

Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете 1-го и 2-го типа: необходимо ли лечение? Систематический обзор

G. Zsóri, D. Illés, V. Terzin, E. Ivány, L. Czakó

Сегедский университет, Сегед, Венгрия

Статья принята к печати в журнал *Pancreatology*. 2018.

Ключевые слова: сахарный диабет, заместительная ферментная терапия, экзокринная панкреатическая недостаточность, патогенез, стеаторея

Введение

Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы тесно связаны между собой как анатомически, так и функционально. Таким образом, патологические процессы экзокринной ткани могут вызывать нарушения эндокринной функции и наоборот [15]. Под экзокринной панкреатической недостаточностью (ЭПН) понимают дефицит пищеварительных ферментов поджелудочной железы, который приводит к неспособности поддерживать нормальные процессы пищеварения [86]. Основной функцией ферментов поджелудочной железы является гидролиз белков (трипсиногены, проэластаза, мезотрипсин), углеводов (α -амилаза), липидов (липаза) и нуклеотидов (ДНКаза, РНКаза). Хронический панкреатит является наиболее частой причиной развития ЭПН. К развитию ЭПН могут привести резекции желудка и поджелудочной железы, муковисцидоз, обструкция главного протока поджелудочной железы (например, опухоли поджелудочной железы и ампулярные опухоли), снижение стимуляции поджелудочной железы (например, целиакия) или инактивация кислотой панкреатических ферментов (например, синдром Золлингера – Эллисона) [17]. Кроме того, было показано, что ЭПН присутствует у значительного количества (10–74%) пациентов с сахарным диабетом (СД) [14, 45]. Однако значение этих результатов было поставлено под сомнение, и неясно, является ли СД причиной каких-либо симптомов ЭПН или требует какого-либо лечения ЭПН при СД [37].

У пациентов, страдающих СД, часто возникают абдоминальные симптомы, такие как тошнота, вздутие живота, диарея, стеаторея, а также снижение массы тела [14]. Эти симптомы могут быть связаны с побочными эффектами принимаемого метформина,

влиянием вегетативной невропатии на функцию кишечника, избыточным ростом кишечной микрофлоры, целиакией или ЭПН. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы является, по-видимому, частым осложнением СД. Тем не менее, эти нарушения в большинстве случаев упускаются из виду. Проведение тестирования и диагностики этого состояния требует больших знаний и осведомленности. Результаты предыдущих исследований повысили вероятность того, что заместительная ферментная терапия при ЭПН уменьшает симптомы и может помочь контролировать гликемию.

Цель этой статьи – провести обзор существующих представлений об ЭПН при СД.

Стратегия поиска

Систематический обзор был проведен в соответствии с критериями предпочтительных данных для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA-P) 2015 г. [68]. Был проведен систематический поиск в 3 базах данных: Pubmed, Embase и Cochrane. Поиск происходил по следующим предметным рубрикам (MeSH): «сахарный диабет» И «функция поджелудочной железы» ИЛИ «экзокринная панкреатическая недостаточность» ИЛИ «фекальная эластаза» ИЛИ «секретин» ИЛИ «холецистокинин» ИЛИ «стеаторея» или «заместительная ферментная терапия». Поиск был ограничен данными, полученными у человека, и полнотекстовыми статьями на английском языке. Последний поиск был проведен 31 января 2018 г.

Выбор исследований

Выбор исследований проводился двумя исследователями по отдельности. Клинические исследования считали приемлемыми для обзора, если в них сообщалось о данных экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых пациентов, страдающих

СД 1-го и 2-го типа. Публикации о СД типа 3с были исключены. Копии, публикации и повторные публикации, доступные только в форме реферата, обзорные статьи были исключены. Более того, из данного систематического обзора были исключены статьи с неправильным дизайном исследования и критериями включения пациентов. Остальные исследования были проанализированы в полном объеме. Списки литературы полученных статей также были проверены на наличие дополнительных статей. Если в заключениях рецензентов были обнаружены противоречия, приглашали комитет из трех других исследователей для получения заключения. База данных включала в совокупности 1055 статей (EMBASE — 67, PubMed — 701, Cochrane — 287). На диаграмме блок-схемы (рис. 1) показана стратегия и результаты выбора исследований.

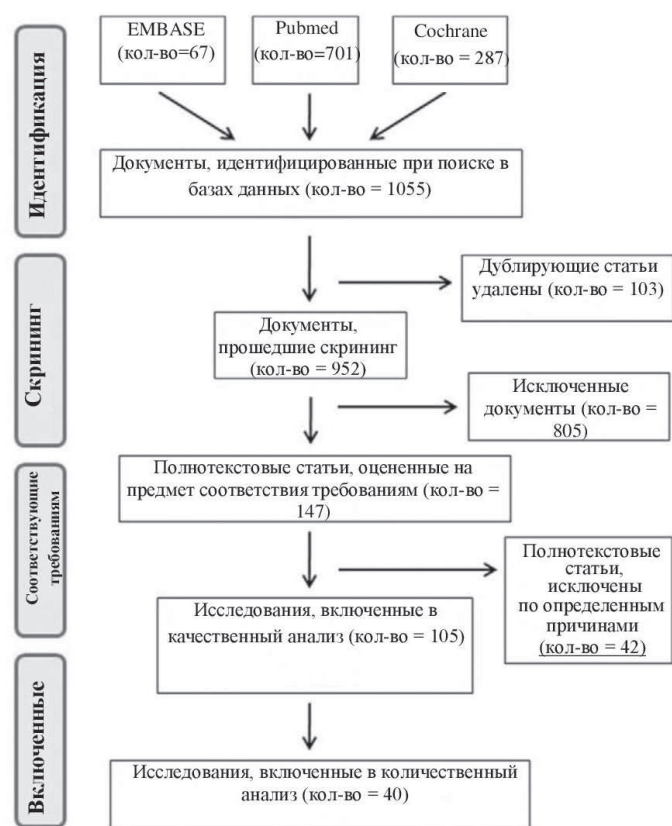


Рис. 1. Стратегия и результаты выбора исследований.

Распространенность экзокринной панкреатической недостаточности при СД

В последние десятилетия появилось множество сообщений об ЭПН у пациентов, страдающих СД. В ранних исследованиях экзокринную панкреатическую функцию оценивали методом «золотого стандарта» — прямыми панкреатическими функциональными тестами (панкреозимин-секретинный тест). ЭПН была обнаружена у 52,4% пациентов (18–100%) (табл. 1А) [9, 12, 28, 37, 38, 57, 71, 78, 93]. Однако в этих исследованиях приняло участие только небольшое количество пациентов, поскольку прямые панкреатические функциональные тесты инвазивные, занимают много времени для проведения и являются дорогостоящими.

Таким образом, для оценки экзокринной функции поджелудочной железы при СД необходим менее инвазивный, экономически эффективный тест. Тест на фекальную эластазу 1 (ФЭ-1) позволяет измерять уровень эластазы 1 — протеолитического фермента, продуцируемого ацинарными клетками поджелудочной железы. В кале уровень ФЭ-1 коррелирует с продукцией других ферментов поджелудочной железы, эластаза в кале очень стабильна и легко измеряется [18]. ФЭ-1 продемонстрировала хорошую чувствительность и специфичность при умеренной и тяжелой ЭПН [65, 66]. Поэтому в настоящее время измерение уровня ФЭ-1 стало инструментом скрининга для диагностики ЭПН. При измерении ФЭ-1 распространенность ЭПН составляла в среднем 40% (26–74%) при СД 1-го типа и в среднем 27% (10–56%) при СД 2-го типа (табл. 1Б) [11, 14, 25, 37, 42, 44, 45, 48, 51, 58, 73, 75, 82, 83, 90, 94, 99].

Распространенность ЭПН при обоих типах СД по результатам различных исследований очень гетерогенна. Тем не менее в большинстве из этих исследований учитывались случаи с предшествующим заболеванием поджелудочной железы, что могло привести к возможному искажению результатов. В двух последних исследованиях ЭПН при СД была менее распространена, нежели в предыдущих исследованиях, вероятно из-за того, что панкреатический СД (тип 3с; согласно новой классификации Американской диабетической ассоциации — тип 4 [3]) был исключен [90, 94]. Низкий уровень ФЭ-1 был отмечен только у 5,4% из 150 пациентов с СД 1-го и 2-го типа после исключения пациентов с чрезмерным потреблением алкоголя, операциями на органах брюшной полости в анамнезе, другими известными причинами мальабсорбции, предшествующего заболевания поджелудочной железы и СД, длившегося <5 лет [94]. В другом недавнем исследовании ЭПН диагностировали путем определения концентрации ФЭ-1 у 16,8% пациентов с СД 2-го типа после исключения пациентов со структурными изменениями поджелудочной железы [90]. Действительно, распространенность хронических заболеваний поджелудочной железы среди пациентов с СД может быть высокой, поскольку в недавних дискуссиях было высказано предположение о недооценке панкреатического СД (тип 4) в прошлом, который мог составлять около 8% всех случаев развития СД [39].

Распространенность морфологических изменений экзокринной части поджелудочной железы при СД

В нескольких исследованиях изучали морфологические изменения экзокринной части поджелудочной железы при СД. При гистологическом исследовании у почти 50% пациентов с СД 1-го типа поджелудочная железа атрофична и фиброзирована, с жировой инфильтрацией и уменьшением количества ацинарных клеток [27, 52]. При ультразвуковом исследовании, проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечалось уменьшение размера поджелудочной железы у пациентов с СД [1, 2, 6, 30, 43, 70, 77]. Патологические изменения в протоках диагностируются при помощи

Таблица 1А

Результаты прямых панкреатических функциональных тестов у пациентов с СД

Автор	Пациенты / тип СД	Методы	Результаты
Pollard et al., 1943 [78]	13	Уровни амилазы и липазы после стимуляции панкреозимином и секретинном	62% пациентов с пониженным уровнем
Chey et al., 1963 [12]	50 пациентов с СД; 13 – ювенильный тип	Уровни амилазы и липазы после стимуляции панкреозимином и секретинном	Низкий уровень амилазы при СД: 36%; при СД у подростков: 77%
Vacca et al., 1964 [93]	55 пациентов с СД (22 – лечение инсулином)	Уровни диастазы и бикарбонатов после стимуляции секретинном; фекальный жир	73% пациентов с отклонениями от нормы; корреляция с возрастом, отсутствие корреляции с наличием фекального жира
Frier et al., 1976 [28]	20 пациентов с СД 1-го типа, 7 пациентов с СД 2-го типа, 13 – контрольная группа	Стимуляция секретинном и холецистокинин-панкреозимином	ЭПН у 80% пациентов с СД 1-го типа; корреляция с длительностью заболевания
Harano et al., 1978 [38]	53 пациента с СД 2-го типа, 4 – с СД 1-го типа, 18 – контрольная группа	Секретин-панкреозиминный тест	СД: у 69% пациентов пониженная секреция ферментов, корреляция с контролем СД
Lankisch et al., 1982 [57]	53 пациента с СД 1-го типа	Секретин-панкреозиминный тест	СД: 43% пациентов с нарушенной функцией
Bretzke et al., 1984 [9]	60 пациентов с СД 2-го типа на инсулине	Секретин-панкреозиминный тест	СД: 27% пациентов с «легкой» ЭПН
El Newihi et al., 1988 [71]	10 пациентов с СД 2-го типа с диареей и нейропатией	Секретин-панкреозиминный тест	Пониженная секреция ферментов и бикарбонатов у всех пациентов
Hahn et al., 2008 [37]	33 пациента с СД 1-го типа	Секретин-панкреозиминный тест	У 33% пациентов небольшое понижение секреции ферментов

Таблица 1Б

Результаты непрямых панкреатических функциональных тестов у пациентов с СД

Автор	Пациенты / тип СД	Методы	Результаты
Hardt & Kloer, 1998 [44]	128 пациентов с СД 1-го и 2-го типа	Фекальный химотрипсин	У 45% пациентов <6 Ед/л
		ФЗ-1	У 46% <200 мкг/г
Hardt et al., 2000 [45]	39 пациентов с СД 1-го типа	ФЗ-1	У 74% пациентов <200 мкг/г
	77 пациентов с СД 2-го типа		У 36% пациентов <200 мкг/г
Icks et al., 2001 [48]	112 пациентов с СД 1-го типа	ФЗ-1	У 54,5% пациентов <200 мкг/г
Rathmann et al., 2001 [82]	544 пациента с СД 2-го типа	ФЗ-1	У 30,3% пациентов <200 мкг/г
Hardt et al., 2003 [42]	323 пациента с СД 1-го типа	ФЗ-1	У 51% пациентов <200 мкг/г
	697 пациентов с СД 2-го типа		У 35% пациентов <200 мкг/г
Nunes et al., 2003 [73]	42 пациента с СД 1-го и 2-го типа	ФЗ-1	У 36% пациентов <200 мкг/г
Cavalot et al., 2004 [11]	66 пациентов с СД 1-го типа	ФЗ-1	У 26% пациентов <200 мкг/г
Yilmaztepe et al., 2005 [99]	32 пациента с СД 2-го типа	ФЗ-1	У 28% пациентов <200 мкг/г
Ewald et al., 2007 [25]	546 пациентов с СД м 2-го типа	ФЗ-1	У 21,1% пациентов <100 мкг/г
Hahn et al., 2008 [37]	33 пациента с СД 1-го типа	ФЗ-1	У 33% пациентов <200 мкг/г
Larger et al., 2012 [58]	195 пациентов с СД 1-го типа, 472 с СД 2-го типа	ФЗ-1	У 23% пациентов <200 мкг/г
Vujasinovic et al., 2013 [94]	50 пациентов с СД 1-го типа, 100 с СД 2-го типа	ФЗ-1	У 5,4% пациентов <200 мкг/г

Автор	Пациенты / тип СД	Методы	Результаты
Terzin et al., 2014 [90]	101 пациент с СД 2-го типа	ФЭ-1	У 16,8% пациентов <200 мкг/г
Cummings et al., 2015 [14]	288 пациентов с СД 2-го типа	ФЭ-1	У 10% пациентов <200 мкг/г
Shivaprasad et al., 2015 [83]	89 пациентов с СД 1-го типа, 95 с СД 2-го типа	ФЭ-1	У 31% пациентов <200 мкг/г
Kangrga et al., 2016 [51]	315 пациентов с СД 2-го типа	ФЭ-1	У 5,1% пациентов <100 мкг/г и у 5,1% пациентов <200 мкг/г
Oscarsson et al., 2017 [75]	10 пациентов с СД 1-го типа, 38 с СД 2-го типа	ФЭ-1	У 33% пациентов <200 мкг/г

эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у 76% больных СД.

Интересно, что эти изменения в протоках не связаны с типом СД, продолжительностью заболевания или возрастом (табл. 2) [1, 2, 6, 7, 10, 27, 30, 43, 52, 70, 77, 79, 96, 97].

Патофизиология

Механизм развития ЭПН при СД многофакторный (рис. 2). Атрофия поджелудочной железы связана с СД и играет главную роль в развитии ЭПН.

(1) Инсулин оказывает трофическое действие на ацинарную ткань поджелудочной железы через

Таблица 2

Распространенность морфологических изменений экзокринной части поджелудочной железы при СД

Автор	Год	Субъекты исследования	Методы	Результаты
Blumenthal H.T. et al. [7]	1963	3821 случай вскрытия	Морфология	Распространенность панкреатита: - у больных СД: 11,2%; - у пациентов, не страдающих СД: 5,3%
Putzke H.P. et al. [79]	1986	100 случаев вскрытия пациентов с СД и 100 случаев вскрытия пациентов, не страдающих СД	Гистопатология	Липоматоз: - у больных СД: 75%; - у пациентов контрольной группы: 60%
Gilbeau J.P. et al. [30]	1992	20 пациентов с СД 1-го типа, 37 пациентов с СД 2-го типа,	КТ	Выраженное дольчатое строение, малый размер по сравнению с контрольной группой;
Alzaid A. et al. [2]	1993	14 пациентов с СД 1-го типа, 43 пациента с СД 2-го типа	УЗИ	Малый размер по сравнению с контрольной группой; группа СД 1-го типа < группа СД 2-го типа < контрольная группа
Nakanishi K. et al. [70]	1994	36 пациентов с СД 1-го типа, 43 – с СД 2-го типа	ЭРХПГ	Изменения как при ХП: - СД 1-го типа: 40% - СД 2-го типа: 9%
Kloppel G. et al. [52]	1996	Пациенты с СД 1-го типа	Гистологическое исследование	Фиброз, атрофия, жировая инфильтрация
Foulis A.K. et al. [27]	1997	Пациенты с СД 1-го типа	Гистологическое исследование	Фиброз, атрофия, жировая инфильтрация
Altobelli E. Et al. [1]	1998	60 пациентов с СД 1-го типа	Ультразвуковое исследование	Небольшой размер по сравнению с контрольной группой; зависит от продолжительности заболевания
Hardt P.D. et al. [43]	2002	38 пациентов с СД 1-го типа, 118 с СД 2-го типа	ЭРХПГ	Изменения как при ХП: группа СД 1-го типа > группа СД 2-го типа; до 75%
Williams A.J. et al. [96]	2007	12 пациентов мужского пола с СД 1-го типа и 12 здоровых добровольцев контрольной группы	МРТ	По сравнению с пациентами без СД соответствующего возраста объем поджелудочной железы у пациентов с продолжительным СД 1-го типа уменьшился на 48%
Bilgin M. et al. [6]	2009	82 пациента с СД 1-го и 2-го типа	МРТ/МРХПГ	Изменения как при ХП:

Автор	Год	Субъекты исследования	Методы	Результаты
Philippe M.F. et al. [77]	2011	24 пациента с СД 1-го и 28 пациента с СД 2-го типа	КТ	Объем поджелудочной железы — 42 см (25–57 см) был уменьшен у большинства пациентов
Williams A.J. et al. [97]	2012	20 пациентов мужского пола с недавно появившимся СД 1-го типа и 24 здоровых пациента контрольной группы	МРТ	Объем поджелудочной железы уменьшился на 26% у пациентов с СД 1-го типа
Burute N. et al. [10]	2014	32 пациента с СД 2-го типа и 50 нормогликемических пациентов	МРТ	У пациентов с СД 2-го типа объем поджелудочной железы был значительно меньше, чем у нормогликемических пациентов ($p < 0,001$)

ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ХП — хронический панкреатит; КТ — компьютерная томография; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

инсуло-ацинарную портальную систему, поэтому локальное уменьшение поступления инсулина может привести к атрофии поджелудочной железы [4]. Кроме того, было показано, что уменьшение объема поджелудочной железы и ЭПН взаимосвязаны между собой у пациентов с СД [33, 63, 77].

(2) Продемонстрировано, что острая форма гипергликемии ингибирует базальную и стимулированную холецистокинином секрецию ферментов поджелудочной железы посредством инсулиннезависимого механизма [56].

(3) Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) играют решающую роль в развитии фиброза поджелудочной железы. Было показано, что гипергликемия способствует пролиферации и активации ПЗК и стимулирует образование коллагена ПЗК через пути протеинкиназы С и митогенактивируемой протеинкиназы р38, что приводит к фиброзу поджелудочной железы [72].

(4) Гормоны островков (например, глюкагон и соматостатин) оказывают влияние на экзокринную ткань, поэтому недостаток этих гормонов приводит к нарушению синтеза ферментов и ЭПН.

(5) Диабетическая микроангиопатия приводит к недостаточной перфузии через локальное микроциркуляторное русло, к ишемии экзокринной части, а также фиброзу поджелудочной железы, атрофии и ЭПН [90].

(6) Вегетативная нейропатия может привести к нарушению рефлексов (энтеропатии) и ЭПН [24, 40, 58].

Кроме того, (7) вирусные инфекции [29], (8) аутоиммунные реакции [53] или (9) генетические изменения в гене карбоксилэстерлипазы [80] могут усиливать одновременное повреждение экзокринной и эндокринной ткани.

Более высокая распространенность ЭПН при СД 1-го типа объясняется наличием более выраженного дефицита инсулина, большей продолжительностью заболевания и более высокой частотой микрососудистых осложнений, характерных для СД 1-го типа.

Взаимосвязь между продолжительностью СД и распространенностью ЭПН является противоречивой. В предыдущих исследованиях была описана зависимость или, по меньшей мере, небольшая

взаимосвязь низкого уровня ФЭ-1 при СД 2-го типа и возраста, в котором развился СД, продолжительностью СД и концентрацией гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), что свидетельствует о том, что экзокринная дисфункция является долгосрочным (медленно развивающимся) осложнением СД [26, 42]. Однако другие исследования показали, что нет никакой связи между концентрацией фекальной эластазы и продолжительностью СД [81]. В остальных случаях была описана обратная взаимосвязь (корреляция) между продолжительностью СД и уровнем HbA_{1c} , а также отмечалась положительная взаимосвязь уровней С-пептида и ФЭ-1 [26]. Долгосрочное проспективное исследование показало, что легкая и умеренная степень ЭПН развиваются при СД рано и не прогрессируют [13].

В настоящее время больше внимания уделяется сигнальной функции белков при воспалении поджелудочной железы и СД, вызванном панкреатической недостаточностью. Получено, что уровни общей РКВ (протеинкиназы В), белков р70S6K, 4E-BP1, ERK1/2 и NF-κB в поджелудочной железе при СД были значительно снижены по сравнению с контрольной группой, хотя фосфорилирование р70S6K1, 4E-BP1, ERK1/2 и убиквитинирование белка были существенно выше по сравнению с контрольной группой [76]. Можно предположить, что эти факторы отвечают за пониженный синтез ферментов и развитие атрофии поджелудочной железы.

Симптомы ЭПН у пациентов с СД

Основными клиническими симптомами ЭПН являются нарушения пищеварения и мальабсорбция жиров, включая стеаторею, боль в животе, метеоризм, вздутие живота и потерю массы тела [14]. Как следствие мальнутриции ЭПН ассоциируется с низким содержанием микроэлементов в сыворотке крови, жирорастворимых витаминов (витамины А, D, Е и К), альбумина, преальбумина и липопротеинов [16, 21, 22, 31, 32, 36, 47, 50, 61, 69, 84, 86, 88, 90]. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови приводит к остеопорозу и повышенному риску переломов [92]. Недостаток белков в питании и мальабсорбция витамина D и других микроэлементов приводит к более высокому риску инфекционных заболеваний из-за



Рис. 2. Механизм возникновения экзокринной панкреатической недостаточности при СД.

влияния на врожденные и приобретенные иммунные реакции [8].

Несмотря на то, что ЭПН часто встречается при СД, данные о её симптомах при СД ограничены. Желудочно-кишечные симптомы часто встречаются у пациентов (27–87%) с СД 1-го и 2-го типов [35, 54, 55]. В недавнем исследовании М. Н. Cummings et al. [14] у 24% пациентов отмечались один или несколько желудочно-кишечных симптомов, связанных с ЭПН (согласно Бристольской шкале стула 5–7, стеаторея или потеря массы тела). Среди этих пациентов в 42% случаев был низкий уровень ФЭ-1, что указывало на наличие ЭПН. Можно сделать вывод о том, что скрининг с помощью ФЭ-1 эффективен для пациентов с желудочно-кишечными симптомами, которые свидетельствуют о ЭПН. Более того, в данном исследовании стеаторея оказалась плохим маркером ЭПН при СД, поскольку только у меньшей части пациентов со стеатореей был низкий уровень фекальной эластазы. С точки зрения логики можно было бы предположить, что у пациентов с ЭПН и СД снижается масса тела, они имеют более низкий индекс массы тела. Однако существенных отличий этого индекса у пациентов с СД со сниженной или нормальной концентрацией ФЭ-1 не было выявлено [14, 90]. Не согласовываясь с этими данными, результаты другого исследования свидетельствуют об отсутствии зависимости между размером поджелудочной железы и индексом массы тела у пациентов с СД [30]. Кроме того, ЭПН, обнаруженная при низких концентрациях ФЭ-1, часто встречается у пациентов с СД и избыточной массой тела [73, 89], а больные СД с избыточной массой тела (индекс массы тела >25 кг/м²) могут подвергаться повышенному риску развития ЭПН [99].

Диагностика ЭПН

Диагностика ЭПН основывается на клинических симптомах или плохом гликемическом контроле, несмотря на сбалансированное питание, антидиабетическую терапию и соблюдение пациентом рекомендаций врача [11, 90]. Определение концентрации ФЭ-1 — наиболее удобный метод диагностики ЭПН. Ранее было продемонстрировано, что снижение концентрации ФЭ-1 является чувствительным методом при умеренной и тяжелой степени ЭПН (чувствительность 87% и 95% соответственно) и значительно

коррелирует с прямыми панкреатическими функциональными тестами, усвоением жиров и степенью тяжести хронического панкреатита по Кембриджской классификации [46, 59, 64]. Концентрация ФЭ-1 коррелирует со степенью тяжести ЭПН: концентрация менее 200 мкг/г в кале указывает на наличие умеренной ЭПН, тогда как концентрация менее 100 мкг/г свидетельствует о тяжелой степени ЭПН [19]. Показатель активности ФЭ-1 недостаточно чувствителен в отношении определения легкой ЭПН, но если уровень ФЭ-1 снижен, есть большая вероятность выявить изменения в протоках поджелудочной железы и стеаторею [41, 46].

ЭПН также может быть диагностирована с помощью дыхательного теста с использованием смешанных триглицеридов, меченных ¹³C, путем измерения концентрации ¹³CO₂ в выдыхаемом воздухе после приема меченого радиоактивным изотопом пробного завтрака, содержащего известное количество жиров [20]. Точность дыхательного теста аналогична точности определения ФЭ-1 при диагностике ЭПН [34].

Определение коэффициента абсорбции жира является еще одним «золотым стандартом» диагностики ЭПН [60], хотя его не определяют при СД. Во время 72-часового периода сбора кала пациент потребляет 100 г жира в сутки. Нарушение абсорбции жиров диагностируется при >7 г жира/100 г стула в сутки, а тяжелая степень ЭПН — при >15 г/сут. Однако диагностика с соблюдением диеты достаточно громоздкая, трёхдневный сбор кала неудобен как для пациентов, так и для персонала лаборатории, поэтому определение коэффициента абсорбции жира не применяется в повседневной клинической практике. Эту методику используют для оценки эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при ЭПН [5].

Прямые панкреатические функциональные тесты считаются «золотым стандартом» диагностики ЭПН и они, безусловно, имеют преимущества перед непрямыми тестами. Однако прямые тесты довольно затратные по времени и дорогостоящие, очень неудобные для пациентов и доступны только в нескольких научных центрах.

Терапия

ЗФТ применяется при ЭПН для предотвращения симптомов мальабсорбции, таких как стеаторея,

и для обеспечения физиологической потребности в получении питательных веществ путем коррекции мальабсорбции. Вопросы эффективности ЗФТ при ЭПН, связанной с СД, рассматривались только в очень ограниченном количестве публикаций, и результаты исследований являются противоречивыми. В трех небольших исследованиях изучалась эффективность ЗФТ у пациентов с СД, который развился вторично по отношению к хроническому панкреатиту [67, 74]. В ходе лечения с применением ЗФТ через 6 месяцев у пациентов с СД, возникшим в результате тропического калькулезного панкреатита, уровень глюкозы после приема пищи и гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходными данными значительно снизился [95]. Напротив, по данным других авторов, при ЗФТ средние значения гликемии не улучшались; ЗФТ спровоцировала потенциально опасные для жизни нарушения контроля глюкозы у инсулинозависимых пациентов с СД, возникшим на фоне хронического панкреатита [98].

Однако недавнее двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ЗФТ у пациентов с ЭПН на фоне хронического панкреатита показало, что результаты эффективности и профиль нежелательных явлений для ЗФТ сопоставимы у пациентов с СД и без него [62]. Более крупное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что ЗФТ безопасна, но она не оказывает влияния на гликемический контроль у пациентов с СД, получавших инсулин, если $\text{ФЭ-1} < 100 \text{ мг/г}$ [25]. Уменьшение эпизодов легких и умеренных гипогликемических состояний было выявлено через 16 недель лечения при приеме четырех капсул по 10 000 Ед FIP панкреатина на один основной прием пищи и двух капсул по 10 000 Ед FIP панкреатина на каждый промежуточный приём пищи, что свидетельствует о более стабильном контроле влияния инсулинотерапии. Однако это исследование может быть подвергнуто критике. Во-первых, пациентов выбирали согласно наличию у них ЭПН, независимо от того, наблюдаются ли у них симптомы, связанные с ЭПН. Во-вторых, применяемая доза панкреатина может быть низкой. В недавних клинических рекомендациях [16, 62, 91, 98] указывается, что рекомендованная начальная доза ЗФТ должна составлять 50 000 Ед FIP липазы на один основной прием и 25 000 Ед FIP на каждый промежуточный приём пищи, согласно наличию симптомов допускается титрование. Однако недавние данные подтверждают, что даже эта доза ЗФТ может оказаться недостаточной для нормализации пищеварения [62, 85].

Секреция глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, индуцированного в ответ на прием пищи, у пациентов с ЭПН снижается [23]. Было продемонстрировано, что ЗФТ оказывает обратное влияние на нарушенный ответ на глюкозозависимый инсулинотропный полипептид и, следовательно, восстанавливает инкретиновый эффект жиров [23]. Эффект ЗФТ может быть полезен при гликемическом контроле пациентов с СД и ЭПН.

Несмотря на то, что пациенты с СД и пониженной концентрацией ФЭ-1 могут не жаловаться на наличие желудочно-кишечных симптомов, связанных с ЭПН, они все равно могут страдать от нарушенного обмена жиров, например недостатка витамина D [87]. Кроме того, пациенты с СД имеют повышенный риск переломов костей [49]. Показано, что ЗФТ повышает уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов с СД и ЭПН, что важно для снижения повышенного риска переломов костей [25].

В настоящем систематическом обзоре есть несколько ограничений. Во-первых, распространенность ЭПН при обоих типах СД очень гетерогенна и варьирует от 5,1% до 80%. Во-вторых, примененный в исследовании «золотой стандарт» прямых панкреатических тестов для диагностики ЭПН (секретин-панкреозиминный тест) ограничивается небольшим количеством пациентов из-за его инвазивности. В-третьих, в большинстве из этих исследований учитывались случаи с предшествующим заболеванием поджелудочной железы, что могло привести к возможному искажению результатов. В-четвертых, несмотря на то, что ЭПН часто встречается при СД, данные о симптомах ЭПН при СД ограничены. Кроме того, вопросы эффективности ЗФТ при ЭПН, связанной с СД, рассматривались только в очень ограниченном количестве публикаций, и результаты исследований являются противоречивыми.

Заключение

Имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы ответить на вопрос: имеет ли значение ЗФТ для гликемического контроля у пациентов с СД и ЭПН. Несомненно, существует необходимость в дальнейших рандомизированных клинических исследованиях. В настоящее время можно только предложить, что необходимо подбирать ЗФТ пациентам с СД в зависимости от абдоминальных симптомов, которые могут быть связаны с ЭПН, а также с учётом данных анализа сывороточных нутритивных факторов и уровня витамина D. Если результат приёма ферментных препаратов положительный, рекомендуется продолжить ЗФТ.

Литература:

1. Altobelli E., Blasetti A., Verrotti A., Di Giandomenico V., Bonomo L., Chiarelli F. Size of pancreas in children and adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes. *J. Clin. Ultrasound*. 1998. Vol. 26, No 8. P. 391–395.
2. Alzaid A., Aideyan O., Nawaz S. The size of the pancreas in diabetes mellitus. *Diabet. Med*. 1993. Vol. 10, No 8. P. 759–763.
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, No 1. P. 11–24.
4. Barreto S. G., Carati C. J., Toouli J., et al. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2010. Vol. 299, No 1. P. 10–22.
5. Berry A. J. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutr. Clin. Pract*. 2014. Vol. 29. P. 312–321.
6. Bilgin M., Balci N. C., Momtahn A. J., Bilgin Y., Klor H. U., Rau W. S. MRI and MRCP findings of the pancreas pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J. Clin. Gastroenterol*. 2009. Vol. 43, No 2. P. 165–170.
7. Blumenthal H. T., Probststein J. G., Berns A. W. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch. Surg*. 1963. Vol. 87. P. 844–850.
8. Bresnahan K. A., Tanumihardjo S. A. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv. Nutr*. 2014. Vol. 5, No 6. P. 702–711.
9. Bretzke G. Diabetes mellitus und exocrine pancreas function. *Zeitschrift fur die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete*. 1984. Vol. 39, No 16. P. 388–390.
10. Burute N., Nisenbaum R., Jenkins D. J., Mirrahimi A., Anthwal S., Colak E., et al. Pancreas volume measurement in patients with type 2 diabetes using magnetic resonance imaging-based planimetry. *Pancreatolgy*. 2014. Vol. 14, No 4. P. 268–274.
11. Cavalot F., Bonomo K., Perna P., Bacillo E., Salacone P., Gallo M., et al. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual β -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, No 8. P. 2052–2054.
12. Chey W. Y., Shay H., Shuman C. R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med*. 1953. Vol. 59. P. 812–821.
13. Creutzfeldt W., Gleichmann D., Otto J, Stockmann F., Maisonneuve P., Lankisch P. G. Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. *Digestion*. 2005. Vol. 72. P. 71–75.
14. Cummings M. H, Chong L., Hunter V., Kar P. S., Meeking D. R., Cranston I. C. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2015. Vol. 32. P. 54–58.
15. Czako L., Hegyi P., Rakonczay Jr. Z., Wittmann T., Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatolgy*. 2009. Vol. 9. P. 351–359.
16. Dominguez Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. ^{13}C -mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 5. P. 484–488.
17. Domínguez-Munoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 26, No 2. P. 12–16.
18. Domínguez-Munoz J. E., Hardt P. D., Lerch M. M., Lohr M. J. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Dig. Dis. Sci*. 2017. Vol. 62, No 5. P. 1119–1130.
19. Dominguez-Munoz J. E., Hieronymus C., Sauerbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am. J. Gastroenterol*. 1995. Vol. 90. P. 1834–1837.
20. Dominguez-Munoz J. E., Nieto L., Vilarino M., Lourido M. V., Iglesias-García J. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 2. P. 241–247.
21. Dujsikova H., Dite P., Tomandl J., Sevcikova A., Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2008. Vol. 8. P. 583–586.
22. Dutta S. K., Procaccino F., Aamodt R. Zinc metabolism in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Coll. Nutr*. 1998. Vol. 17. P. 556–563.
23. Ebert R., Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia*. 1980. Vol. 19, No 3. P. 198–204.
24. el Newihi H., Dooley C. P., Saad C., Staples J., Zeidler A., Valenzuela J. E. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig. Dis. Sci*. 1988. Vol. 33, No 6. P. 705–710.
25. Ewald N., Bretzel R. G., Fantus I. G., Hollenhorst M., Klover H. U., Hardt P. D. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metabol. Res. Rev*. 2007. Vol. 23, No 5. P. 386–391.
26. Ewald N., Raspe A., Kaufmann C., Bretzel R. G., Klover H. U., Hardt P. D. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Med. Res*. 2009. Vol. 14, No 3. P. 118–122.
27. Foulis A. K., McGill M., Farquharson M. A., Hilton D. A. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia*. 1997. Vol. 40, No 1. P. 53–61.
28. Frier B. M., Saunders J. H. B., Wormsley K. G., Bouchier I. A. D. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut*. 1976. Vol. 17. P. 685–691.
29. Gamble D. R., Taylor K. W. Coxsackie B virus and diabetes. *Br. Med. J*. 1973. Vol. 3, No 1. P. 289–290.
30. Gilbeau J. P., Poncelet V., Libon E., Derue G., Heller F. R. The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1992. Vol. 159, No 3. P. 527–531.

31. Girish B. N., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency. *JOP*. 2009. Vol. 10. P. 651–656.
32. Glasbrenner B., Malfertheiner P., Buchler M., Kuhn K., Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *Klin. Wochenschr*. 1991. Vol. 69. P. 168–172.
33. Goda K., Sasaki E., Nagata K., Fukai M., Ohsawa N., Hahafusa T. Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2001. Vol. 38. P. 145–149.
34. Gonzalez-Sanchez V., Amrani R., Gonzalez V., Trigo C., Pico A., de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: ¹³C-mixed triglyceride breath test versus fecal elastase. *Pancreatol*. 2017. Vol. 17, No 4. P. 580–585.
35. Gustafsson R. J. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev. Diabet. Stud*. 2011. Vol. 8. P. 268–275.
36. Haas S., Krins S., Knauerhase A., Lohr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*. 2015. Vol. 16, No 1. P. 58–62.
37. Hahn J. U., Kerner W., Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Lankisch P. G. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2008. Vol. 36. P. 274–278.
38. Harano Y., Kim C. I., Kang M., Shichiri M., Shimizu Y., Li H., et al. External pancreatic dysfunction associated with diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med*. 1978. Vol. 91. P. 780–790.
39. Hardt P. D., Brendel M. D., Kloer H. U., Bretzel R. G. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. P. 165–169.
40. Hardt P. D., Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp. Diabetes. Res*. 2011. Vol. 2011. P. 761950.
41. Hardt P. D., Hauenschild A., Jaeger C., Teichmann J., Bretzel R. G., Kloer H. U., et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig. Dis. Sci*. 2003. Vol. 48. P. 1688–1692.
42. Hardt P. D., Hauenschild A., Nalop A., Marzeion A. M., Jaeger C., Teichmann J., et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol*. 2003. Vol. 3, No 5. P. 395–402.
43. Hardt P. D., Killinger A., Nalop J., Schnell-Kretschmer H., Zekorn T., Klor H. U. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatol*. 2002. Vol. 2, No 1. P. 30–33.
44. Hardt P. D., Kloer H. U. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. *Pancreatic Disease*. 1998. Vol. 2. P. 235–241.
45. Hardt P. D., Krauss A., Bretz L., Porsch-Ozcürümez M., Schnell-Kretschmer H., Maser E., et al. Pancreatic exocrine function in patients with type-1 and type- 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2000. Vol. 37, No 3. P. 105–110.
46. Hardt P. D., Marzeion A. M., Schnell-Kretschmer H., Wüsten O., Nalop J., Zekorn T., et al. Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2002. Vol. 25. P. 6–9.
47. Hartmann D., Felix K., Ehmann M., et al. Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007. Vol. 35, No 4. P. 334–342.
48. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2001. Vol. 39, No 10. P. 823–830.
49. Jackuliak P., Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Internet J. Endocrinol*. 2014. P. 820615.
50. Johnson E. J., Krasinski S. D., Howard L. J., Alger S. A., Dutta S. K., Russell R. M. Evaluation of vitamin A absorption by using oil-soluble and water-miscible vitamin A preparations in normal adults and in patients with gastrointestinal disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 1992. Vol. 55. P. 857–864.
51. Kangrga R. N., Ignjatovic S. D., Dragasevic M. M., Jovicic S. Z., Majkic-Singh N. T. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus. *Lab Med*. 2016. Vol. 47, No 2. P. 140–148.
52. Kloppel G., Clemens A. Insulin-dependent diabetes mellitus. Current aspects of morphology, etiology and pathogenesis. *Pathologie*. 1996. Vol. 17, No 4. P. 269–275.
53. Kobayashi T., Nakanishi K., Kajio H., Morinaga S., Sugimoto T., Murase T., et al. Pancreatic cyokeratin: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990. Vol. 33, No 6. P. 363–367.
54. Koch C. A., Uwaifo G. I. Are gastrointestinal symptoms related to diabetes mellitus and glycemic control? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. Vol. 20, No 9. P. 822–825.
55. Krishnan B., Babu S., Walker J., Walker A. B., Pappachan J. M. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J. Diabetes*. 2013. Vol. 4, No 3. P. 51–63.
56. Lam W. F., Gielkens H. A., Coenraad M., Souverijn J. H., Lamers C. B., Masclee A. A. Effect of insulin and glucose on basal and cholecystokinin-stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. *Pancreas*. 1999. Vol. 18. P. 252–258.
57. Lankisch P. G., Manthey G., Otto J., Talaulicar M., Willms B., Creutzfeldt W. Exocrine pancreatic function in insulin dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1982. Vol. 25. P. 210–216.
58. Larger E., Philippe M. F., Barbot-Trystram L., Radu A., Rotariu M., Nobecourt E., et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet. Med*. 2012. Vol. 29. P. 1047–1054.
59. Leeds J. S., Oppong K., Sanders D. S. The role of fecal elastase 1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 8. P. 405–415.

60. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 42. P. 7258–7266.
61. Lindkvist B., Domínguez-Munoz J. E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-García L., Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012. Vol. 12. P. 305–310.
62. Lohr J. M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
63. Lohr M., Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia.* 1987. Vol. 30. P. 757–762.
64. Loser C., Mollgaard A., Folsch U. R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996. Vol. 39. P. 580–586.
65. Lüth S., Teyssen S., Forssmann K., Kolbel C., Krumenauer F., Singer M. V. Faecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36, No 10. P. 1092–1099.
66. Martínez J., Laveda R., Trigo C., Frasquet J., Palazon J. M., Perez-Mateo M. Faecal elastase-1 determination in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2002. Vol. 25, No 6. P. 377–382.
67. Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C. S. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 1998. Vol. 24, No 1. P. 19–22.
68. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L. A. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015. Vol. 4. P. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1> (last accessed: 18.10.2018).
69. Nakamura T., Takebe K., Imamura K., Tando Y., Yamada N., Arai Y., et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol. Belg.* 1996. Vol. 59. P. 10–14.
70. Nakanishi K., Kobayashi T., Miyashita H., Okubo M., Sugimoto T., Murase T., et al. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89, No 5. P. 762–766.
71. Newihi E. H., Dooley C. P., Saad C., Staples J., Zeidler A., Valenzuela J. E. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig. Dis. Sci.* 1988. Vol. 33, No 6. P. 705–710.
72. Nomiya Y., Tashiro M., Yamaguchi T., Watanabe S., Taguchi M., Asaumi H., et al. High glucose activates rat pancreatic stellate cells through protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Pancreas.* 2007. Vol. 3. P. 364–372.
73. Nunes A. C., Pontes J. M., Rosa A., Gomes L., Carvalheiro M., Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98, No 12. P. 2672–2675.
74. O'Keefe S. J., Cariem A. K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 32, No 4. P. 319–323.
75. Oscarsson J., Nilsson C. A., Kvarnstrom M., Lindkvist B. Type 2 diabetes and pancreatic exocrine function: associations between fecal elastase-1 levels and gastrointestinal symptoms, plasma nutritional markers, and uptake of free versus esterified omega-3 fatty acids in a randomized, open-label, crossover study. *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152, No 5. Suppl. 1. P. 899.
76. Patel R., Atherton P., Wackerhage H., Singh J. Signaling proteins associated with diabetic-induced exocrine pancreatic insufficiency in rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006. Vol. 1084. P. 490–502.
77. Philippe M. F., Benabadiji S., Barbot-Trystram L., Vadrot D., Boitard C., Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 359–363.
78. Pollard H. M., Miller L., Brewer W. A. External secretion of the pancreas and diabetes. *Am. J. Dig. Dis.* 1943. Vol. 10, No 1. P. 20–23.
79. Putzke H. P., Friedrich G. Pancreatopathy in diabetes mellitus. *Zentralbl. Allg. Pathol.* 1986. Vol. 131, No 1. P. 37–41.
80. Raeder H., Johansson S., Holm P. I., Haldorsen I. S., Mas E., Sbarra V., et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet.* 2006. Vol. 38(1). P. 54–62.
81. Rathmann W., Haastert B., Glasbrenner B. J., Berglind N., Nicholas J., Wareham N. J. Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes. *Pancreatol.* 2015. Vol. 15, No 6. P. 620–625.
82. Rathmann W., Haastert B., Icks A., Giani G., Hennings S., Mitchell J., et al. Low fecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 1056–1061.
83. Shivaprasad C., Pulikkal A. A., Kumar K. M. Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and type 2 diabetics of Indian origin. *Pancreatol.* 2015. Vol. 15, No 6. P. 616–619.
84. Sikkens E. C., Cahen D. L., Koch A. D., Braat H., Poley J. W., Kuipers E. J., Bruno M. J. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13, No 3. P. 238–242.
85. Sikkens E. C., Cahen D. L., van Eijck C., Kuipers E. J., Bruno M. J. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol.* 2012. Vol. 12, No 1. P. 71–73.
86. Struyvenberg M. R., Martin C. R., Freedman S. D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths. *BMC Med.* 2017. Vol. 15, No 1. P. 29.
87. Teichmann J., Lange U., Hardt P. Decreased pancreatic elastase 1 content: an independent risk factor of the osteoporosis in elderly women. *Bone.* 2001. Vol. 28. P. S194.
88. Teichmann J., Mann S. T., Stracke H., Lange U., Hardt P. D., Klor H. U., et al. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *Eur. J. Med. Res.* 2007. Vol. 12. P. 347–350.

89. Teichmann J., Riemann J. F., Lange U. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: assessment by pancreatic fecal elastase 1. *ISRN Gastroenterol.* 2011. P. 951686.
90. Terzin V., Varkonyi T., Szabolcs A., Lengyel C., Takacs T., Zsori G., et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatol.* 2014. Vol. 14, No 5. P. 356–360.
91. Thorat V., Reddy N., Bhatia S., Bapaye A., Rajkumar J. S., Kini D. D., et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40 000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis — a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 426–436.
92. Tignor A. S., Wu B. U., Whitlock T. L., Lopez R., Repas K., Banks P. A., et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105, No 12. P. 2680–2686.
93. Vacca J. B., Henke W. J., Knight W. A. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1964. Vol. 61. P. 242–247.
94. Vujasinovic M., Zaletel J., Tepes B., Popic B., Makuc J., Epssek L. M., et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. P. 343–346.
95. Whitcomb D. C., Bodhani A., Beckmann K., Sander-Struckmeier S., Liu S., Fuldeore M., et al. Efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin in patients with exocrine pancreatic insufficiency and a medical history of diabetes mellitus. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 5. P. 679–686.
96. Williams A. J., Chau W., Callaway M. P., et al. Magnetic resonance imaging: a reliable method for measuring pancreatic volume in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. P. 35–40.
97. Williams A. J., Thrower S. L., Sequeiros I. M., et al. Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 2109–2113.
98. Working Party of the Australasian Pancreatic Club, Smith R. C., Smith S. F., Wilson J., Pearce C., Wray N., et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol.* 2016. Vol. 16, No 2. P. 164–180.
99. Yilmaztepe A., Ulukaya E., Ersoy C., Yilmaz M., Tokullugil H. A. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 16, No 2. P. 75–80.

УДК 616.379-008.64-06:616.37-008.64]-08-035
doi: 10.33149/vkp.2019.01.03

RU Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете 1-го и 2-го типа: необходимо ли лечение? Систематический обзор

G. Zsóri, D. Illés, V. Terzin, E. Ivány, L. Czák
Сегедский университет, Сегед, Венгрия

Статья принята к печати в журнал *Pancreatol.* 2018.

Ключевые слова: сахарный диабет, заместительная ферментная терапия, экзокринная панкреатическая недостаточность, патогенез, стеаторея

Экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы тесно связаны между собой как анатомически, так и функционально. У пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), часто возникают абдоминальные симптомы, такие как тошнота, вздутие живота, диарея, стеаторея, а также снижение массы тела. Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы являются, по-видимому, частыми осложнениями СД. Тем не

менее, они, в большинстве случаев, упускаются из виду. Цель этой статьи — провести обзор существующих представлений об экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) при СД. В данном систематическом обзоре представлена информация о высокой распространенности хронических заболеваний поджелудочной железы среди пациентов с СД; подытожены положения, раскрывающие многофакторный механизм развития ЭПН при нарушении усвоения глюкозы. Описаны основные клинические проявления ЭПН при СД, рассмотрены трудности своевременного выявления ЭПН, изложены преимущества и недостатки «золотых стандартов» лабораторной диагностики (определения уровня фекальной эластазы 1 и коэффициента абсорбции жира, проведения дыхательного теста с использованием смешанных триглицеридов, меченых ¹³C, и секретин-панкреозиминового теста) в этой когорте больных. Проанализированы данные рандомизированных исследований, изучавших эффективность заместительной ферментной терапии ЭПН у пациентов с СД. Подтверждена способность заместительной ферментной терапии нормализовать пищеварение, а также рассмотрено ее возможное влияние на уровень гликемии и содержание витамина D у пациентов с СД и ЭПН. Перечислены основания для продолжения приема ферментных препаратов.

UA **Екзокринна панкреатична недостатність при цукровому діабеті 1-го і 2-го типу: чи необхідне лікування? Систематичний огляд**

G. Zsóri, D. Illés, V. Terzin, E. Ivány, L. Czakó

Сегедський університет, Сегед, Угорщина

Стаття прийнята до друку в журналі *Pancreatology*. 2018.

Ключові слова: цукровий діабет, замісна ферментна терапія, екзокринна панкреатична недостатність, патогенез, стеаторея

Екзокринна та ендокринна частини підшлункової залози тісно пов'язані між собою як анатомічно, так і функціонально. У хворих на цукровий діабет (ЦД) часто виникають абдомінальні симптоми, такі як нудота, здуття живота, діарея, стеаторея, а також зниження маси тіла. Порушення екзокринної функції підшлункової залози є, мабуть, частими ускладненнями ЦД. Тим не менш, вони, у більшості випадків, не беруться до уваги. Мета цієї статті — провести огляд існуючих уявлень про екзокринну панкреатичну недостатність (ЕПН) при ЦД. У даному систематичному огляді наведена інформація про високу поширеність хронічних захворювань підшлункової залози серед пацієнтів із ЦД; підсумовані тези, що розкривають багатофакторний механізм розвитку ЕПН при порушенні засвоєння глюкози. Описані основні клінічні прояви ЕПН при ЦД, розглянуті труднощі своєчасного виявлення ЕПН, викладені переваги і недоліки «золотих стандартів» лабораторної діагностики (визначення рівня фекальної еластази 1 і коефіцієнта абсорбції жиру, проведення дихального тесту з використанням змішаних тригліцеридів, мічених ^{13}C , і секретин-панкреозимінового тесту) у цій когорті хворих. Проаналізовано дані рандомізованих досліджень, які вивчали ефективність замісної ферментної терапії ЕПН у пацієнтів із ЦД. Підтверджено здатність замісної ферментної терапії нормалізувати травлення, а також розглянуто її можливий вплив на рівень глікемії і вміст вітаміну D у пацієнтів з ЦД і ЕПН. Перераховано підстави для продовження прийому ферментних препаратів

EN **Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review**

G. Zsóri, D. Illés, V. Terzin, E. Ivány, L. Czakó

University of Szeged, Szeged, Hungary

Accepted/in press. *Pancreatology*. 2018 [epub ahead of print].

Key words: diabetes mellitus, enzyme replacement therapy, pancreatic exocrine insufficiency, pathogenesis, steatorrhea

The exocrine and endocrine pancreata are very closely linked both anatomically and physiologically. Abdominal symptoms such as nausea, bloating, diarrhea, steatorrhea, and weight loss can often occur in diabetic patients. Impairments of the exocrine pancreatic function seem to be a frequent complication of diabetes mellitus; however, they are largely overlooked. The aim of this paper is to provide an overview of the current concepts of exocrine pancreatic insufficiency (PEI) in diabetes mellitus. This systematic review provides information on the high prevalence of chronic pancreatic diseases in patients with diabetes; statements that reveal the multifactorial mechanism of PEI development upon violation of glucose uptake are summarized. The main PEI clinical manifestations in diabetes are described, the difficulties of timely detection of EPN are considered, the advantages and disadvantages of the “gold standards” of laboratory diagnostics (determination of the level of fecal elastase 1 and the coefficient of fat absorption, respiratory test using mixed triglycerides, ^{13}C labeled, and secretin-pancreozymin test) in this cohort of patients. The data of randomized researches that studied the effectiveness of enzyme replacement therapy of PEI in patients with diabetes are analyzed. The ability of enzyme replacement therapy to normalize digestion has been confirmed, and its possible effect on glycemia and vitamin D levels in patients with diabetes and EPN has been considered. The reasons for the continuation of taking enzyme preparations are listed.