

Цукровий діабет типу 2 та хронічний панкреатит: одна залоза дві проблеми

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

Харківський національний медичний університет

<http://www.vnmed3.kharkiv.ua>

vnmed3@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Етіологія та патогенез цукрового діабету типу 2 (ЦД2) та хронічного панкреатиту (ХП) до теперешнього часу залишаються не до кінця вивченими. В сучасній панкреатології важливу роль у розвитку ХП віддають метаболічним порушенням, які зустрічаються, в першу чергу, при метаболічному синдромі (МС), до складу якого і входить ЦД2. Розуміння нових патофізіологічних механізмів ураження підшлункової залози (ПЗ) при ЦД2 та ХП допоможе в розробці більш ефективних терапевтичних стратегій, що є важливим кроком до покращення прогнозу пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, хронічний панкреатит, метаболічний синдром, інсулінорезистентність.

Метою роботи є аналіз літератури щодо спільних патогенетичних ланок ушкодження ПЗ при ЦД2 та ХП.

Ожиріння та МС зараз розглядаються як глобальна епідемія неінфекційного генезу [12]. За статистично-епідеміологічними даними, МС зустрічається в загальній популяції у 14 – 25%. Згідно критеріям Національної освітньої програми з холестерину США (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP АТPIII) 36,8% американців мають МС, а за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) – 39,9% [5].

В Україні та Європі МС зустрічається у 17,9% чоловіків до 40 років та у 43,7% чоловіків від 40 – 55 років. Частота МС у жінок значно менша, і складає 7,1% - до 40 років і 19,9% - від 40-55 років [5].

МС – це кластер таких порушень, як інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози або ЦД2, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо.

Основні ланки патогенезу як МС, так і ЦД2, мають дуже тісні зв'язки з функціональним станом печінки, кишківника та ПЗ. До них відносяться: оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, зміни ліпідного та цитокінового спектру крові, дисбаланс між ендотеліальним фактором релаксації NO та вазоконстрикторними факторами, коагуляцією та фібрinolізом [5].

При ЦД2 підвищується активність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Окислювально-відновна клітинна сигнальна система займає важливе місце у розвитку та прогресуванні руйнівної дії на β -клітини ПЗ. Згідно з гіпотезою оксидативного стресу вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах ПЗ, розплавляють лізосомальні гранули і гранули зимогену та окислюють ліпіди клітинних мембран. У відповідь починається запальна реакція з дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів та комплементу, які запускають хронічне запалення в ПЗ за участі поліморфноядерних лейкоцитів [15]. Також окислювальний стрес відіграє важливу роль в розвитку амілоїдного переродження ацинусів ПЗ, що призводить до порушення як екскреторної, так і інкреторної функцій ПЗ, внаслідок чого формується ХП.

Хронічна гіперглікемія, яка є при ЦД2, запускає каскад патологічних реакцій, а саме: ПОЛ та білків, в результаті чого ендотеліальний фактор релаксації NO втрачає свою біологічну активність, що призводить до зменшення перфузії крові в усіх внутрішніх органах, а особливо в ПЗ, внаслідок чого розвивається її гіпоксія. Ці всі процеси формують хибне коло:

гіпоксія призводить до подальшого посилення ПОЛ, зниження антиоксидантного захисту (АОЗ), поглиблення ІР, що в подальшому ініціює збільшення гіпоксичних та ішемічних змін в ПЗ, порушення процесів апоптозу β -клітин та поглиблення системних метаболічних змін. Ендотеліальний фактор релаксації NO є регулятором основних функцій ендотеліальної системи. На підставі експериментальних досліджень доведено, що NO є одним з важливих медіаторів опосередкового патологічного ефекту в запальному ураженні паренхіми ПЗ [11]. Також в дослідженнях *in vitro* отримані дані, які свідчать про прискорення апоптозу ендотеліальних клітин при повторенні епізодів вираженої гіперглікемії [21].

Є чимало робіт, які присвячені вивченню оксидативного стресу, стану АОЗ при ХП [20]. M.V. Apte et al. описали, що вираженість порушень у системі ПОЛ знаходиться в тісній залежності від запального процесу в ПЗ і тканині печінки, а розвиток порушень у системі ПОЛ і АОЗ є одним з основних патогенетичних механізмів виникнення ХП [23]. За даними інших авторів, система ПОЛ активується у хворих на ХП, що проявляється зростанням вторинних продуктів ПОЛ (наприклад, малонового діальдегіду), продуктів окисної модифікації білків, на тлі пригнічення системи АОЗ, що супроводжується зниженням вмісту відновного глутатіону, активності глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази, каталази, загальної антиоксидантної активності плазми із помірним зростанням церулоплазміну [1, 33, 37].

На думку Н.Б. Губергріц та співавт. одне з вагомих місць в патогенезі ХП на фоні ЦД2 займає хронічна ішемія ПЗ, яка призводить до поступової атрофії ацинусів та острівців Лангергансу, жирової дистрофії ацинарних клітин, розростання жирової тканини навколо ацинусів, заміщення ділянок атрофії сполучною тканиною, тобто фіброзування ПЗ, метаплазії протокового епітелію, кистозного розширення протоків, що в результаті призводить до вираженої перебудови органу, а зазвичай ще й до зменшення

залози, результатом чого є прогресування зовнішньої- та внутрішньосекреторної недостатностей ПЗ [2].

Низка експериментальних робіт свідчить про зв'язок окисного стресу з розвитком фіброзу ПЗ [23, 27]. Також рядом авторів доведено, що вільні радикали мають змогу пошкоджувати ДНК клітин ПЗ, викликаючи прогресування деструктивного процесу [16, 37]. Деякі автори говорять про те, що запалення ПЗ супроводжується підвищенням активації цитокінів, що в свою чергу стимулює синтез колагену та фібронектину та сприяє фіброзуванню тканини ПЗ [34, 38].

Також токсична дія вільних радикалів має тісний зв'язок з активністю ренин-ангіотензін-альдостеронової системи (РААС). Т.М. Христич та співавт. описують місцеву дію РААС, яка здійснюється в межах панкреатичного острівця, у зв'язку з наявністю рецепторів до ангіотензину I на ендотеліальних клітинах та β -клітинах ПЗ. З'ясований вплив інсуліну на рецептор ангіотензину I, за рахунок чого здійснюється взаємодія між рівнем інсуліну та станом РААС [13].

Гіперінсулінемія та гіперпроінсулінемія призводять до підвищення рівня ангіотензину II, NAD(P)H-оксидази, супероксидів та пероксинитритів, що посилює пошкодження клітин ПЗ, яке проявляється їх дистрофічними змінами, внаслідок чого формується, а згодом і поглиблюється ендо- та екзокринна недостатність ПЗ.

Одними із проявів ЦД2 є розвиток мікро- та макроангіопатій, як специфічних ознак цього захворювання. Мікроангіопатії проявляються порушенням мікроциркуляції в тканинах, а макроангіопатії – поглиблюють прогресування атеросклерозу, що призводить до посилення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ).

ПЗ являє собою секреторну залозу, яка забезпечує зовнішню секрецію ацинарними та протоковими клітинами, а внутрішню – клітинами острівців Лангергансу. Острівці Лангергансу знаходяться серед ацинарної тканини, що обумовлює дуже тісний взаємозв'язок цих структур між собою.

Інсулоацинарна судинна система ПЗ має певні особливості, а саме: за рахунок того, що більшість островців розташовані у хвості ПЗ та для забезпечення їх більш інтенсивного функціонування, ніж в головці, кількість артерій, вен та капілярів на одиницю об'єму значно більша. Окрім цього, судини хвосту ПЗ мають більший діаметр, ніж судини головки та тіла ПЗ [7]. Ці особливості обумовлюють більш високі рівні гормонів в екзокринній тканині ПЗ, ніж в судинному кровотоці, таким чином відбувається функціональна взаємодія ендо- та екзокринної тканин ПЗ.

J. Keller et al. виявили, що інсулін має трофічну та стимулюючу дію на периінсулярні ацинуси, внаслідок чого підвищується секреція амілази, бікарбонатів та інших речовин, цей механізм дії інсуліну має назву «гало-феномен». При ЦД2 цей феномен зникає та не відновлюється навіть при введенні екзогенного інсуліну, скоріше за все через відсутність фізіологічного рівня інсуліну в інсулоацинарній системі, що призводить до прогресування екзокринної недостатності ПЗ [29]. Також відомо, що гіперглікемія, як безпосередня ознака ЦД2, сама по собі спричиняє інгібуючу дію на екзокринну функцію ПЗ [25]. Доведено, що підвищений рівень контрінсулярних гормонів панкреатичних островців (глюкагону, соматостатину) також має вплив на розвиток ЗНПЗ при ЦД2. Зокрема, у експериментальних тварин і у хворих на ЦД2 глюкагон в малих дозах призводив до зниження продукції трипсину та ліпази, а в більших дозах – і амілази [26]. Також висловлюється гіпотеза, що глюкагон може сприяти розвитку атрофії ПЗ [31]. J. Keller et al. виявили, що соматостатин зменшує базальну панкреатичну секрецію на 50% і виразно пригнічує стимульовану секрецію ПЗ. Вважається, що це відбувається як в результаті прямої пригнічуючої дії соматостатину, так і внаслідок зниження утворення холецистокініну (ХЦК) під впливом соматостатину [38].

У хворих на ЦД2 спостерігаються відхилення у утворенні панкреатичного поліпептиду, кишкових гормонів (наприклад, мотіліну), які мають потенційну дію на екзокринну функцію ПЗ. M. Hirota et al. припускали

також, що на формування панкреатичної недостатності при ЦД2 впливає продукція кишкових пептидів – пептиду YY та глюкагоноподібного пептиду-1 [25]. Припускається роль діабетичного ацидозу у провокуванні розвитку ХП [9].

Є дані, що при ЦД спочатку уражується переважно ендокринна функція ПЗ, а вже згодом і екзокринна функція [16]. Багато досліджень були присвячені проблемі ЗНПЗ у хворих на ЦД2 [32, 36]. За результатами цих досліджень ЗНПЗ виявлялась на підставі визначення рівня фекальної панкреатичної еластази-1 та зустрічалась у 28 – 36%, тобто в середньому у 32% всіх досліджуваних хворих на ЦД2. У хворих на ЦД2 ЗНПЗ зазвичай виражена менше і зустрічаються рідше, ніж у хворих на ЦД типу 1 [40]. Однак при дослідженні хворих на ЦД2 з діареєю та периферичною нейропатією з'ясувалось, що порушення екзокринної функції ПЗ мають місце у більшості таких пацієнтів, а продукція амілази та бікарбонатів при введенні різних стимуляторів досягала лише 40% від норми [30]. В дослідженні, в якому проводили оцінку продукції ліпази ПЗ за допомогою ¹³C-тригліцеридного дихального тесту, було виявлено, що у 80% пацієнтів показники дихального тесту були знижені, причому у хворих з тяжким перебігом ЦД та середньою ступеню тяжкості захворювання виявлено значне зниження результатів дихального тесту у усіх досліджуваних пацієнтів [30].

Вкрай суперечливі дані про частоту розвитку панкреатичної недостатності у хворих на ЦД2 в залежності від маси тіла пацієнтів, їх статі, віку, давності захворювання. Так, за даними одних дослідників, чим «старший вік» ЦД, тим більша вірогідність панкреатичної недостатності (зниженні показники фекальної еластази-1 частіше знаходять при тривалості діабетичного анамнезу більше 10 років) [40]. Інші автори вважають, що залежності між тривалістю ЦД та ступенем панкреатичної недостатності немає [24]. Деякі автори описують, що зовнішньосекреторна функція ПЗ найчастіше страждає у пацієнтів на ЦД2 зрілого віку [19], інші вказують на можливість панкреатичної недостатності у хворих на ЦД молодого віку [31].

За даними іншого автору зовнішня секреція ПЗ частіше знижена у хворих з раннім початком ЦД2, його тривалим перебігом, у пацієнтів зі зниженою вагою тіла [31].

При обстеженні хворих на ЦД2 без клінічних симптомів ХП виявлено підвищення активності ліпази крові у 13% хворих, амілази – в 5% випадків, причому в 16% мав місце підйом показника одного з цих ферментів, а в 2% випадків – обох ферментів [18].

При ЦД2 відмічаються морфологічні зміни екзокринної тканини ПЗ. ПЗ у хворих на ЦД2 має менший розмір в порівнянні зі здоровими, що пояснюється інволюцією екзокринної тканини. Частіше більш виразною виявляється атрофія в області тіла ПЗ [31]. Переконливих даних щодо кореляції між морфологічними змінами ПЗ, тривалістю ЦД2, а також віком пацієнтів немає. Однак доведений зв'язок між наявністю в крові хворих на ЦД2 антитіл до клітин осередків (islet cell antibodies - ICA) та розвитком змін протокової системи ПЗ. Є дані, що зміни при ендоскопічній ретроградній панкреатографії виявляються у 59% хворих на ЦД2, які мають ICA в крові, але тільки у 9% хворих на ЦД2 без ICA [24]. Окрім того, при ЦД2 можливі заміщення паренхіми ПЗ жировою тканиною, ліпоматозна псевдогіпертрофія ПЗ, що було показано Н. Tanioka [18] та Y. Kawaguchi et al. [28]. У розвитку панкреатичної недостатності припускають також патогенетичне значення антицитокератин-аутоантитіл [35].

Показано, що при ЦД2 може відбуватися процес переродження залозистої тканини в сполучну, що і призводить до ЗНПЗ [9].

Є докази того, що при ЦД2 одним із проявів ЗНПЗ є зсув максимуму абсорбції нутрієнтів в дистальні відділи тонкої кишки, це викликає дисмоторні явища та порушення секреції тонкої кишки, що проявляється клінічно симптомами кишкової диспепсії у хворих на ЦД2 [19]. Часто прояви ЗНПЗ у хворих на ЦД2 приймають за діабетичну гастро-, ентеро- та колопатію, що тягне за собою використання неадекватної лікувальної

тактики, в результаті чого ЗНПЗ лише поглиблюється, а важкість ЦД2 збільшується.

За даними Спірідонової В.Г. та Мухамадєєвої Г.А. в дослідженні зовнішньої секреції ПЗ при ХП на фоні ЦД2 було виявлено, що у $\frac{1}{3}$ хворих знижувалась натще концентрація ліпази, а у $\frac{1}{4}$ хворих – діастази (навіть до повної її відсутності в 3-х спостереженнях). Майже у половини хворих зафіксована патологічна секреція трьох ферментів після введення соляної кислоти. Функціональні порушення ПЗ підтверджувались і опосередкованим шляхом (за наявністю у багатьох хворих неперетравлених волокон у випорожненнях та в 4 випадках – крапель нейтрального жиру) [3].

Одну з провідних ролей в патогенезі ХП відіграє активація власних протеолітичних ферментів (трипсину, хемотрипсину, еластаз). В нормі ці ферменти знаходяться в тканині ПЗ у вигляді проферментів й активуються в просвіті дванадцятипалої кишки (ДПК) для подальшого травлення їжі. При ХП активація проферментів відбувається всередині ПЗ з подальшим «самоперетравленням» тканин у вигляді запалення. «Відхилення» панкреатичних ферментів в кров призводить до розвитку поліорганної патології. Трипсин активує фосфоліпази панкреатичного соку, які руйнують фосфоліпідний шар клітинних мембран.

Функціональні та структурні зміни ПЗ при ХП є підставою для формування нових функціонально-регуляторних зв'язків. При цьому зменшується вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Стимуляція секреції ПЗ переходить на автономну систему регуляції за рахунок підвищення діяльності нейроендокринних клітин, що виробляють серотонин (5-НТ) [8,10]. В результаті знижується секреція ферментів, бікарбонатів, що змінює якісний склад панкреатичного секрету та слизового гелю, який є першим захисним бар'єром слизової оболонки ДПК. Якості слизового гелю залежать від фізико-хімічного стану, а секреція від рівня секретину [18,30]. При недостатній кількості ферментів ПЗ в ДПК не відбувається інактивація холецистокінін-релізінг-пептиду, що призводить до

підвищенні продукції ХЦК, що в свою чергу стимулює зовнішню секрецію ПЗ [4]. Таким чином, стає зрозуміло, що ПЗ має дуже складну багатокомпонентну нейрогуморальну систему регуляції секреторної активності, яка безпосередньо залежить від структурних змін тканини ПЗ [17].

У хворих як на ЦД2, так і на ХП найбільш стійкими серед біохімічних змін каскаду коагуляції є підвищення вмісту фібріногену, підвищення активності інгібітору активатора тканиного плазміногену, порушення синтезу тканиного активатора плазміногену, зниження фібрінолітичної активності плазми крові, підвищення адгезивної та агрегаційної здібності тромбоцитів [14].

Останнім часом з'явилися дані, що при ЦД2 на фоні ожиріння відмічається заміщення паренхіми ПЗ жировою тканиною, тобто стеатоз ПЗ. Також сформульовано припущення, що при ЦД2 неалкогольний стеатоз ПЗ прогресує в ХП [39]. За даними досліджень, ЦД2 в 14,2% випадків супроводжується стеатозом ПЗ [6]. За даними J.S. Lee et al. в 76,9% випадків МС розвивається стеатоз ПЗ [22]. Г.Д. Фадеєнко та співавт. вважають одними із найбільш важливих механізмів в патогенезі стеатозу ПЗ дисліпідемію та ліпотоксичність, які тісно пов'язані з ІР. Феномен ліпотоксичності, на думку цих авторів, є ключовим механізмом розвитку стеатозу ПЗ та реалізується за рахунок апоптозу β -клітин [12]. При МС та ЦД2 підвищується концентрація вільних жирних кіслот (ВЖК) в тканині ПЗ, що призводить до збільшення утворення NO і стимуляції апоптозу β -клітин. ВЖК також гальмують продукцію інсуліну. Ці події відбуваються на фоні окисного стресу [12].

Аналіз доступної літератури переконливо доводить, що взаємозв'язок між ХП та ЦД2 досить складний. Всі патологічні процеси при ЦД2 вносять суттєвий вклад у розвиток та прогресування ХП, та навпаки.

Поліморбідність ЦД2 та ХП має причино-наслідковий характер, враховуючи розвиток на тлі ЦД2 спочатку функціональних порушень ПЗ, а згодом і органічних порушень ПЗ, які проявляються ХП.

Значення проблеми коморбідності ЦД2 та ХП полягає у додаткових труднощах для встановлення діагнозу та проведення адекватної терапії, враховуючи тісні етіопатогенетичні ланки цих станів, що призводить до погіршення якості життя пацієнтів, збільшення витрат на діагностику та лікування, збільшення частоти та тривалості перебування хворих у стаціонарі.

На підставі проаналізованих даних можливо підкреслити, що проблема захворювань ПЗ у хворих на ЦД2 є маловивченою. Перспективи подальших досліджень у розширенні розуміння змін у ПЗ на фоні ЦД2 та розробці схем діагностики та медикаментозної терапії поєднаного перебігу ЦД2 та ХП.

Список літератури:

1. Гонцарюк Д.О., Христич Т.М., Білик З.М. Стан показників малонового альдегіда та глутатіонової системи захисту в хворих на хронічний панкреатит// Вестник Клуба Панкреатологов.- 2012.-№1⁽¹⁴⁾.- С.39-40.
2. Губергриц Н.Б. Ишемическая панкреатопатия / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич // Вестник Клуба Панкреатологов .-2010.- №1(6).- с. 15-20.
3. Губергриц А.Я. Функциональные нарушения поджелудочной железы в клинике внутренних болезней / А.Я. Губергриц. – Вестник Клуба Панкреатологов.- 2012.- №1(14).- с. 14-15.
4. Губергриц Н.Б. Хронический алкогольный панкреатит /Н.Б. Губергриц, Ю.А. Загорулько // Ученые заметки. Материалы 2-го междисциплинарного российского конгресса «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции».- 2008, 24-25 апреля.- С. 16-26.

5. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома // М.: Изд-во «Мед. информ. агенство».- 2011.- 220 с.
6. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. и др. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2006.- № 4.- С. 32 – 37.
7. Каган И.И. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия / И.И. Каган, Л.М. Железнов.-М.: Медицина, 2004.- 152 с.
8. Коротько Г.Ф. Регуляция и саморегуляция поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько, С.Э. Воскоян // Успехи физиол. Наук.- 2001.- №4.- С.36-59.
9. Маньковский Б.Н. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: [обзор]//Диабет і життя.- 2002.- № 3. Репринт.- С. 1-4.
10. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе хронического алкогольного панкреатита / Л.В. Винокурова, И.Е. Трубицина, Т.М. Царегородцева [и др.] // Тер. архив.- 2008.- №2.- С. 75-78.
11. Синяченко О.В. Оксид азота в терапевтической практике // Донецк: ООО «Юго-Восток, Лтд».-2001.- 258 с.
12. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными// Вестник Клуба Панкреатологов.- 2010.- № 1.- С. 21 - 25.
13. Христич Т.М. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т.М. Христич, Т.Б. Кендзерская, З.А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія.-2004.-№1.- С.10-16
14. Христич Т.М. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.М. Христич, Т.Б. Кендзерская, В.П. Пишак.- Черновцы: Медуниверситет, 2006.- 280 с.

15. Хрiстич Т.М., Телекi Я.М. Корекцiя показникiв оксидативного стресу, прооксидантного захисту у хворих на хронiчне обструктивне захворювання легень iз супутнiм хронiчним панкреатитом// Вестник Клуба Панкреатологов.- 2012.-№1⁽¹⁴⁾.- С.37-38.
16. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит / Я.С. Циммерман // Вестник клуба панкреатологов.- 2009.- №1.- С. 38-47.
17. Abstracts of papers submitted to the joint 40th anniversary meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Honolulu, Hawaii // Pancreas.-2009.-Vol. 38, № 8.- P. 980-1067.
18. Alien A. Mucus structure / A. Alien, A. Leonard // Gastroenterol. clin. biol.- 1985.- Vol. 9, №12.- P. 9-12;
19. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption / P. Layer, van der O.J. Hjist [et al.] // Gastroenterology.-1997.- Vol.112.- P. 1624-1634.
20. Braganza J.M. The pathogenesis of chronic pancreatitis. Q. J. Med. -1996.- Vol. 89.- P. 243 – 250.
21. Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // Diabetes.- 2008.- Vol.57.- P. 1349-1354.
22. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J.S. Lee, S.H. Kim, D.W. Jun [et al.] // World J. Gastroenterol..- 2009.- Vol. 15, № 15.- P. 1869-1875.
23. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells / M. V. Apte, P. A. Phillips, R. G. Fahmy [et al.] // Gastroenterology.-2000.-Vol. 118, № 4.- P. 780-794.
24. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus / K. Nakanishi, T. Kobayashi, H. Miyashita [et al.] // Am. J. Gastroenterol.- 1994.- Vol. 89.- P. 762-766.

25. Effect of insulin and glucose on basal and cholecystinin-stimulated exocrine pancreatic secretion in humans / W.F. Lam, H.A. Gielkens, M. Coenraad [et al.] // *Pancreas*.- 1999.- Vol. 18.- P. 252-258
26. Ferrer R., Medrano J., Diego M. et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol. 28. – P. 67–75.
27. Galli A., Pignalosa P., Grappone C. et al. Enhanced lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic pancreatitis suggest a role in the pathogenesis// *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*-2009.- Vol. 30, Suppl. 2.- P. 147.
28. Joint meeting of the International Association of pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010 // *J. Jpn. Panc. Soc.* – 2010.- Vol. 25.- №3.-496 p.
29. Keller J. Acinarislet interaction: pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer // *Pancreatic disease: Basic science and clinical management* / C.D. Johnson, C.W. Imrie.- London [et al.], 2004.- 21.- P. 267-278.
30. Layer P. Pancreatic exocrine secretion / P. Layer, J. Keller / In: G. H. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron (eds.) // *Disease of the Pancreas*.- Springer: Berlin [et al.]- 2008.- P. 31-35.
31. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency// Bremen: UNI-MED.-2007 .- 71 p.
32. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus / A. Icks, B. Haarstert, G. Giani, W. Rathmann // *Z. Gastroenterol.*-2001.-Vol. 39.- P. 823-830.
33. Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and inflammation of Cerulein-Induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model / B.M. Yoo, T.Y. Oh, Y.B. Kim [et al.] // *Pancreatol.*- 2005.- Vol. 5, № 2-3.- P. 165-176.
34. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis / J. Werner, C. Fernandez-del-Castillo, J.A. Rivera [et al.] // *Gut*.- 1998.- Vol. 4.- P. 401-407.

35. Pancreatic cytochrome: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, H. Kajio [et al.] // Diabetologia.-1990.- Vol. 33.- P. 363-370.
36. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P.D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // Acta Diabetol.-2000.- Vol. 37.- P. 105-110.
37. Pancreatic Fibrosis in Rats and Its Response at Antioxidant Treatment / G. De las Heras-Castaco, M.T. Garcha-Unzueta, A. Dominguez-Diez [at al.] // J. Pancreas.-2008.-Vol.6, №4.- P. 316-324.
38. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews, P. Phillips, R. Fahmy [et al.] // Gut.- 2002.- Vol. 50, №4.- P. 535-541.
39. Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly / H.A. Pitt // HPB.- 2007.- Vol. 9.- P. 92-97.
40. Rathmann W., Haastert B., Icks A. ety al. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus// Scand. J. Gastroenterol.- 2001.- Vol. 36.- P. 1056 – 1061.

РЕЗЮМЕ

Этиология и патогенез сахарного диабета типа 2 (СД2) и хронического панкреатита (ХП) до настоящего времени остаются не до конца изучены. В современной панкреатологии важная роль в развитии ХП отводится метаболическим нарушениям, которые встречаются, в первую очередь, при метаболическом синдроме, в состав которого и входит СД2. Понимание новых патофизиологических механизмов поражения поджелудочной железы при СД2 и ХП поможет в разработке более эффективных терапевтических стратегий, что является важным шагом к улучшению прогноза пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, хронический панкреатит, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

SUMMARY

Etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM2) and chronic pancreatitis (CP) are not completely understood until today. In the present pancreatology an important role in the development of CP is given to the metabolic disorders, which firstly occur in the metabolic syndrome, which includes DM2. The understanding of a new pathophysiological mechanisms of lesion of pancreas in DM2 and CP should help in the development of effective therapeutic strategies and in the improving the prognosis of patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, chronic pancreatitis, metabolic syndrome, insulin resistance.

Тестові запитання

1. Який діагностичний тест найбільш інформативний при діагностиці ЗНПЗ?

- *фекальна панкреатична еластаза-1
- амілаза крові
- амілаза сечі
- копрограма

2. В Україні та Європі МС зустрічається найрідше?

- у чоловіків до 40 років
- у чоловіків від 40-55 років
- *у жінок до 40 років
- у жінок від 40-55 років

3. МС являє собою:

- кластер таких порушень, як ІР, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія тощо
- кластер таких порушень, як ІР, дисліпідемія, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, артеріальна гіпертензія тощо
- *кластер таких порушень, як ІР, дисліпідемія, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія порушення толерантності до глюкози або ЦД2, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо
- кластер таких порушень, як ІР, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо

4. Що відбивається з активністю вільнорадикального окислення ліпідів при ЦД2?

- знижується
- *підвищується
- не змінюється

5. Що відбувається з ПЗ при ЦД2 за участі вільних радикалів згідно з гіпотезою окисного стресу?

- вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах ПЗ
- розплавляють лізосомальні гранули та гранули зімогену
- окислюють ліпіди клітинних мембран
- *все вищезазначене

6. В якій частині ПЗ розташована більша частина острівців?

- в голові
- в тілі
- *в хвості

- в тілі та головці

7. Особливостями інсулоацинарної судинної системи ПЗ є:

- *кількість артерій, вен та капілярів на одиницю об`єму значна більша у хвості ПЗ
- кількість артерій, вен та капілярів на одиницю об`єму значна більша у головці ПЗ
- кількість артерій, вен та капілярів на одиницю об`єму значна більша у тілі ПЗ
- кількість артерій, вен та капілярів на одиницю об`єму значна більша у головці і хвості ПЗ

8. В якій частині ПЗ судини мають найбільший діаметр?

- судини тіла ПЗ
- *судини хвосту ПЗ
- судини головки ПЗ
- судини головки та тіла ПЗ

9. Яку дію на екзокринну функцію ПЗ спричиняє гіперглікемія при ЦД2?

- стимулюючу дію
- *інгібуючу дію
- жодної дії

10. Яка з функцій ПЗ уражується першочергово при ЦД2?

- *переважно ендокринна функція ПЗ
- переважно екзокринна функція ПЗ
- обидві функції ПЗ

11. Що є одним із проявів ЗНПЗ при ЦД2?

- дисбактеріоз
- зсув максимуму абсорбції нутрієнтів в проксимальні відділи тонкої кишки
- *зсув максимуму абсорбції нутрієнтів в дистальні відділи тонкої кишки
- синдром мальабсорбції

12. Що є першим захисним бар'єром слизової оболонки ДПК?

- панкреатичний секрет
- слизова оболонка ДПК
- *слизовий гель ДПК
- все вищезазначене

13. Що вважається одними з найбільш важливих механізмів в патогенезі стеатозу ПЗ при ЦД2?

- дісліпідемія
- ліпотоксичність
- гіперглікемія
- *дисліпідемія та ліпотоксичність

14. Феномен ліпотоксичності, який є ключовим механізмом в патогенезі стеатозу ПЗ при ЦД2 реалізується за рахунок чого?

- дисліпідемії
- гіперглікемії
- *апоптозу β -клітин

15. Яку дію спричиняють ВЖК на секрецію інсуліну?

- стимулюючу дію
- *гальмуючу дію
- ніякої дії