

УДК 616.37-008.64-074:[618.2-06:616.379-008.64]

Л.М. Купчик, Т.В. Цапенко

Оцінювання зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у вагітних із гестаційним цукровим діабетом

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 5(174): 21-25. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).2125

For citation: Kupchik LM, Tsapenko TV. (2024). Evaluation of exocrine pancreatic function in pregnant women with gestational diabetes. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(174): 21-25. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).2125

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є наслідком фізіологічно обумовленої інсулінорезистентності у вагітних, функцією якої є забезпечення плода достатнім рівнем глюкози для його адекватного росту. Частота виникнення ГЦД не має тенденції до зниження. Ендокринна та екзокринна частина підшлункової залози анатомічно та функціонально взаємодіють, тому дослідження наявності відхилень не лише острівцевого, але й ацинарного комплексу в жінок із ГЦД стає актуальним питанням сучасного ведення вагітності.

Мета — дослідити стан екзокринної функції підшлункової залози у вагітних зі встановленим ГЦД.

Матеріали та методи. Досліджено 104 жінки (74 — з основної групи, 30 — із контрольної); встановлено сироваткові рівні панкреатичних ферментів за допомогою біохімічного колориметричного (ліпаза) та біохімічного кінетичного (амілаза) методів, а також концентрацію фекальної еластази-1 (ФЕ-1) імуноферментним методом «ELISA» за стандартними методиками. Статистичну обробку проведено в програмах «EZR» і «MedStat». Різницю між групами прийнято достовірною при рівні значущості критерію Стьюдента $p \leq 0,05$.

Результати. У вагітних із ГЦД встановлено достовірно нижчі показники сироваткових панкреатичних ферментів амілази ($25,9 \pm 7,5$ Од/л порівняно з $35,1 \pm 6,8$ Од/л у контрольній групі) і ліпази ($40,6 \pm 9,8$ Од/л порівняно з $61,9 \pm 10,5$ Од/л у контрольній групі), а також рівнів ФЕ-1 ($294,4 \pm 64,3$ мкмоль/л порівняно з $368,1 \pm 62,1$ мкмоль/л у контрольній групі). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок рівня панкреатичних ферментів із рівнем ФЕ-1, а також негативний зв'язок між рівнем ФЕ-1 і тижнем вагітності жінок із ГЦД.

Висновки. При ГЦД спостерігається зниження екзокринної функції підшлункової залози, яке поглиблюється зі збільшенням терміну гестації та може бути діагностоване за допомогою визначення сироваткових рівнів амілази та ліпази, а також ФЕ-1.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, вагітність, екзокринна недостатність підшлункової залози, панкреатичні ферменти, фекальна еластаза-1.

Evaluation of exocrine pancreatic function in pregnant women with gestational diabetes

L.M. Kupchik, T.V. Tsapenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Gestational diabetes (GD) is a consequence of physiologically determined insulin resistance in pregnant women aimed for adequate fetal growth maintenance. The frequency of GD has no tendency to decrease. Endocrine and exocrine parts of the pancreas are in anatomical and functional interaction, therefore, investigation of not only pancreatic islet but also acinar complex functioning in women with GD is becoming an urgent issue in modern pregnancy management.

Aim — to investigate the state of pancreatic exocrine function in pregnant women with GD.

Materials and methods. 104 women took part in our research. Serum levels of pancreatic lipase and amylase together with fecal elastase-1 (FE-1) concentration were evaluated. Statistically significant difference between groups was confirmed at the Student's test criterion value $p \leq 0,05$.

Results. Pregnant women with GD had significantly lower levels of serum pancreatic enzymes amylase (25.9 ± 7.5 U/l compared to 35.1 ± 6.8 U/l in the control group) and lipase (40.6 ± 9.8 U/l compared to 61.9 ± 10.5 U/l in the control group), as well as FE-1 levels (294.4 ± 64.3 $\mu\text{mol/l}$ compared to 368.1 ± 62.1 $\mu\text{mol/l}$ in the control group). A positive correlation between the level of pancreatic enzymes and the level of FE-1 was established, as well as a negative relationship between the level of FE-1 and pregnancy term.

Conclusions. GD is characterized by a decrease in pancreatic exocrine function, which worsens with increasing gestational term and can be diagnosed by measuring serum levels of amylase and lipase, as well as FE-1.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: gestational diabetes, pregnancy, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzymes, fecal elastase-1.

Вступ

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) — серйозне ускладнення вагітності, яке обтяжує, за статистичними всесвітніми даними, її перебіг у близько 14–17% жінок [11,13] по всьому світу. Сутність його полягає в порушенні метаболізму глюкози у вагітних без історії порушення толерантності до неї в минулому [14]. Незважаючи на те, що ГЦД — це транзиторий стан, який має зникати після розродження, відомо, що багато жінок страждають від його наслідків і після пологів також. Ними є розвиток негестаційного цукрового діабету (частіше 2-го типу), серцево-судинної патології; крім того, діабет може розвиватися і в дітей, народжених від вагітностей, ускладнених ГЦД [5]. Сучасні тактики ведення таких жінок є також недостатньо ефективними, оскільки вагітність не дає змоги лікарям повноцінно використовувати весь арсенал антидіабетичних препаратів, зважаючи на неуточнену безпечність для жінки і плода за тривалого застосування цукрознижувальних препаратів [3,16].

Гестаційний цукровий діабет не слід вважати підвидом цукрового діабету 1 чи 2-го типів, механізм його виникнення інший. Це — пристосувальна реакція материнського організму, спрямована на адекватне постачання глюкози до плода. Для цього під час вагітності матір входить у стан відносної інсулінорезистентності, багато в чому завдяки екзокринній функції плаценти. У досліджах на вагітних мишах доведено, що такі фактори плацентарного походження, як kiss-пептин, адипонектин, фактор росту гепатоцитів, плацентарний лактоген, чинять активуючий ефект на клітини підшлункової залози (ПШЗ), які в нормі мають сприяти компенсаторному збільшенню продукції інсуліну [12,15]. Точкою прикладання цього впливу мають бути ендокринні клітини — острівці Лангерганса, проте ацинарні клітини анатомічно та функціонально пов'язані з ними, тому вплив вагітності на екзокринну функцію залишається недостатньо вивченим, особливо за наявності такого розладу, як ГЦД.

Екзокринну недостатність підшлункової залози (ЕНП) визначають як стан, спричинений зниженою секрецією або активністю панкреатичного соку та його травних ферментів. Класичними причинами розвитку ЕНП вважають хронічний панкреатит, муковісцидоз і резектовану ПШЗ [3,8]. У літературі вказують на часте

виникнення ЕНП також при цукровому діабеті 1 і 2-го типів [7,10]. Доказами цього є численні морфологічні дослідження тканини ПШЗ при цих станах, знахідками яких є атрофія, жирова інволюція, кальцифікація, фіброз, лімфоцитарна інфільтрація тканини ПШЗ [6,7,10], які спостерігаються не лише в інсулін-продукуючих острівцях Лангерганса, але й в ацинарних клітинах. Зазначені гістологічні зміни зазвичай є наслідком хронічного пошкодження ПШЗ і не мали б розвиватися у жінки повною мірою за час приблизно 40-тижневого терміну виношування вагітності, однак заперечувати можливість початкових структурних порушень ПШЗ і відхилень у показниках екзокринної її активності не можна, особливо з огляду на гастроентерологічні симптоми (здуття, біль у животі, закреп чи пронос), що часто розвиваються в жінок на різних термінах гестації, у тому числі при ГЦД [1,9].

Методи діагностики ЕНП поділяють на прямі й непрямі. До прямих належать такі способи, за яких стимулюють вивільнення панкреатичного соку із прямим забором його із дванадцятипалої кишки для подальшого дослідження його ферментативного складу та активності. Більшим попитом користуються так звані непрямі методи визначення панкреатичних ферментів в іншому біологічному матеріалі [4]. До них належать сироваткові панкреатичні амілаза й ліпаза, а також «золотий стандарт» діагностики ЕНП — фекальна еластаза-1 (ФЕ-1), які й використані в цій роботі.

Мета роботи — дослідити екзокринну функцію ПШЗ у вагітних із діагностованим ГЦД.

Матеріали та методи дослідження

До одномоментного когортного дослідження залучено 104 вагітні III триместру без попереднього анамнезу ЕНП, яких спостерігали в жіночій консультації на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва» з грудня 2021 по червень 2024 рр. і яким, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1437 від 09.08.2022 — Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність», у терміні 24–28 тижнів вагітності встановили діагноз ГЦД методом визначення глюкози венозної крові натще після 8-годинного утримання від їжі зранку та проведення 2-годинного перорального тесту толерантності до глюкози зі знаходженням відхилень від нормативних показників (глюкоза крові — натще 5,1–6,9 ммоль/л; через 1 годину —

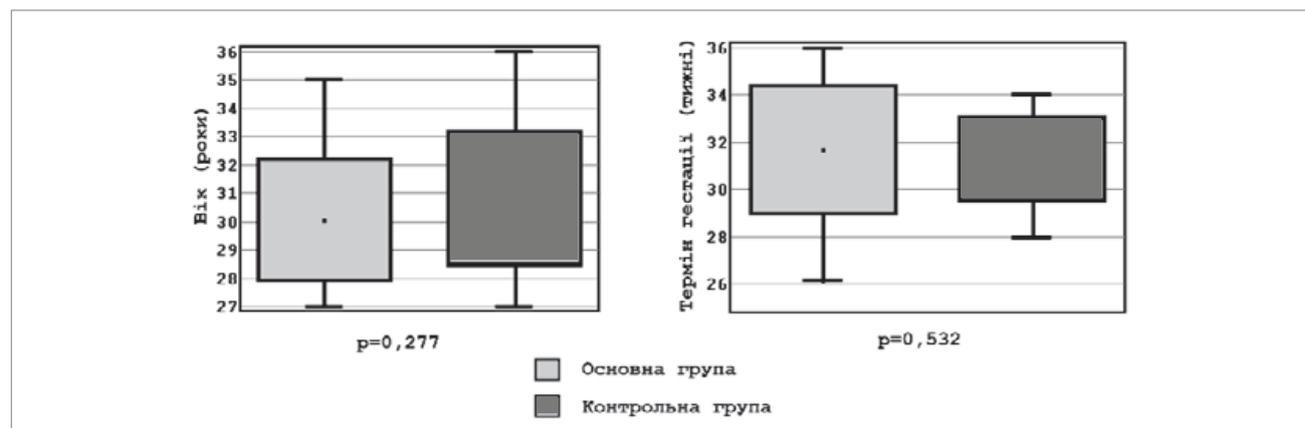


Рис. 1. Порівняння віку та терміну гестації жінок досліджуваних груп

10–11 ммоль/л, через 2 години — 8,5–11 ммоль/л). Сироваткові ліпазу та амілазу визначено біохімічним колориметричним і кінетичним методами відповідно з використанням реактивів «MedTest Dx» (США), а ФЕ-1 — імуноферментним методом sandwich ELISA з використанням набору реактивів «ScheBo® Pancreatic Elastase 1™ Stool Test kit» згідно зі стандартними інструкціями. Для використання нами реагентів нормальні рівні амілази в сироватці крові становили 25–125 Од/л, ліпази — 13–80 Од/л, рівень ФЕ-1 — менше 200 мкмоль/л, який свідчив про помірну виражену недостатність ПШЗ.

Жінок поділено на дві групи: до основної групи (ОГ) залучено 74 вагітні з ГЦД, до контрольної групи (КГ) — 30 здорових вагітних.

Статистичну обробку проведено за допомогою програм «MedStat v.5.2» і «EZR 3.4.1». Усі отримані величини підлягали перевірці розподілу на нормальність із застосуванням критерію Д'Агостіно–Пірсона; не знайдено відхилень від нормального розподілу у всіх досліджуваних показниках. Для порівняння середніх значень двох груп використано р-критерій Стьюдента, достовірну різницю між показниками прийнято за $p \leq 0,05$. Для кореляційного аналізу використано коефіцієнт кореляції Пірсона.

Клінічне дослідження проведено без ризику для його учасниць і з дотриманням сучасних правил біоетичних норм і наукових стандартів відповідно до принципів Гельсінської декларації щодо виконання наукових досліджень із залученням пацієнтів, а також узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Кожну учасницю поін-

формовано про дослідження, а після надання їй детальних роз'яснень отримано від неї добровільну згоду на участь.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежувані вагітні не різнилися між групами за віком (рис. 1), не мали раніше захворювань, пов'язаних із дисфункцією печінки, ПШЗ або шлунково-кишкового тракту. За результатами подальшого спостереження за жінками не виявили достовірної різниці в терміні початку спонтанних пологів або виникнення показань до оперативного розродження. Середній термін гестації, на якому забрано матеріал на дослідження, становив $31,7 \pm 2,7$ тижня для ОГ і $31,3 \pm 1,8$ тижня для КГ без достовірної різниці між групами (рис. 1).

За результатами дослідження панкреатичної амілази, значення її концентрації в сироватці не виходили за нижню межу референтних значень і становили $25,9 \pm 7,5$ Од/л для ОГ і $35,1 \pm 6,8$ Од/л для КГ, проте під час статистичної обробки спостерігали достовірну різницю між двома групами, що засвідчило зменшення концентрації ферменту в жінок із ГЦД ($p < 0,001$; рис. 2).

Схожі зміни виявили і за результатами визначення рівня панкреатичної ліпази в сироватці: незважаючи на «низькі нормальні» рівні ферменту в жінок із ГЦД, середні значення становили $40,6 \pm 9,8$ Од/л для ОГ і $61,9 \pm 10,5$ Од/л для КГ із достовірною різницею між досліджуваними групами (рис. 2).

Щодо рівнів ФЕ-1, то в 11 (14,9%) жінок ОГ виявили помірну форму ЕНП зі значенням ФЕ-1 від 100 мкг/л до 200 мкг/л порівняно з КГ, у якій не було жодного випадку зниження концентрації цього ферменту. Також, подібно до попередніх досліджень, рівні ФЕ-1 до-

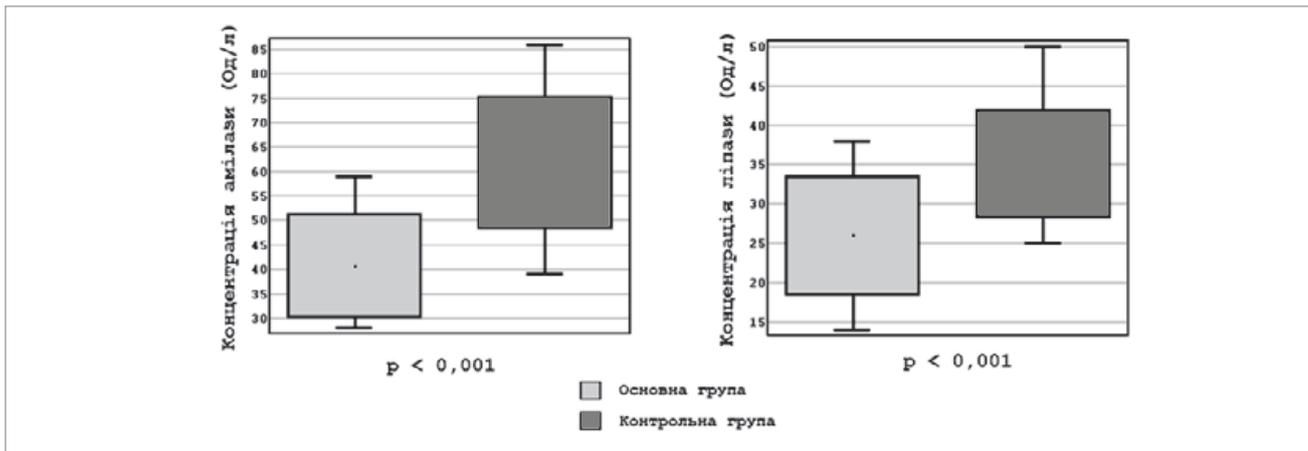


Рис. 2. Порівняння концентрації сироваткових панкреатичних ферментів у жінок досліджуваних груп

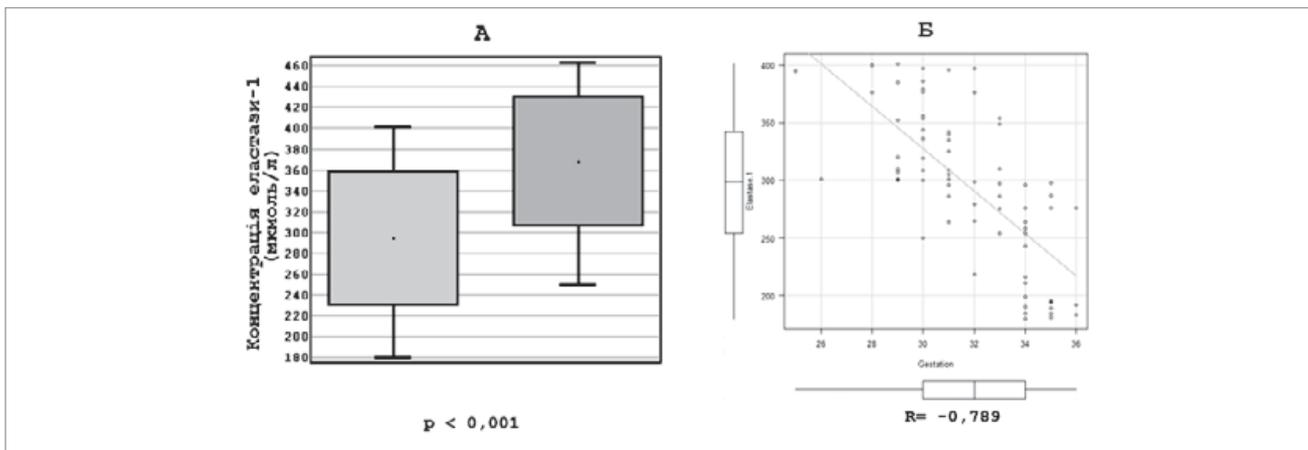


Рис. 3. Порівняння концентрації фекальної еластази-1 у жінок досліджуваних груп (А); результат кореляційного аналізу рівня фекальної еластази-1 із тижнем гестації жінок основної групи (Б)

стовірно різнилися між групами, середні значення становили $294,4 \pm 64,3$ мкмоль/л для ОГ і $368,1 \pm 62,1$ мкмоль/л для КГ, $p < 0,001$ (рис. 3А).

Зважаючи на триваліше існування ГЦД у жінок, матеріал яких забирали на пізнішому терміні гестації, провели кореляційний аналіз між терміном гестації і рівнем ФЕ-1 та знайшли зворотний сильний кореляційний зв'язок із рівнем значущості $p < 0,001$ (рис. 3Б).

Також, враховуючи подібність змін, провели кореляційний аналіз між рівнями сироваткових ферментів і ФЕ-1, для обох досліджень також знайшли достовірні статистичні значення: між рівнем амілази та ФЕ-1 виявили сильний прямий зв'язок ($R=0,68$; $p < 0,01$), між концентраціями ліпази з ФЕ-1 — середній прямий зв'язок ($R=0,43$; $p < 0,01$).

Отже, за результатами визначення концентрації панкреатичних ферментів як маркерів ЕНП встановлено, що рівні сироваткових ліпази й амілази, а також ФЕ-1 є зниженими в жінок із ГЦД порівняно з жінками без цього стану. Проте слід зазначити, що в жодній вагітній рівні

сироваткових ферментів не перетинають нижньої межі нормальних значень, на відміну від ФЕ-1, помірне зниження якої виявлено в 14,9% жінок із ГЦД. На думку авторів, такі результати свідчать про більшу чутливість ФЕ-1 для виявлення порушень екзокринної функції ПШЗ. Враховуючи наявність прямого кореляційного зв'язку між усіма досліджуваними ензимами, низькі рівні амілази і ліпази також можуть слугувати відносно швидким і дешевим методом орієнтовного оцінювання стану ацинарного апарату, оскільки визначення ФЕ-1 є більш тривалим і вартісним дослідженням у зв'язку з іншою методологією виконання. Тим не менш, використання ФЕ-1 для дослідження стану зовнішньосекреторної функції ПШЗ є більш доцільним і точним методом, особливо за наявності у вагітної гастроінтестинальних симптомів.

Подібні зміни з нижчим, але не зниженим рівнем екзокринних ензимів ПШЗ є досить очікуваними, враховуючи, що ГЦД — це транзитний стан, який виникає під час вагітності та має зникати після розродження, саме то-

му не виявлено значних відхилень рівнів ферментів у відносно здорових до вагітності жінок. Проте отримані результати свідчать, що при ГЦД спостерігається певне ураження не лише острівцевого, але й ацинарного апарату ПШЗ, що призводить до зрушень зовнішньосекреторної функції ПШЗ у бік недостатності. Привертає увагу наявність кореляційного зв'язку між терміном вагітності та зниженням рівня ФЕ-1, що свідчить на користь прогресуючого характеру розвитку недостатності зовнішньосекреторної функції при більш тривалому ГЦД без розродження. У таких жінок особливо важливо спостерігати за рівнями зниження глюкози в післяпологовому періоді, оскільки ці пацієнтки знаходяться в групі ризику розвитку несприятливих наслідків ГЦД, наприклад, цукрового діабету 2-го типу у подальшому житті, тому їх слід попереджати про важливість дотримання дієти та здорового способу життя після пологів.

Висновки

У жінок із ГЦД зовнішньосекреторна функція ПШЗ зрушується в бік зниження, про що свідчать нижчі порівняно з КГ рівні амілази, ліпази та ФЕ-1.

За однакового характеру змін ензимів найчутливішим є рівень ФЕ-1, який є рекомендованим маркером встановлення екзокринної функції ПШЗ.

Зі збільшенням тривалості гестації зростає порушення екзокринної функції ПШЗ, про що свідчить позитивний прямий кореляційний зв'язок між вказаними ознаками.

Жінки з ГЦД можуть потребувати ретельнішого контролю над способом життя та дієтою для уникнення подальших негативних наслідків перенесеного під час вагітності ГЦД.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A et al. (2019). Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 13(3): 2236–2240. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.028>.
- Bao L-X, Shi W-T, Han Y-X. (2021). Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 34(16): 2741–2753. Epub 2019 Sep 26. doi: 10.1080/14767058.2019.1670804. PMID: 31558075.
- Hardt PD, Ewald N. (2011). Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Experimental Diabetes Research*. 2011: 761950. <https://doi.org/10.1155/2011/761950>.
- Hopson P, Smadi V, Mehta V, Patel S, Mehta D, Horvath K. (2022). Assessment of exocrine pancreatic function in children and adolescents with direct and indirect testing. *Frontiers in Pediatrics*. 10: 908542. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.908542>.
- Moon JH, Jang HC. (2022). Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes & Metabolism Journal*. 46(1): 3–14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>.
- Nikolic, S., Maisonneuve, P., Dahlman, I., Löhr, J. M., & Vujasinovic, M. (2022). Exocrine and Endocrine Insufficiency in Autoimmune Pancreatitis: A Matter of Treatment or Time? *Journal of Clinical Medicine*, 11(13), 3724. <https://doi.org/10.3390/jcm11133724>
- Philippe M-F, Benabadi S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. (2011). Pancreatic Volume and Endocrine and Exocrine Functions in Patients With Diabetes. *Pancreas*. 40(3): 359–363. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3182072032>.
- Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. (2015). Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment. *International Journal of Endocrinology*. 2015: 595649. <https://doi.org/10.1155/2015/595649>.
- Singh A, Singh RK, Singh AK, Chauhan M, Gautam V. (2023). Evaluation of Serum Amylase and Lipase in Gestational Diabetes Mellitus and Association With Gastrointestinal Symptoms. *Cureus*. 5(11): e48376. doi: 10.7759/cureus.48376. PMID: 38060711; PMCID: PMC10698305.
- Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. (2017). Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World Journal of Gastroenterology*. 23(39): 7059–7076. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i39.7059>.
- Sivasarupa I, Kumarapillai S. (2021). Prevalence and associated risk factors of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 10(5): 2135. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20211559>.
- Smith LIF, Bowe JE. (2021). The pancreas and the placenta: understanding gestational diabetes and why some islets fail to cope with pregnancy. *The Biochemist*. 43(2): 42–46. https://doi.org/10.1042/bio_2021_115.
- Sweeting A, Hannah W, Backman H, Catalano P, Feghali M, Herman WH et al. (2024). Epidemiology and management of gestational diabetes. *The Lancet*. 404(10448): 175–192. Epub 2024 Jun 20. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00825-0. PMID: 38909620.
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 43(5): 763–793. doi: 10.1210/edrv/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153.
- Tanaka K, Yamada K, Matsushima M, Izawa T, Furukawa S et al. (2017). Increased maternal insulin resistance promotes placental growth and decreases placental efficiency in pregnancies with obesity and gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 44(1): 74–80. <https://doi.org/10.1111/jog.13474>.
- Zhu H, Chen B, Cheng Y, Zhou Y, Yan Y-S, Luo Q et al. (2019). Insulin Therapy for Gestational Diabetes Mellitus Does Not Fully Protect Offspring From Diet-Induced Metabolic Disorders. *Diabetes*. 68(4): 696–708. <https://doi.org/10.2337/db18-1151>.

Відомості про авторів:

Купчик Лариса Максимівна — к. мед. н., доц. каф. внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9820-7004>.

Цапенко Тетяна Володимирівна — к. мед. н., доц. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-3289-0688>.

Стаття надійшла до редакції 31.07.2024 р.; прийнята до друку 29.10.2024 р.