(Suppl 2): S165-S169. DOI: 10.2337/dc08-s244.
- [7] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
- [8] SINGH R G, CERVANTES A, KIM J U, et al. Intrapancreatic fat deposition and visceral fat volume are associated with the presence of diabetes after acute pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(6): G806-G815. DOI: 10.1152/ajpgi.00385.2018.
- [9] SREEDHAR U L, DESOUZA S V, PARK B, et al. A systematic review of intra-pancreatic fat deposition and pancreatic carcinogenesis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(11): 2560-2569. DOI: 10.1007/s11605-019-04417-4.
- [10] PETROV M S, TAYLOR R. Intra-pancreatic fat deposition: bringing hidden fat to the fore[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(3): 153-168. DOI: 10.1038/s41575-021-00551-0.
- [11] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S17-S38. DOI: 10.2337/dc22-S002.
- [12] HART P A, BELLIN M D, ANDERSEN D K, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 226-237. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- [13] HART P A, BRADLEY D, CONWELL D L, et al. Diabetes following acute pancreatitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(8): 668-675. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4.
- [14] WYNNE K, DEVEREAUX B, DORNHORST A. Diabetes of the exocrine pancreas[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(2): 346-354. DOI: 10.1111/jgh.14451.
- [15] ANDERSEN D K, KORC M, PETERSEN G M, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer[J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1103-1110. DOI: 10.2337/db16-1477.
- [16] GÁL E, DOLENŠEK J, STOŽER A, et al. Mechanisms of post-pancreatitis diabetes mellitus and cystic fibrosis-related diabetes: a review of preclinical studies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 715043. DOI: 10.3389/fendo.2021.715043.
- [17] OLESEN S S, VIGGERS R, DREWES A M, et al. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality in postpancreatitis diabetes mellitus versus type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(6): 1326-1334. DOI: 10.2337/dc21-2531.
- [18] DUGGAN S N, EWALD N, KELLEHER L, et al. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(1): 3-8. DOI: 10.1038/ejcn.2016.127.
- [19] LIN C H, YEH N C, WANG J J, et al. Effect of chronic pancreatitis on complications and mortality in DM patients: a 10-year nationwide cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgaa035. DOI: 10.1210/clinem/dgaa035.
- [20] CHO J, SCRAGG R, PETROV M S. 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.
- [21] CHO J, SCRAGG R, PETROV M S. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: a population-based matched cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(5): 804-812. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000225.
- [22] JAMISON C, PETO T, QUINN N, et al. Screening attendance, prevalence and severity of diabetic retinopathy (DR) in a cohort of patients with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis (DMsCP) in Northern Ireland[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e002267. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002267.
- [23] VOIGT M, SCHMIDT S, LEHMANN T, et al. Prevalence and progression rate of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in correlation with the duration of diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(9): 570-576. DOI: 10.1055/s-0043-120570.
- [24] DUGIC A, HAGSTRÖM H, DAHLMAN I, et al. Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes[J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11(1): 79-91. DOI: 10.1002/ueg2.12344.
- [25] LEE N, PARK S J, KANG D, et al. Characteristics and clinical course of diabetes of the exocrine pancreas: a nationwide population-based cohort study[J]. *Diabetes*

- Care, 2022, 45(5): 1141-1150. DOI: 10.2337/dc21-1659.
- [26] EWALD N, BRETZEL R G. 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.
- [27] ZSÓRI G, ILLÉS D, TERZIN V, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(5): 559-565. DOI: 10.1016/j.pan.2018.05.006.
- [28] QI L, WEI Q, NI M, et al. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab*, 2022, 48(3): 101316. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101316.
- [29] SINGH A, AGGARWAL M, GARG R, et al. Post-pancreatitis diabetes mellitus: insight on optimal management with nutrition and lifestyle approaches[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1776-1786. DOI: 10.1080/07853890.2022.2090601.
- [30] ENRIQUE DOMINGUEZ-MUNOZ J, DREWES A M, LINDKVIST B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(8): 847-854. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
- [31] CHEN K, QIAN W, JIANG Z, et al. Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 131. DOI: 10.1186/s12943-017-0701-0.
- [32] EIBL G, ROZENGURT E. Metformin: review of epidemiology and mechanisms of action in pancreatic cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(3): 865-878. DOI: 10.1007/s10555-021-09977-z.
- [33] SUNG L C, CHANG C C, LIN C S, et al. Risk of acute atherosclerotic cardiovascular disease in patients with acute and chronic pancreatitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20907. DOI: 10.1038/s41598-021-99915-4.
- [34] CHO J, SCRAGG R, PANDOL S J, et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: a nationwide cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): 1675-1683. DOI: 10.2337/dc19-0145.
- [35] ZHANG Y S, ZHENG Y D, YUAN Y, et al. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 735824. DOI: 10.3389/fendo.2021.735824.
- [36] WU T, ZHANG Y, SHI Y, et al. Safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a real-world study based on the US FDA adverse event reporting system database[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(11): 965-975. DOI: 10.1007/s40261-022-01202-1.
- [37] MONAMI M, NREU B, SCATENA A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(9): 1233-1241. DOI: 10.1111/dom.12926.
- [38] DICEMBRINI I, MONTEREGGI C, NREU B, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159: 107981. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107981.
- [39] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
- [40] GILBERT M P, PRATLEY R E. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 178. DOI: 10.3389/fendo.2020.00178.
- [41] KADOUH H, CHEDID V, HALAWI H, et al. GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones, and regional body fat stores in adults with obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(5): 1552-1563. DOI: 10.1210/clinem/dgz140.
- [42] VIGGERS R, JENSEN M H, LAURSEN H V B, et al. Glucose-lowering therapy in patients with postpancreatitis diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(9): 2045-2052. DOI: 10.2337/dc21-0333.
- [43] MARTENS T, BECK R W, BAILEY R, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(22): 2262-2272. DOI: 10.1001/jama.2021.7444.
- [44] LEELARATHNA L, EVANS M L, NEUPANE S, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(16): 1477-1487. DOI: 10.1056/NEJMoa2205650.
- [45] DE LA IGLESIA-GARCÍA D, HUANG W, SZATMARY P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1354-1355. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529.

[本文编辑] 孙 岩