

胰腺炎后糖尿病患者营养管理的研究进展

高杨, 杨丹, 王佳楠, 王金瑞, 刘明东, 潘红英

摘要: 对胰腺炎后糖尿病患者流行病学现状、营养状况影响因素(糖代谢功能受损、胰腺外分泌功能不全、肠道菌群紊乱)及营养管理方案(日常饮食及精准营养管理、胰酶补充、健康宣教)进行综述,旨在为临床构建规范化、个体化的营养管理方案和进行针对性健康教育提供证据支持。

关键词: 胰腺炎后糖尿病; 胰源性糖尿病; 3c 型糖尿病; 胰腺外分泌型糖尿病; 营养管理; 综述文献

中图分类号: R473.5 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2023.19.113

Research progress on nutritional management of patients with post-pancreatitis diabetes mellitus

Gao Yang, Yang Dan, Wang Jianan, Wang Jinrui, Liu Mingdong, Pan Hongying. Department of Nursing, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310053, China

Abstract: This paper reviews the existing literature on prevalence of post-pancreatitis diabetes mellitus(PPDM), influencing factors (impaired glucometabolism, pancreatic exocrine insufficiency and intestinal flora disturbance) of nutritional status among PPDM patients and nutritional management for patients (daily diet and precision nutrition management programs, supplementing pancreatic enzymes, and health education), with the aim of providing evidence support for the subsequent construction of relevant nutrition management schemes and health education.

Key words: post-pancreatitis diabetes mellitus; pancreatogenic diabetes; type 3c diabetes; diabetes of the exocrine pancreas; nutritional management; literature review

胰腺炎后糖尿病(Post-Pancreatitis Diabetes Mellitus, PPDM)指胰腺炎首次发作前未被诊断为糖尿病,胰腺炎后因胰腺实质破坏、外分泌功能受损而引发的糖尿病,是一种以低血糖频繁发作为特征的脆性糖尿病,是最常见的胰源性糖尿病(或称胰腺外分泌型糖尿病、3c 型糖尿病)类型,79%的胰源性糖尿病皆因此而起^[1-2]。PPDM 是成人新发糖尿病的第二大原因,45%的患者会在胰腺炎首次发作后 2 年内进展为胰腺炎后糖尿病^[3-4]。患者血糖调节功能受损、胰腺外分泌功能障碍,碳水化合物、蛋白质、脂肪消化吸收功能受损,发生营养不良、恶性低血糖事件概率更高^[5-6]。营养管理是糖尿病治疗的核心基础治疗,均衡的营养摄入可帮助患者有效控制血糖、改善疾病预后^[7-8]。目前尚未有规范的营养管理方案或指南指导临床实践,本文将国内外关于 PPDM 患者营养管理的文献进行综述,旨在为临床后续构建针对性和个体化的营养管理方案和健康教育方案提供证据支持。

1 PPDM 概述

PPDM 诊断标准为,在未存在自身免疫标志物和胰腺炎首次发作前未合并糖尿病的前提下,成人胰腺炎发作后 3 个月糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 或空腹血糖 $\geq$

7.0 mmol/L,所有胰腺炎后发生的糖尿病均应考虑 PPDM 的可能;按不同来源可分为急性胰腺炎后糖尿病(PPDM-A)和慢性胰腺炎后糖尿病(PPDM-C),80%的患者为 PPDM-A;而对于胰腺炎首次发作时有明确糖化血红蛋白检查的患者,则应称之为胰腺炎后新发糖尿病(New Onset Diabetes After Pancreatitis, NODAP)^[9-10]。新西兰的一项全国性人口调查显示,PPDM 发病率为 2.8/10 万人每年,英国的发病率为 2.6/10 万人每年,丹麦的发病率为(7.7~8.1)/10 万人^[9,11-12]。我国尚未开展普查性的 PPDM 流行病学研究,发病率暂不明确。但 PPDM 的发病率可能被严重低估,44.9%的患者被误诊为 2 型糖尿病,实际发病率可能远高于现有研究结果^[11]。相比 2 型糖尿病,PPDM 患者胰高血糖素缺乏,41%的患者发生过极严重的低血糖事件;80%的患者合并胰腺外分泌功能不足,蛋白质脂肪吸收障碍,体质量下降更明显,超过 90%的患者维生素 D 缺乏,发生营养不良和骨质疏松的风险更高^[9-11]。医护人员在制定 PPDM 患者营养管理方案时面临的挑战更为严峻,应予以足够的重视。

2 PPDM 患者营养状况影响因素

2.1 糖代谢功能受损 胰腺炎症尤其是胰头部位的炎症,使胰岛细胞长期处于高浓度炎症因子中,胰岛 β 细胞功能受损、数量减少,导致胰岛素缺乏,患者容易出现高血糖事件;此外,胰腺炎症直接破坏胰岛组织,胰岛 α 和 PP 细胞数量减少,胰高血糖素、胰多肽缺乏,因此 PPDM 患者血糖波动大、且易出现频发的恶

作者单位:浙江大学医学院附属邵逸夫医院护理部(浙江 杭州,310053)
高杨:女,硕士在读,学生
通信作者:潘红英,panhy@srrsh.com
收稿:2023-04-05;修回:2023-06-25

性低血糖事件,并难以恢复,增加患者病死率^[13]。胰多肽缺乏导致胰岛素抵抗水平上升,使胰岛素治疗效果欠佳、用量增加,进一步增加低血糖事件发生风险^[14]。因此,在对 PPDM 患者进行营养管理时,首要任务是保证能量供应充足,预防低血糖事件发生。

2.2 胰腺外分泌功能不全 接近 100% 的慢性胰腺炎患者和 61%~85% 的急性胰腺炎患者会出现胰腺外分泌功能不全(Pancreatic Exocrine Insufficiency, PEI),PEI 主要发病机制为胰腺炎症引起胰腺实质损伤,导致胰酶分泌不足,患者脂肪、蛋白质和碳水化合物消化吸收功能受损,以脂肪消化吸收功能受损最为明显,临床表现为腹痛、腹胀、脂肪泻、脂溶性维生素(维生素 A、D、K)吸收障碍,患者易发生骨质疏松和进行性体质量下降,出现继发性营养不良^[15-16]。PEI 还会导致肠道内脂肪、蛋白质、碳水化合物吸收减少,食物消化吸收对肠促胰素分泌的刺激作用减弱,胃酸调节素和胰高血糖素样肽-1(Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1)水平下降,胰岛素分泌减少,餐后血糖升高^[15-16]。此外,PEI 还会引发脂质代谢异常,患者血清游离脂肪酸水平上升、肝脏和胰腺内脂肪沉积,加重胰腺内炎症反应、肝胰岛素受体表达受损,加剧胰岛素抵抗、胰岛素敏感度下降,干扰正常的糖代谢,影响机体供能^[17]。

2.3 肠道菌群紊乱 研究显示,胰腺炎发作后患者胰腺分泌碳酸氢盐减少,十二指肠内 pH 值下降、肠道代谢环境改变,链球菌属、普氏菌属和巴氏菌属数量减少,肠道菌落丰富度下降、肠道菌群紊乱,诱发一系列的免疫反应与炎症反应,肠道上皮细胞屏障功能受损,经“肠-脑-胰轴”影响肠促胰素分泌,继而导致糖代谢异常,影响机体供能^[18-19]。肠道菌群还会直接影响脂质、铁、维生素 K、多种氨基酸等的代谢和利用,肠道菌群紊乱将导致机体对上述营养物质的吸收利用下降,影响患者的营养状况^[20]。

3 PPDM 的营养管理

3.1 PPDM 患者饮食方案管理

3.1.1 PPDM 患者日常饮食模式 低脂饮食(脂肪供能<30% 的膳食全日供能)是最常见的急性胰腺炎患者日常饮食方案,目的是避免脂肪刺激胰酶分泌而导致胰腺炎复发^[21]。但合并 PEI 的患者不应采用低脂饮食,因其会引发患者脂溶性维生素缺乏、能量摄入不足,低血糖发生概率升高,可考虑全脂或高蛋白结合正常/低碳水化合物饮食保证供能。高蛋白饮食(蛋白质供能为 25%~32% 的膳食全日供能),可有效降低糖尿病患者血红蛋白和血脂水平,降低心血管并发症发生概率,但不宜在合并糖尿病肾病的患者中应用^[22]。糖尿病患者推荐每日碳水化合物摄入量为每日供能的 44%~46%,近年低碳水化合物饮食安全性及其对糖化血红蛋白、三酰甘油等指标的改善作

用得到证明并被指南推荐^[23-25],因此可考虑在专业人员指导下采用此饮食模式。但目前尚无以上饮食模式在 PPDM 患者中应用的报道,其安全性与有效性仍需证实。在构建 PPDM 患者饮食方案时还应注意合理分配摄入脂肪种类,采用地中海饮食法,每日饱和脂肪酸摄入量不超过 10% 的每日膳食供能,提高膳食中单不饱和脂肪酸的摄入量,改善血糖血脂^[26]。

3.1.2 膳食纤维 每提高 1% 膳食纤维摄入量,可降低 0.15% 空腹血糖水平,每提高 1% 坚果摄入量,可降低 0.05% 糖化血红蛋白水平^[27]。膳食纤维可帮助患者保持肠道菌群平衡、维持肠道稳态,保持糖代谢平衡、降低胰岛素抵抗水平^[28]。提示在进行 PPDM 患者营养管理时,可推荐患者提高蔬果、坚果类食物摄入量,帮助控制血糖。急性胰腺炎患者每日额外摄入 20 g 的可溶性膳食纤维,可帮助患者更快达到每日能量摄入目标、降低经口进食不耐受发生率^[29]。但合并 PEI 的患者,每日膳食纤维摄入量>80 g,会导致肠道中的胰酶被纤维吸附,加重患者腹痛、脂肪泻等脂肪吸收不良的情况^[30]。因此,应根据患者有无合并 PEI 制定个体化的膳食纤维补充方案。

3.1.3 酮体补充剂 血酮体与血糖呈负相关关系,可通过外源性补充酮体、提高血液中酮体含量来降低 PPDM 患者血糖^[31]。长期进食杏仁补酮的患者血红蛋白水平显著下降,且肠道内益生菌种类及数量、GLP-1 水平均有提升,证明补酮可影响肠道菌群表达,经“肠-脑-胰轴”影响肠促胰素分泌而降低血糖^[32-33]。但通过食物补酮的长期依从性差,且会引发糖尿病心血管并发症^[34]。口服酮单酯饮料可避免食物补酮的缺点。PPDM 患者餐前饮用一瓶酮单酯饮料可以升高血清 C 肽水平、刺激胰岛素分泌,血糖水平降低 14.5%,降糖效果可持续 150 min;但这种效果在有胰腺内脂肪沉积、骨骼肌脂肪沉积和皮下脂肪沉积的患者中不明显^[35-36]。提示临床工作者在制定相关营养管理方案时,可推荐患者进食杏仁或酮单酯饮料控制血糖;但合并脂肪沉积患者的补酮方案仍需研究探索。

3.1.4 微量元素 主要包括外源性维生素和矿物质补充。维生素缺乏与 2 型糖尿病的发生发展密切相关,但这一结果并不适用于 PPDM 患者^[37]。尽管某些特定种类的维生素,如维生素 A、维生素 B3 可以刺激胰岛素分泌,但规律补充维生素与 PPDM 空腹血糖、胰岛素抵抗以及糖化血红蛋白水平毫无关联,因此不推荐 PPDM 患者常规使用维生素补剂^[38]。鉴于脂溶性维生素的肝毒性作用,除明确诊断为脂溶性维生素缺乏的患者外,不应因患者存在 PEI 而盲目补充脂溶性维生素^[39]。矿物质对 PPDM 患者血糖影响最明显,碘摄入量与糖化血红蛋白和空腹血糖水平正相关,而镁摄入量与糖化血红蛋白和空腹血糖水平负相关;铁、硒、

钠、锌摄入量与胰岛素敏感度负相关,与 2 型糖尿病患者摄入相应矿物质后的表现完全相反^[40]。提示在制定 PPDM 饮食方案时,不可套用 2 型糖尿病饮食方案,可推荐患者多进食富含镁的食物,且要避免摄入过多富含碘、铁、硒、钠和锌的食物。

3.2 胰酶补充 补充胰酶不仅可以缓解合并 PEI 的患者脂肪泻、脂溶性维生素缺乏等脂肪吸收不良表现,还可以刺激肠促胰素和胰岛素的分泌,降低血糖^[41]。目前推荐胰酶的补充方案以外源性补充脂肪酶为主,起始补充剂量为 25 000~40 000 U 脂肪酶/餐,且餐中服用效果优于餐前或餐后^[15]。胰酶肠溶片为临床常用药,包衣对 pH 值敏感,而胰腺炎患者十二指肠内 pH 值降低,包衣难以溶解,胰酶补充效果减弱;因此,可考虑同时服用碳酸氢钠、质子泵抑制剂等抗酸药物,提高十二指肠 pH 值,优化用药效果^[42]。

3.3 健康宣教 在糖尿病相关健康宣教及饮食搭配的基础上,还应注意指导 PPDM 患者少食多餐、规律饮食,每日至少进行 6~10 次的血糖监测,以预防低血糖事件的发生;对于合并 PEI、口服胰酶的患者,则应注意指导少吃零食、均衡分配每餐热量与营养摄入、并至少保证每日 1 次的全脂饮食,以保证胰酶补充效果及脂肪和脂溶性维生素的摄入量^[15,43]。还应指导患者坚持每周至少 150 min 的中等强度运动,运动类型推荐以瑜伽等有氧运动为主,可减轻腹痛、降低胰岛素抵抗水平,控制血糖;同时,对于酗酒患者应督促严格戒酒,避免饮酒导致的低血糖、饮食和用药不依从行为^[44-45]。此外,患者应坚持定期随访,随访内容不仅包括血糖控制情况及糖尿病并发症监测,还应包括胰腺外分泌功能监测、血清脂溶性维生素监测以及骨质疏松筛查^[45]。

4 结论

PPDM 患者营养状况受多种因素影响,均衡饮食、膳食纤维、矿物质的摄入搭配胰酶补充、生活方式调节可帮助患者控制血糖、改善胰腺外分泌功能、保持肠道稳态,从而改善预后。目前研究多探讨某一饮食模式、营养物质对其血糖控制的影响,缺乏综合性、规范化的管理方案及特异性的营养风险筛查工具。由于 PPDM 在发病机制、临床表现以及对不同营养物质的反应与 1 型、2 型糖尿病患者的差异性,应根据其特殊营养需求构建针对性强的营养管理方案指导临床实践;还应考虑患者是否合并 PEI、发生内脏脂肪沉积等情况,构建个体化的营养管理方案。此外,应注意开展胰腺外分泌功能监测,关注患者病情动态变化,尽早发现合并 PEI 的患者,帮助临床采取干预措施改善疾病预后。

参考文献:

[1] Hart P A, Bradley D, Conwell D L, et al. Diabetes fol-

lowing acute pancreatitis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(8):668-675.

[2] 余洁,张化冰,李玉秀. 胰源性糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(1):116-118.

[3] Petrov M S, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(3):175-184.

[4] Bharmal S H, Cho J, Alarcon R G, et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis:a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up[J]. J Gastroenterol,2020,55(8):775-788.

[5] 钱苏皖,童智慧. 重视急性胰腺炎后糖尿病的发生与发展[J]. 中华胰腺病杂志,2022,22(2):87-92.

[6] 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.

[7] 李融融,肖新华. 糖尿病营养管理 2020 年进展荟萃[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(12):1105-1108.

[8] 曹亚男,朱燕妮,钟赛琼,等. 2 型糖尿病患者饮食管理的最佳证据总结[J]. 护理学杂志,2021,36(18):86-90.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Viggers R, Jensen M H, Laursen H, 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.

[12] Cho J, Petrov M S. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: projected burden to 2050[J]. Clin Transl Gastroenterol,2020,11(11):e251.

[13] Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, et al. Islet cell dysfunction in patients with chronic pancreatitis[J]. World J Diabetes,2020,11(7):280-292.

[14] Cho J, Scragg R, Petrov M S. Use of insulin and the risk of progression of pancreatitis:a population-based cohort study[J]. Clin Pharmacol Ther,2020,107(3):580-587.

[15] 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 胰腺外分泌功能不全诊治规范(2018,广州)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(2):294-298.

[16] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(7):730-739.

[17] Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes[J]. Curr Diab Rep,2020,20(6):18.

[18] Seekatz A M, Schnitzlein M K, Koenigsknecht M J, et al. Spatial and temporal analysis of the stomach and small-intestinal microbiota in fasted healthy humans[J].

- mSphere, 2019, 4(2):e00126-19.
- [19] 牟荣菲, 王绵, 刘瑞红, 等. 肠道菌群与 2 型糖尿病相关性的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(8): 636-640.
- [20] 高珊, 刘晓燕, 张爱敏, 等. 糖尿病微血管并发症患者肠道菌群的特征分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2): 166-172.
- [21] Crockett S D, Wani S, Gardner T B, et al. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 1096-1101.
- [22] Zhao W T, Luo Y, Zhang Y, et al. High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes; an updated meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(46): e13149.
- [23] Choi J H, Cho Y J, Kim H J, et al. Effect of carbohydrate-restricted diets and intermittent fasting on obesity, type 2 diabetes mellitus, and hypertension management; consensus statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension[J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(3): 355-376.
- [24] 王嘉穗, 李美艳, 王永治, 等. 低碳水化合物饮食对 2 型糖尿病肥胖或超重患者影响的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2631-2637.
- [25] Kleiner A, Cum B, Pisciotto L, et al. Safety and efficacy of eucaloric very low-carb diet (EVLCD) in type 1 diabetes; a one-year real-life retrospective experience[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3208.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [27] Li X, Kimita W, Cho J, et al. Dietary fibre intake in type 2 and new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis: a nested cross-sectional study[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1112.
- [28] Huang Y, Ashaolu T J, Olatunji O J. Micronized dietary okara fiber: characterization, antioxidant, antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and pancreato-protective effects in high fat diet/streptozotocin-induced diabetes mellitus[J]. ACS Omega, 2022, 7(23): 19764-19774.
- [29] Chen T, Ma Y, Xu L, et al. Soluble dietary fiber reduces feeding intolerance in severe acute pancreatitis: a randomized study[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(1): 125-135.
- [30] Ribichini E, Stigliano S, Rossi S, et al. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2219.
- [31] Bharmal S H, Pendharkar S A, Singh R G, et al. Associations between ketone bodies and fasting plasma glucose in individuals with post-pancreatitis prediabetes[J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 126(4): 308-319.
- [32] Ren M, Zhang H, Qi J, et al. An almond-based low carbohydrate diet improves depression and glycometabolism in patients with type 2 diabetes through modulating gut microbiota and GLP-1: a randomized controlled trial[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3036.
- [33] Ang Q Y, Alexander M, Newman J C, et al. ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells[J]. Cell, 2020, 181(6): 1263-1275.
- [34] D'Souza M S, Dong T A, Ragazzo G, et al. From fad to fact: evaluating the impact of emerging diets on the prevention of cardiovascular disease[J]. Am J Med, 2020, 133(10): 1126-1134.
- [35] Bharmal S H, Alarcon Ramos G C, Ko J, et al. Abdominal fat distribution modulates the metabolic effects of exogenous ketones in individuals with new-onset prediabetes after acute pancreatitis; results from a randomized placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr ESPEN, 2021, 43: 117-129.
- [36] Bharmal S H, Cho J, Alarcon Ramos G C, et al. Acute nutritional ketosis and its implications for plasma glucose and glucoregulatory peptides in adults with prediabetes; a crossover placebo-controlled randomized trial [J]. J Nutr, 2021, 151(4): 921-929.
- [37] Eshak E S, Iso H, Muraki I, et al. Fat-soluble vitamins from diet in relation to risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese population[J]. Br J Nutr, 2019, 121(6): 647-653.
- [38] Norbitt C F, Kimita W, Bharmal S H, et al. Relationship between habitual intake of vitamins and new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis [J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1480.
- [39] Ofoedu C E, Iwouno J O, Ofoedu E O, et al. Revisiting food-sourced vitamins for consumer diet and health needs: a perspective review, from vitamin classification, metabolic functions, absorption, utilization, to balancing nutritional requirements[J]. Peer J, 2021, 9: e11940.
- [40] Norbitt C F, Kimita W, Ko J, et al. Associations of habitual mineral intake with new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3978.
- [41] 王璐, 惠晓丽, 许静, 等. 3c 型糖尿病研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(7): 493-496.
- [42] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S66-S76.
- [43] Drewes A M, Bouwense S, Campbell C M, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis[J]. Pancreatology, 2017, 17(5): 720-731.
- [44] 方小萍, 崔蕾, 俞惠萍, 等. 胰腺切除患者术后低血糖影响因素分析[J]. 护理学杂志, 2021, 36(15): 30-33.
- [45] Abou S M, Alkhayyat M, Mansoor E, et al. The risk of vitamin D deficiency, osteoporosis, and fractures in acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2020, 49(5): 629-633.