

Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті 1 і 2 типу

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) – патологічний стан, який характеризується недостатньою секрецією панкреатичних ферментів (амілази, ліпази, протеази та/або бікарбонату натрію) і призводить до порушення перетравлення їжі та недостатнього всмоктування поживних речовин у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [1, 2]. При сильно вираженому зниженні активності ферментів підшлункової залози (ПЗ) у пацієнтів може відмічатися стеаторея, втрата маси тіла, виражений метеоризм, дискомфорт у животі, ознаки дефіциту вітамінів (А, D, Е, К) та зниження рівня альбуміну в сироватці крові [2-4].

Поширеність ЕНПЗ у хворих на цукровий діабет

У той час, як частота розвитку ЕНПЗ у здорових людей залишається невідомою [3], наявність цукрового діабету (ЦД) значно підвищує ризик розвитку ЕНПЗ. У нещодавньому дослідженні було показано, що у 12,7% пацієнтів із ЦД було встановлено наявність ЕНПЗ на підставі отриманих результатів визначення рівня еластази-1 (Е-1) у калі (<200 мкг/г), при цьому поширеність ЕНПЗ була вищою при ЦД 1 типу, ніж при ЦД 2 типу [8]. У даному дослідженні [8] тривалість захворювання на ЦД виявилася фактором підвищеного ризику розвитку ЕНПЗ, тоді як в інших клінічних випробуваннях не було виявлено взаємозв'язку між тривалістю ЦД та наявністю ЕНПЗ [9-11]. У метааналізі 17 досліджень за участю 3662 пацієнтів із ЦД наявність ЕНПЗ було зареєстровано у 38,62% пацієнтів із ЦД 1 типу та 28,12% хворих на ЦД 2 типу [14]. В іншому клінічному випробуванні у 40% пацієнтів із ЦД 1 типу об'єм жиру в калі був у нормі та становив <7 г/добу (при наявності у раціоні 100 г жиру/добу), незважаючи на помітне зниження рівня Е-1 у калі, який становив ≤100 мкг/г. І тільки у 12% пацієнтів із ЦД 1 типу зі значно зниженим рівнем Е-1 спостерігалось значне збільшення екскреції жиру з калом (більше, ніж 15 г/добу) [15]. Подібним чином, в іншому дослідженні тільки у 8 з 19 пацієнтів із ЦД 1 типу та екскрецією жиру з калом >7 г/добу рівень Е-1 у калі становив ≤200 мкг/г, тоді як у 5 з 7 пацієнтів з екскрецією жиру з калом >7 г/добу концентрація Е-1 у калі становила ≤100 мкг/г [9]. Згідно з цими даними, Nahh та ін. припустили, що концентрація Е-1 та підвищення об'єму екскреції жиру з калом не були надійними прогностичними факторами ризику розвитку ЕНПЗ, діагностованої за допомогою золотого стандарту – секретин-церулеїнового тесту у пацієнтів із ЦД 1 типу [16].

Клінічні прояви ЕНПЗ

Клінічні ознаки ЕНПЗ у хворих на ЦД мають переважно легкий чи помірний ступінь вираженості. Тяжкий перебіг захворювання характеризується наявністю стеатореї та втрати маси тіла, тоді як легкий і помірний – типовим дискомфортом або болем у животі, діареєю та метеоризмом, які також можуть спостерігатися при прийомі деяких лікарських засобів (метформіну, агоністів глюкагоноподібного пептиду 1), що може призвести до помилкового встановлення діагнозу [6]. Попередньо проведені дослідження, в яких відмічалася наявність слабого кореляційного взаємозв'язку між екскрецією жиру з калом, функціональними тестами ПЗ та рівнем Е-1 у пацієнтів із ЦД, ще більше підкреслюють необхідність проведення диференційної діагностики стеатореї при ЕНПЗ з целиакією, надмірним ростом бактеріальної мікрофлори тонкої кишки або поганим контролем глікемії у хворих на ЦД [9, 16]. У нещодавньому популяційному дослідженні було показано тісний взаємозв'язок між еластазою ПЗ та різноманітністю мікроорганізмів, що підкреслювало складний взаємозв'язок між кишечником та екзокринною функцією ПЗ. У цьому дослідженні у пацієнтів із ЕНПЗ при рівні Е-1 у калі <200 мкг/г спостерігалася низька різноманітність мікроорганізмів кишечника та збільшення видів мікробних агентів, пов'язаних із розвитком хронічного запалення. Результати клінічного випробування також корелювали з такими факторами, як вік, стать, куріння, індекс маси тіла (ІМТ) та харчові звички, однак найбільш значущим фактором був рівень Е-1 [19].

У пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту спостерігалось зростання дефіциту вітамінів Е, D і К, а також розвиток остеопенії та остеопорозу [20].

В іншому дослідженні наявність ЕНПЗ була пов'язана з саркопенією [21]. Однак невідомо, чи стосуються ці дані також хворих на ЦД із ЕНПЗ.

Патофізіологічні основи розвитку ЕНПЗ при ЦД

Етіологія ЕНПЗ при ЦД до кінця не з'ясована, оскільки ця проблема найбільш часто вивчалася в умовах аутоімунної депривації інсуліну, ніж при станах інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Можливими факторами, які сприяють розвитку ЕНПЗ при ЦД, вважають: зниження трофічного ефекту інсуліну, розвиток запалення, фіброзу і стеатозу. Крім того, широко обговорюється роль діабетичної мікроангіопатії, наявність якої призводить до розвитку порушень екзокринної функції ПЗ та пошкодження ентеропанкреатичного взаємозв'язку через розвиток вегетативної нейропатії [6, 22-24].

Роль острівцево-ацинарної осі у розвитку ЕНПЗ при ЦД

У 1962 р. Hellman та ін. повідомили, що ацинарні клітини розташовуються навколо панкреатичних острівців та сполучені між собою капілярною сіткою [26-29]. Було встановлено, що через певні особливості кровопостачання ПЗ (екзокринна частина ПЗ кровопостачається через спеціальні острівцево-ацинарні портальні судини) рівень інсуліну при локальному периострівцевому вимірюванні був дуже високим порівняно з його значеннями в системному колі кровообігу [30]. Сьогодні встановлений трофічний вплив інсуліну на ацинарні клітини, оскільки їх атрофія на аутопсії у пацієнтів із ЦД 1 типу була найбільш вираженою навколо інсулінодефіцитних острівців при порівнянні з результатами оцінки інсулін-експресуючих острівців [35]. Окрім інсуліну, ендокринні острівці ПЗ також виробляють глюкагон, соматостатин, грелін, панкреатичний поліпептид та інші пептидні гормони, які беруть участь у регуляції острівцево-ацинарної осі. Вважається, що дисрегуляція або дефіцит цих гормонів при ЦД також сприяють розвитку ЕНПЗ.

Оцінка розміру загальної маси ПЗ шляхом аутопсії, ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії відіграє важливу роль в оцінці розмірів екзокринної частини ПЗ. Так, при ожирінні загальний об'єм ПЗ зростає, тоді як у пацієнтів із ЦД 2 типу не спостерігалось збільшення її об'єму [40]. Проте середній розмір ПЗ пацієнтів із ЦД 1 типу зменшується [41], що, ймовірно, пов'язано зі зниженням трофічних ефектів інсуліну. Розміри ПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу також є меншими порівняно зі здоровими особами [42]. Philippe та ін. повідомили, що зменшення розміру ПЗ у пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу також пов'язане з наявністю ЕНПЗ [43].

Фіброз і стеатоз

При вивченні ЦД на моделях тварин було встановлено зниження активності процесів ремоделювання позаклітинного матриксу з наступним відкладенням колагену (особливо у ділянці острівцево-ацинарного сполучення) та активацією ангіогенезу [26, 44, 45]. У нещодавньому метааналізі було повідомлено, що у 59,4% пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу було виявлено гістопатологічні ознаки фіброзу в екзокринній частині ПЗ [14]. Активация цитокінів, таких як тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту β у поєднанні з гіперглікемією призводять до активації зірчастих клітин ПЗ, що супроводжується збільшенням виробництва колагену [46-48]. Крім фіброзу, ЦД також супроводжується ектопічним відкладенням жиру в ділянці ПЗ [49, 50]. Роль стеатозу ПЗ у розвитку ЕНПЗ до кінця не вивчена, оскільки у літературі

зустрічаються неоднозначні результати щодо наявності взаємозв'язку між відкладенням жиру в ПЗ та рівнем Е-1 [51, 52].

Запалення

При ЦД 1 типу інфільтрація острівців ПЗ імунними клітинами добре відома, однак Rodriguez-Calvo та ін. [53] також встановили високу інфільтрацію CD8+ Т-клітин екзокринної частини ПЗ. При тривалому перебігу ЦД в екзокринній частині ПЗ були виявлені не тільки CD8+ Т-клітини, але також CD4+ Т-клітини та CD11c+ клітини. Патофізіологічна роль імунних клітин в атрофії ацинусів і фіброзі не відома. Варто відзначити, що ЦД 2 типу також пов'язаний з підвищеною інфільтрацією імунними клітинами екзокринної частини ПЗ [53, 54].

Діагностичний підхід і лікування

Інвазивні, дорогі та трудомісткі функціональні тести ПЗ, включаючи тест стимуляції секретин-холецистокінін або секретин-церулеїну, вважалися золотим стандартом діагностики ЕНПЗ в минулому [56]. Сьогодні 72-годинний тест екскреції жиру з калом є золотим стандартом підтвердження стеатореї, однак він має значні обмеження при необхідності виявлення ЕНПЗ легкого та помірного ступеня вираженості [7]. ¹³C-дихальні тести, включаючи ¹³C змішаний дихальний тест на тригліцериди, не часто використовують у повсякденній клінічній рутині, оскільки їх виконання вимагає багато часу [57-60]. Тому з метою діагностики ЕНПЗ проводять визначення концентрації панкреатичної Е-1 у калі, що свідчить про секрецію ферментів ПЗ, які при проходженні через кишечник залишаються у незміненому стані [7]. Існує сильний взаємозв'язок між рівнем Е-1 у калі та секрецією Е-1 ПЗ, а також амілазою, ліпазою та трипсином [61, 62]. Чутливість та специфічність тесту Е-1 сильно залежить від вираженості симптомів ЕНПЗ. Пороговий рівень Е-1 у калі ≤200 мкг/г вказує на ЕНПЗ, тоді як концентрація Е-1 у калі менше ≤100 мкг/г вказує на тяжкий перебіг ЕНПЗ [64]. В осіб із захворюваннями ПЗ середня чутливість тесту визначення рівня Е-1 із використанням порогової норми ≤200 мкг/г калу становила 63% при легкому ступені вираженості ЕНПЗ та 100% при помірному і тяжкому перебігу ЕНПЗ при специфічності тесту 93% [65]. Враховуючи високу поширеність ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД, важливим є проведення скринінгу пацієнтів із симптомами ЕНПЗ за допомогою тесту Е-1, особливо в осіб з ознаками дефіциту маси тіла [67].

Терапія ЕНПЗ базується як на дотриманні дієтичних рекомендацій, так і на застосуванні екзогенних панкреатичних ферментів. Як правило, при ЕНПЗ рекомендується обмежити жири та споживання їжі з дуже високим вмістом клітковини [67, 68]. Проте сьогодні немає чітко виокремлених рекомендацій щодо харчування пацієнтів із ЦД та ЕНПЗ. Для лікування хворих на ЕНПЗ рекомендовано призначати ферментні препарати з мінімальною дозою ліпази 40 000 ОД на основний прийом їжі та 10 000-25 000 ОД на перекус [69]. У двох попередніх дослідженнях застосування замісної терапії ферментними препаратами було пов'язане з покращенням глікемічного контролю або підвищенням відповіді на інсулін та інкретин у пацієнтів із захворюваннями ПЗ та порушенням толерантності до глюкози [70, 71].

Висновок

ЕНПЗ є дуже поширеним патологічним станом при ЦД 1 типу, який також часто зустрічається при ЦД 2 типу. Патофізіологія ЕНПЗ при ЦД 1 і 2 типу до кінця не вивчена, однак сьогодні важливе значення в її розвитку надають запаленню, фіброзу і стеатозу екзокринної частини ПЗ та зниженню трофічного ефекту інсуліну. Тобто, незважаючи на високу поширеність, ЕНПЗ як при ЦД 1, так і 2 типу залишається недостатньо вивченим захворюванням. Проте застосування замісної терапії ферментними препаратами у рекомендованій дозі може стати одним зі шляхів зменшення вираженості ЕНПЗ при ЦД 1 та 2 типу.

Підготувала Ірина Неміш



Мезим[®], відтепер ще і в капсулах!¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

UA_MEZ_13_2022_V1-visual 13/12/2022.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88



BERLIN-CHEMIE
MENARINI