

# Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті

Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

**Ключові слова:** екзокринна недостатність підшлункової залози, цукровий діабет, запалення, окисний стрес, фекальна еластаза-1

## Вступ

Однією з недооцінених причин розвитку екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) є цукровий діабет (ЦД). ЕНПЗ характеризується дефіцитом синтезу і секреції травних ферментів і бікарбонату, що викликає порушення перетравлювання і всмоктування поживних речовин. Наслідками пізньої діагностики і недостатнього лікування при ЕНПЗ у хворих на ЦД є прояви синдрому мальабсорбції: дефіцити жиророзчинних вітамінів А, Д, Е та К, порушення засвоєння амінокислот з розвитком остеопорозу, саркопенії, гіпопротеїнемії, зниження імунітету і підвищення загальної смертності, що підкреслює важливість ранньої діагностики і своєчасного лікування осіб із цим патологічним станом. Поширеність ЦД неухильно зростає в усьому світі, що зумовлює збільшення розповсюдженості патології підшлункової залози (ПЗ). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 2023 р. ЦД діагностовано у 8% дорослого населення світу. За прогнозами експертів, поширеність ЦД може зрости до 11% населення світу протягом наступних 20 років, що зумовить збільшення розповсюдженості ЕНПЗ [18]. У численних дослідженнях повідомляється про роль генетичного поліморфізму в ініціації та розвитку ЦД 2-го типу (ЦД-2). На сьогодні виявлено понад 200 генетичних мутацій, які пов'язані з ризиком розвитку ЦД-2, але найбільш вивченими є PRKAA2, ABCA1, FTO, FADS і TCF7L2 [20]. Потенціальна користь генетичного аналізу для ранньої діагностики та профілактики захворюваності на ЦД-2 потребує подальшого вивчення [32]. Поганий контроль глікемії з HbA1c >7%, тривалість ЦД більше 15 років, вік початку ЦД молодше 45 років, висока потреба в інсуліні, приєднання хронічних нейропатичних і мікросудинних ускладнень є основними факторами ризику виникнення ЕНПЗ при ЦД [11]. Порушення трофічних ефектів інсуліну і гіперглікемія при ЦД спричиняють запалення і окисний стрес, призводять до стеатозу, фіброзу і атрофії паренхіми ПЗ. Окрім того, гіперглікемія за інсулінонезалежним механізмом пригнічує базальну і холецистокінін-стимульовану секрецію панкреатичних ферментів та бікарбонату. Ендокринні острівці ПЗ

регулюють екзокринну активність ацинарних і протокових клітин шляхом секреції гормонів в інсулоацинарний судинний шлях. Протокові та ацинарні клітини, у свою чергу, впливають на функцію ендокринних острівцевих клітин за допомогою секреції цитокінів та факторів росту [16]. У значній кількості пацієнтів із ЦД порушення трофічних ефектів інсуліну незалежним чином викликає ремоделювання позаклітинного матриксу ПЗ з розвитком помірного фіброзу, особливо в ділянках острівцево-ацинарних з'єднань, що призводить до втрати судинного зв'язку між ендокринними острівцями і ацинарними ензимпродукувальними клітинами і порушення механізмів їх взаєморегуляції [11]. Результати багатьох досліджень підтверджують тісний зв'язок структурного ремоделювання ПЗ з розвитком ЕНПЗ при ЦД. У разі ЦД фіброз ПЗ та помірна ЕНПЗ часто виникають за відсутності клінічних або гістопатологічних ознак хронічного панкреатиту за даними ендоскопічного ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії [16]. Діабетична мікроангіопатія викликає атрофію ацинарних клітин, що призводить до зниження секреції травних ферментів. Діабетична вегетативна нейропатія зумовлює порушення ентеропанкреатичних рефлексів, які відіграють провідну роль у забезпеченні адекватної панкреатичної секреції після вживання їжі [11, 16, 18, 20, 32].

У метааналізі досліджень за участю пацієнтів із ЦД наявність ЕНПЗ, що визначається за зниженням концентрації фекальної еластази-1 (ФЕ-1)  $\leq 200$  мкг/г, була зареєстрована у 40% осіб із ЦД-1 та 30% хворих на ЦД-2 [11, 16, 18, 20, 32]. Рівень ФЕ-1  $< 100$  мкг/г, що відповідає тяжкій ЕНПЗ, було виявлено у 26% пацієнтів із ЦД-1, у 12% випадків ЦД-2 і в 3,7% осіб без порушень вуглеводного обміну. Концентрація ФЕ-1 в плазмі крові обернено корелює з тривалістю ЦД та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Наявність тісного прямого зв'язку зниження ФЕ-1 з тяжкістю та тривалістю хронічної гіперглікемії дає підстави зробити висновок про необхідність регулярного моніторингу ФЕ-1 у пацієнтів з незадовільною компенсацією вуглеводного обміну [11, 16, 18, 20, 32].

**Метою** цього огляду є аналіз доступних доказових даних стосовно патофізіології, діагностики і лікування ЕНПЗ при ЦД.

### **Клінічна картина і диференційна діагностика**

У 25% пацієнтів із ЦД спостерігається один або декілька симптомів, які дозволяють запідозрити ЕНПЗ: непереносимість жирної їжі, персистуючі дискомфорт або біль у животі, метеоризм, нудота, діарея, стеаторея, втрата маси тіла. Тільки у 40% осіб, які мають вказані симптоми, виявляють зниження ФЕ-1, яке відповідає помірній або тяжкій ЕНПЗ. Окрім ЕНПЗ, подібні симптоми можуть бути наслідками побічних ефектів метформіну або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1), синдрому надмірного бактеріального росту, діабетичної автономної нейропатії кишечника, синдрому подразненого кишечника, запальних захворювань кишечника, целіакії, що значно ускладнює диференційну діагностику. Якщо у хворих на ЦД стеаторея спостерігається за нормальних рівнів ФЕ-1, необхідно провести диференційну діагностику з іншими причинами стеатореї, такими як целіакія, синдром надмірного бактеріального росту в проксимальному відділі тонкого кишечника або поганий глікемічний контроль, що призводить до діабетичної ентеропатії [12]. ЕНПЗ навіть легкого і помірного ступеня спричиняє підвищений ризик розвитку дефіцитів жиророзчинних вітамінів А, Д, Е, К, що може мати серйозні клінічні наслідки. Скринінг на наявність дефіцитів вітамінів проводиться за допомогою аналізів крові.

### **Діагностика ЕНПЗ**

З метою діагностики і оцінки тяжкості ЕНПЗ широко використовують визначення рівня ФЕ-1 методом імуноферментного аналізу, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію з внутрішньовенною стимуляцією секретинном, визначення коефіцієнту всмоктування жиру і вмісту жиру в калі, <sup>13</sup>С-тригліцеридний дихальний тест. При цьому <sup>13</sup>С-тригліцеридний дихальний тест допомагає не тільки оцінити активність ліпази в просвіті дванадцятипалої кишки, а й встановити ефективність замісної ферментної терапії (ЗФТ) [25].

Визначення рівня ФЕ-1 є найбільш поширеним і доступним неінвазивним методом діагностики ЕНПЗ в Україні. Порогове значення ФЕ-1  $\leq 200$  мкг/г вказує на помірну ЕНПЗ, а рівні ФЕ-1  $\leq 100$  мкг/г характерні для тяжкої ЕНПЗ [14]. ФЕ-1 секретується тільки в просвіт кишечника і виводиться з організму в незмінному вигляді, концентрації ФЕ-1 відповідають рівням секреції інших панкреатичних ферментів, амілази, ліпази та трипсину, тому зниження ФЕ-1 вважається чутливим маркером ЕНПЗ [14]. Результати нещодавнього метааналізу дають підстави стверджувати, що чутливість ФЕ-1 становить 54% для виявлення легкої, 75% — для помірної та 95% — для тяжкої ЕНПЗ, тоді як загальна специфічність — 79% [9]. Хибне зниження ФЕ-1 є поширеним у пацієнтів з діареєю, яка, незалежно від ЕНПЗ, часто спостерігається при ЦД внаслідок синдрому надмірного бактеріального росту і діабетичної ентеропатії, індукованої діабетичними

мікросудинними та нейропатичними ускладненнями. Діагностичних помилок можна уникнути шляхом ліофілізації фекалій і доведення їх до стандартизованого вмісту води в лабораторних умовах [17].

За наявності тяжкої ЕНПЗ зазвичай діагностують панкреатогенну стеаторею, для цього вимірюють коефіцієнт поглинання жиру (КПЖ). Цей показник відображає відсоток жирів, який всмоктується в тонкому кишечнику при харчовому навантаженні. Панкреатогенна стеаторея при тяжкій ЕНПЗ характеризується КПЖ  $< 93\%$  і, як правило, супроводжується зниженням рівнів жиророзчинних вітамінів і альбуміну в плазмі крові, що потребує скринінгу за допомогою аналізів крові. Панкреатогенна стеаторея виникає тільки в разі тяжкої ЕНПЗ, тому наявність зниженого КПЖ за помірної ЕНПЗ потребує диференційної діагностики з іншими причинами стеатореї [14].

Для оцінки секреції панкреатичного бікарбонату виконується стимуляційний тест з внутрішньовенним введенням секретину. Секретин має пряму стимулювальну дію на протокові клітини ПЗ. Якщо ентеро-панкреатичні рефлекси порушуються через поганий глікемічний контроль, тяжку інсулінорезистентність (ІР) або діабетичну автономну нейропатію, у тесті з стимуляцією внутрішньовенним секретинном буде виявлено зниження концентрації бікарбонату в аспіратах вмісту дванадцятипалої кишки [9].

Структурні зміни ПЗ оцінюють за допомогою візуалізаційних методів дослідження: ендоскопічного ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії [17].

### **Патофізіологічні механізми ЕНПЗ при ЦД**

У фізіологічних умовах інсулін реалізує трофічні ефекти на ацинарні і протокові клітини, посилює синтез травних ферментів і бікарбонату. Окрім того, інсулін посилює синтез оксиду азоту (NO). Дефіцит судинорозширювального, протизапального і протитромботичного ефектів NO призводить до зниження макро- і мікроциркуляторного кровотоку, посилює ІР, запалення і окисний стрес, пригнічує засвоєння глюкози, амінокислот і електролітів, порушує синтез білка, у тому числі інсуліну і ферментів ПЗ [21]. Зниження трофічних ефектів інсуліну на тлі його дефіциту та ІР, приєднання діабетичної мікроангіопатії призводять до зниження функції ацинарних і протокових клітин та атрофії ПЗ. Дефіцит інсуліну викликає посилений ліполіз жирової тканини, підвищення концентрації вільних жирних кислот у плазмі крові і накопичення їх у паренхімі внутрішніх органів. Стеатоз ПЗ супроводжується накопиченням продуктів неповного окислення вільних жирних кислот в ацинарних і  $\beta$ -клітинах з розвитком їх дисфункції і апоптозу [15]. Хронічна гіперглікемія спричиняє окисний стрес, запалення і фіброз ПЗ, пригнічує базальне та холецистокінін-стимульоване вивільнення панкреатичних ферментів за інсулінонезалежним механізмом [23]. Діабетична автономна нейропатія призводить до порушення вагусної інервації ПЗ, що супроводжується притупленням ентеро-панкреатичних рефлексів, які відповідають за 50%

панкреатичної секреції після вживання їжі. При цьому знижується стимулювальний ефект холецистокініну на гілки вагуса, які інервують ПЗ [8].

### **Роль ІР в розвитку ЕНПЗ при ЦД**

Результати досліджень показали, що ЕНПЗ може виникати вже на ранній стадії ІР за індексу НОМА-ІР  $\geq 2,5$ , ще до розвитку гіперглікемії [31]. Доведено, що поширеність тяжкої ЕНПЗ з ФЕ-1  $< 100$  мкг/г є значно підвищеною серед пацієнтів з ІР в порівнянні з особами, які не мають порушень вуглеводного обміну (13% порівняно з 1,4%) [21]. У третини пацієнтів з ІР без ЦД спостерігається легка або помірна ЕНПЗ з ФЕ-1 приблизно 150–160 мкг/г, чого не спостерігається у відносно здорових людей без ІР. Більше ніж в 50% пацієнтів з ІР без ЦД рівень ФЕ-1 становить приблизно 190–200 мкг/г, що є нижньою межею норми [31]. У пацієнтів з ІР і зниженням ФЕ-1 індекс НОМА-ІР зазвичай становить більше 3, у той час як в осіб без ІР і з нормальним рівнем ФЕ-1 індекс НОМА-ІР складає менше 2. Зниження ФЕ-1 демонструє дозозалежний негативний зв'язок з рівнем гіперінсулінемії [23]. Вираженість гіперінсулінемії зазвичай відповідає тяжкості ІР. Дослідження показали, що гіперінсулінемія, пов'язана з надлишком вуглеводів в раціоні або інсулінотерапією у високих дозах, швидко викликає ІР [23].

### **Роль хронічної гіперглікемії в розвитку ЕНПЗ при ЦД**

Тяжку ЕНПЗ відмічають у 6,1% пацієнтів з предіабетом (HbA1c 5,7–6,4%), у той час як в осіб з нормальним рівнем HbA1c  $\leq 5,6\%$  — тільки в 1,4% [8]. Тяжкість ЕНПЗ за рівнем ФЕ-1 демонструє сильний прямий зв'язок з підвищенням рівня HbA1c і прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , трансформувального фактора росту  $\beta$ , інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6. Спостерігається значний позитивний зв'язок між середнім значенням жиру в калі і рівнем HbA1c та тривалістю ЦД з поганим контролем глікемії ( $p < 0,05$ ) [31].

Хронічна гіперглікемія призводить до фіброзу ПЗ шляхом активації трансформувального фактора росту  $\beta$ , який викликає підвищення синтезу колагену [4]. Результати нещодавнього метааналізу свідчать про те, що у 60% пацієнтів з поганим контролем глікемії наявні гістопатологічні ознаки фіброзу в екзокринній частині ПЗ [2].

### **Роль автономної діабетичної нейропатії в розвитку ЕНПЗ при ЦД**

У 90% пацієнтів із ЦД та тяжкою ЕНПЗ виявляють ознаки діабетичної вегетативної нейропатії ( $p < 0,05$ ) [7]. Результати багатьох досліджень довели, що блукаючий нерв бере участь у регуляції екзокринної функції ПЗ за допомогою кишково-панкреатичних рефлексів і відповідальний за 50% постпрандіальної панкреатичної секреції [6]. Вагусна інервація ПЗ порушується вже на ранніх стадіях ІР, гіперглікемії і дефіциту інсуліну, але найбільш тяжкі порушення ентеропанкреатичних рефлексів виникають у разі розвитку діабетичної нейропатії [33]. Діабетична вегетативна нейропатія призводить до порушення активації рецепторів блукаючого нерва холецистокініном, що зумовлює зниження

вагусної стимуляції ацинарних клітин [30]. Дослідження за участю пацієнтів з діабетичною нейропатією і хронічною діареєю продемонструвало знижену секрецію травних ферментів і бікарбонату ПЗ у відповідь на стимуляцію внутрішньовенним введенням секретину і холецистокініну та введення амінокислот у просвіт дванадцятипалої кишки [22].

### **Стратегії профілактики і лікування ЕНПЗ при ЦД**

Результати сучасних досліджень продемонстрували, що ретельний контроль глікемії, заміщення дефіциту інсуліну і покращення чутливості до інсуліну за допомогою корекції способу життя та антидіабетичних препаратів знижують частоту розвитку і тяжкість ЕНПЗ при ЦД [26]. Профілактика і лікування ЕНПЗ при ЦД складаються з корекції харчування, контролю ЦД і його ускладнень, а також застосування ЗФТ за наявності клінічних і лабораторних ознак мальабсорбції і нутритивних дефіцитів [13]. Необхідно проводити скринінг на наявність дефіцитів жиророзчинних вітамінів А, Д, Е та К, вітамінів групи В, мікроелементів і електролітів, у тому числі заліза, магнію, кальцію за допомогою аналізів крові та забезпечувати адекватну саплементацію. Згідно з сучасними даними, немає доказів ефективності застосування інсулінової помпи і трансплантації ПЗ для лікування пацієнтів з ЕНПЗ при ЦД [1].

### **Харчування при ЕНПЗ на тлі ЦД**

Надмірне споживання вуглеводів з високим глікемічним індексом є основною причиною постпрандіальної гіперглікемії і спричиняє розвиток ускладнень ЦД. Для зменшення вираженості постпрандіальної гіперглікемії рекомендується уникати страв з високим глікемічним і інсуліновим індексом, вживати достатню кількість клітковини, здорових жирів і білка перед прийомом вуглеводів. Для профілактики і лікування ЕНПЗ при ЦД рекомендується дотримуватися харчування зі співвідношенням: 30% білків, 40% вуглеводів і 30% жирів [1, 13, 34].

### **Фізична активність**

Згідно з клінічними рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association — ADA), аеробна фізична активність помірної інтенсивності впродовж 150 хв на тиждень суттєво покращує чутливість до інсуліну і контроль глікемії у пацієнтів із ЦД, підвищує парасимпатичну активність, зменшує вісцеральне ожиріння і гіпоксію тканин, що має велике значення для профілактики і сповільнення прогресування ЕНПЗ. Малорухливий спосіб життя пов'язаний зі значним підвищенням ІР, постпрандіальної гіперглікемії і потреби в інсуліні, тому рекомендується регулярно робити перерви для виконання помірних фізичних вправ [3, 28].

### **Метформін**

Застосування метформіну зменшує ІР, гіперглікемію і системне запалення, покращує функцію парасимпатичної нервової системи, збільшує синтез NO, знижує ризик розвитку вегетативної нейропатії і мікросудинної дисфункції при ЦД [24]. Усі механізми дії метформіну перешкоджають основним патофізіологічним ланкам розвитку ЕНПЗ

при ЦД. Багатьом пацієнтам з уперше виявленим ЦД-2 призначають метформін як початкову терапію. Але відповідно до останніх клінічних рекомендацій ADA та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD), лікування можна відразу почати з інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ) і/або арГПП-1, які теж ефективно зменшують гіперглікемію і її токсичні побічні ефекти — запалення і окисний стрес, фіброз, вторинну ІР, підвищений тонус симпатико-адrenalової системи й активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Згідно з останніми рекомендаціями ADA і EASD, пацієнтам, яким уже призначено метформін, рекомендується додати іНЗКТГ і/або арГПП-1 у разі необхідності додаткового контролю рівня глюкози [27].

### **Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1**

Застосування арГПП-1 підвищує секрецію інсуліну після вживання їжі при ЦД-2, зменшує споживання їжі шляхом активації центра насичення в головному мозку, сповільнює спорожнення шлунка. У сукупності всі вказані ефекти арГПП-1 зменшують гіперглікемію, ІР, вісцеральне ожиріння, запалення і окисний стрес, надмірну активність симпатико-адrenalової системи, покращують активність парасимпатичної нервової системи [27]. Таким чином, застосування арГПП-1 перешкоджає патогенетичним механізмам розвитку ЕНПЗ. Згідно з останніми рекомендаціями ADA і EASD, арГПП-1 можуть бути препаратами вибору при вперше виявленому інсулінонезалежному ЦД-2, а за необхідності додаткового контролю глікемії рекомендується комбінація з метформіном або іНЗКТГ [3].

### **Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу**

Нещодавні дослідження показали, що тривале застосування іНЗКТГ емпагліфлозину або дапагліфлозину протидіє патофізіологічним механізмам розвитку ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД-2. Препарати цієї групи зменшують ІР, гіперглікемію, варіабельність глікемії, HbA1C, маркери системного запалення і ендотеліальної дисфункції [27]. Відповідно до останніх рекомендацій ADA і EASD, іНЗКТГ може бути препаратом вибору при вперше виявленому інсулінонезалежному ЦД-2, а у разі необхідності додаткового контролю глікемії можна додати метформін і/або арГПП-1 [3].

### **Альфа-ліпоева кислота**

Численні дані свідчать про те, що хронічна гіперглікемія викликає окисний стрес і проатерогенну дисліпідемію. Вказані патологічні зміни призводять до прискореного розвитку атеросклерозу при ЦД. Окислення ліпопротеїнів низької щільності вільними радикалами є одним з найважливіших факторів ініціації атеросклерозу [34]. Результати клінічних

досліджень переконливо демонструють, що застосування альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) при ЦД суттєво зменшує ІР і пов'язану з нею гіперглікемію, збільшує синтез і біодоступність NO, покращує контроль АГ, знижує індекс НОМА-IR, HbA1C, рівні маркерів системного запалення: високочутливого С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну-6, маркерів окисного стресу, проатерогенних ліпопротеїнів загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, полегшує діабетичну полінейропатію [27]. Застосування АЛК підвищує синтез аденозинтрифосфату, сприяє покращенню функції і регенерації клітин, знижує ризик апоптозу і канцерогенезу [3]. АЛК зменшує ІР шляхом активації інсулінових рецепторів і посилення транслокації GLUT-4 в адипоцитах, що значно зменшує гіперглікемію [5]. Окрім того, АЛК відновлює інші антиоксиданти, такі як вітаміни С та Е, глутатіон і коензим Q, і таким чином посилює їх ефекти [27]. АЛК широко призначають при ЦД-1 і ЦД-2, діабетичній нейропатії і станах, пов'язаних з ІР [3]. Використання АЛК пригнічує цитотоксичні шляхи кінцевих продуктів глікації (advanced glycation end-products — AGEs), захищає нервові закінчення від окисного і ішемічного ушкодження, покращує функцію парасимпатичної нервової системи, і таким чином пригнічує головні патогенетичні механізми розвитку ЕНПЗ при ЦД [19].

### **ЗФТ**

Згідно з актуальними клінічними рекомендаціями, ЗФТ показана пацієнтам з ЕНПЗ за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Зазвичай призначають мінімум 40 000 ОД ліпази на основний та 10 000–25 000 ОД на малий прийом їжі [10]. Ефективна ЗФТ потребує достатньої моторної функції шлунка, своєчасного вивільнення ферментів у дванадцятипалій кишці, рівномірного змішування ферментів з дуоденальним хімусом та жовчаними кислотами. Дефіцити вітамінів і мікроелементів слід виявляти за допомогою аналізів крові і проводити відповідну саплементацію [29].

### **Висновки**

Результати сучасних досліджень показали високу поширеність ЕНПЗ серед пацієнтів із ЦД. Причини розвитку ЕНПЗ при ЦД є дефіцит трофічних ефектів інсуліну і токсичний вплив гіперглікемії, які разом викликають запалення, фіброз, стеатоз і атрофію паренхіми ПЗ. Наслідками ЕНПЗ при ЦД є мальабсорбція, остеопороз, саркопенія і підвищення загальної смертності, що підкреслює важливість ранньої діагностики цього патологічного стану за допомогою визначення концентрації ФЕ-1. Лікування пацієнтів з ЕНПЗ при ЦД складається з дієти, медикаментозного контролю ЦД і його ускладнень, а при тяжких формах — застосування екзогенних панкреатичних ферментів.

## Література:

- Alexandre-Heymann L., Yaker F., Lassen P., Dubois-Laforgue D., Larger E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2024. Vol. 16, No 1. P. 39.
- Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 22. P. 2699–2705.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024. Vol. 47, No 1. P. 158–178.
- Azmi S., Alam U., Burgess J., Malik R. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. Vol. 22, No 1. P. 55–68.
- Capece U. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients.* 2023. Vol. 15, No 1. P. 18.
- Capurso G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 129–139.
- Foster T., Bruggeman B., Campbell-Thompson M., Atkinson M., Haller M., Schatz D. Exocrine Pancreas Dysfunction in Type 1 Diabetes. *Endocr. Pract.* 2020. Vol. 26, No 12. P. 1505–1513.
- Goodarzi M., Petrov M. Diabetes of the Exocrine Pancreas: Implications for Pharmacological Management. *Drugs.* 2023. Vol. 83, No 12. P. 1077–1090.
- Gopi S., Singh N., Yegurla J. Utility of Fecal Elastase-1 to diagnose severe exocrine insufficiency in chronic pancreatitis: Real world experience. *Pancreatol.* 2023. Vol. 23, No 2. P. 151–157.
- Gubergrits N. B., Belyayeva N. V., Klochkov O. Ye., Fomenko P. G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: frequency, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Herald of Pancreatic Club.* 2019. Vol. 44, No 3. P. 7–22.
- Kadaj-Lipka R., Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Rev.* 2020. Vol. 15, No 4. P. 289–293.
- Khan A., Vege S., Dudeja V., Chari S. Staging exocrine pancreatic dysfunction *Pancreatol.* 2022. Vol. 22, No 1. P. 168–172.
- Kunovský L., Dítě P., Jabandžiev P. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 24. P. 5779.
- Lam K., Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol.* 2021. Vol. 12, No 1. P. 67–73.
- Lewis D. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2023. Vol. 25, No 9. P. 659–672.
- Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T., Zhang L., Matveyenko A. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 8. P. 1104–1110.
- Phillips M., Hopper A., Leeds J. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021. Vol. 8, No 1. P. e000643.
- Piciocchi M., Capurso G., Archibugi L., Fave M., Capasso M., Fave G. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 2015, No 1. P. 595649.
- Pylov D., Zhuravlyova L. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency in development of atherosclerosis. *Inter. Collegas.* 2021. Vol. 7, No 4. P. 159–163.
- Radlinger B., Ramoser G., Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2020. Vol. 20, No 6. P. 18.
- Sangnes D., Bergmann E., Moss R., Engjom T., Søfteland E. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2021. Vol. 56, No 10. P. 1222–1228
- Sayiner Z., Uyar N., Yıldırım A. Relationship between Pancreas Exocrine Insufficiency and Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 32, No 5. P. 481–487.
- Søfteland E., Poulsen J., Starup-Linde J., Christensen T., Olesen S. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus – prevalence and characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 68. P. 18–22.
- Valente R., Coppola A., Scandavini C., Halimi A., Magnusson A. Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13, No 4. P. 1179.
- Vanga R., Tansel A., Sidiq S., El-Serag H. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency – Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16, No 8. P. 1220–1228.
- Wei Q., Qi L., Lin H., Liu D., Zhu X., Dai Y., Waldron R. Pathological Mechanisms in Diabetes of the Exocrine Pancreas: What's Known and What's to Know. *Front. Physiol.* 2020. Vol. 11. P. 570276.
- Whitcomb D., Buchner A., Forsmark C. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology.* 2023. Vol. 165, No 5. P. 1292–1301.
- Whitcomb D., Duggan S., Robert Martindale. AGA-Pancreas. Fest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Gastro. Hep. Advances.* 2023. Vol. 2, No 3. P. 395–411.
- Witka B., Oktaviani D., Marcellino M. Type 2 Diabetes-Associated Genetic Polymorphisms as Potential Disease Predictors. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. Vol. 12. P. 2689–2706.
- Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 34, No 2. P. 346–354.
- Yang J., Yang X., Wan J. Multiple roles for cholinergic signaling in pancreatic diseases. *World J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 28, No 25. P. 2910–2919.
- Yingqi L., Wei Q., Yuan X., Sun J., Zhang J. Two sides of the pancreas: Exocrine insufficiency is correlated with

endocrine dysfunction in type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 2021. Vol. 523. P. 81–86.

33. Zhang J., Hou J., Liu D., Yingqi L., Zhang C. The Prevalence and Characteristics of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.

*Int. J. Endocrinol.* 2022. Vol. 2022, No 1. P. 7764963.

34. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Ivány E., Czako L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 5. P. 559–565.

УДК 616.37-002-07-092-085:616.379-008.64

doi: 10.33149/vkr.2024.04.07

## UA **Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті**

**Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

**Ключові слова:** екзокринна недостатність підшлункової залози, цукровий діабет, запалення, окисний стрес, фекальна еластаза-1

Одним з недооцінених ускладнень цукрового діабету (ЦД) є екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ). Наслідками ЕНПЗ у хворих на ЦД є синдром мальабсорбції і його ускладнення: дефіцити жиророзчинних вітамінів А, D, Е та К, остеопороз, саркопенія і підвищення загальної смертності, що підкреслює важливість ранньої діагностики і своєчасного лікування пацієнтів з цим патологічним станом. Захворюваність на ЦД неухильно зростає в усьому світі, що зумовлює пропорційне збільшення поширеності вторинної патології підшлункової залози. Метою цього огляду є аналіз доступних доказових даних стосовно патофізіології, діагностики та лікування пацієнтів з ЕНПЗ при ЦД. У результаті пошуку в наукометричних базах було знайдено і проаналізовано 3 клінічних гайдлайни і 34 статті. Згідно з результатами узагальнення отриманої інформації, основними причинами розвитку ЕНПЗ при ЦД є дефіцит трофічних ефектів інсуліну і токсичні ефекти гіперглікемії, які разом викликають запалення, окисний стрес, мікросудинні і нейропатичні порушення, фіброз, стеатоз і атрофію паренхіми підшлункової залози, а визначення рівня фекальної еластази-1 є найбільш поширеним і доступним неінвазивним методом діагностики цієї патології. Доведено, що певні протидіабетичні препарати протидіють патогенезу ЕНПЗ у хворих на ЦД, включаючи інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, метформін, альфа-ліпоєву кислоту. Результати сучасних досліджень продемонстрували, що ретельний контроль глікемії, підвищення чутливості до інсуліну за допомогою корекції способу життя та антидіабетичних препаратів, заміщення дефіциту інсуліну, застосування замісної терапії екзогенними панкреатичними ферментами за наявності

клінічних і лабораторних ознак мальабсорбції і нутритивних дефіцитів є ефективними для зниження частоти розвитку і тяжкості ЕНПЗ при ЦД.

## EN **Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes**

**L. V. Zhuravlyova, T. A. Rogachova**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Key words:** exocrine pancreatic insufficiency, diabetes, inflammation, oxidative stress, fecal elastase 1

One of the underestimated complications of diabetes is exocrine pancreatic insufficiency (EPI). The consequences of EPI in patients with diabetes include malabsorption syndrome and its complications: deficiencies of fat-soluble vitamins A, D, E, and K, osteoporosis, sarcopenia, and increased overall mortality, which emphasizes the importance of early diagnosis and timely treatment of this pathological condition. The prevalence of diabetes is steadily increasing throughout the world, leading to a proportional increase in the prevalence of secondary pancreatic pathology. The aim of this review is to analyze the available evidence on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of EPI in diabetes. Scientometric databases yielded 3 clinical recommendations and 34 papers for analysis. The generalization of the obtained information indicates that the main causes of the development of EPI in diabetes are the deficiency of insulin's trophic effects and the toxic effects of hyperglycemia. Together, these factors contribute to inflammation, oxidative stress, microvascular and neuropathic disorders, fibrosis, steatosis, and pancreatic parenchyma atrophy. The easiest and most accessible non-invasive way to diagnose this condition is fecal elastase 1 testing. Antidiabetic drugs, such as sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, metformin, and alpha-lipoic acid, have proven to counteract the pathogenesis of EPI in diabetes patients. Recent research has shown that reducing the incidence and severity of EPI in diabetes can be achieved through careful glycemic control, replacement of insulin deficiency, improvement of insulin sensitivity through antidiabetic medication and lifestyle changes, and use of exogenous pancreatic enzyme replacement therapy in the presence of clinical and laboratory signs of malabsorption and nutritional deficiencies.