

Функціональний стан підшлункової залози в дітей із неалкогольною жировою хворобою підшлункової залози

Ю. М. Степанов*, О. Ю. Лук'яненко, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, Н. Г. Гравіровська, І. А. Кленіна

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

Ключові слова:

стеатоз підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, стеатометрія, еластографія, ожиріння, діти.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 64–71

DOI:
10.14739/2310-1210.
2019.1.155816

*E-mail:
gastrodnepri@i.ua

Ключевые слова:

стеатоз поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, внешнесекреторная функция поджелудочной железы, ожирение, дети.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 64–71

Key words:

pancreatic diseases, exocrine pancreas, steatometry, elastography, obesity, children.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 64–71

Мета роботи – вивчити особливості функціонального стану підшлункової залози в дітей із стеатозом підшлункової залози (ПЗ).

Матеріали та методи. Обстежили 77 дітей, середній вік пацієнтів становив $11,59 \pm 2,82$ року. Стеатоз підшлункової залози діагностували за допомогою ультразвукового дослідження. Додатково виконали зсувнохвильову еластографію ПЗ на апараті UltimaPAExpert («Радмир», Україна). Відповідно до наявності ожиріння/надмірної ваги і стеатозу ПЗ дітей поділили на групи: 1 – 47 пацієнтів із стеатозом ПЗ та ожирінням/надмірною вагою; 2 – 20 осіб з ожирінням/надмірною вагою без ознак стеатозу ПЗ; 3 група – 10 дітей із нормальною вагою. Виконали дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ із визначенням рівня амілази, ліпази та трипсину в сироватці крові, фекальної еластази за допомогою імуноферментного дослідження.

Результати. Рівень ліпази сироватки крові був вірогідно нижчим у групі дітей із стеатозом ПЗ ($0,83 [0,64; 0,99]$ нмоль/с-л) порівняно з дітьми, які мали нормальну вагу ($1,05 [0,99; 1,13]$ нмоль/с-л) ($p < 0,05$). Рівень трипсину не мав вірогідних відмінностей у групах, а рівень амілази сироватки крові в пацієнтів 1 групи був нижчим порівняно з дітьми 2 групи. Встановили, що рівень фекальної еластази (ФЕ) вірогідно нижчий у пацієнтів із стеатозом ПЗ ($176,7 [65,8; 251,8]$ мкг/г) порівняно з дітьми, які мали нормальну вагу ($311,40 [213,3; 363,0]$ мкг/г) ($p < 0,05$). Рівень ФЕ негативно корелював зі ступенем стеатозу підшлункової залози в загальній групі ($r = -0,28; p < 0,05$), а також із жорсткістю паренхіми ПЗ у підгрупі дітей без ожиріння ($r = -0,40; p < 0,05$).

Висновки. Стеатоз ПЗ у дітей може супроводжуватися розвитком зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Функциональное состояние поджелудочной железы у детей с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы

Ю. М. Степанов, О. Ю. Лукьяненко, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, Н. Г. Гравировская, И. А. Кленина

Цель работы – изучить особенности функционального состояния поджелудочной железы у детей со стеатозом поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. Обследовали 77 детей; средний возраст пациентов составил $11,59 \pm 2,82$ года. Стеатоз поджелудочной железы диагностирован с помощью ультразвукового исследования. Дополнительно проведена сдвиговолновая эластография ПЖ на аппарате UltimaPAExpert («Радмир», Украина). Согласно наличию ожирения/избыточного веса и стеатоза ПЖ детей разделили на группы: 1 – 47 пациентов со стеатозом ПЖ и ожирением/избыточным весом; 2 – 20 детей с ожирением/избыточным весом без признаков стеатоза ПЖ; 3 группа – 10 детей с нормальным весом. Проведено исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы с определением уровня амилазы, липазы и трипсина сыворотки крови, фекальной эластазы с помощью иммуноферментного исследования.

Результаты. Уровень липазы сыворотки крови был достоверно ниже в группе детей со стеатозом ($0,83 [0,64; 0,99]$ нмоль/с-л) в сравнении с детьми с нормальным весом ($1,05 [0,99; 1,13]$ нмоль/с-л) ($p < 0,05$). Уровень трипсина в исследуемых группах достоверно не отличался, а уровень амилазы сыворотки крови у пациентов 1 группы были ниже по сравнению с детьми 2 группы. Уровень фекальной эластазы (ФЭ) достоверно ниже у пациентов со стеатозом ($176,7 [65,8; 251,8]$ мкг/г) в сравнении с детьми с нормальным весом ($311,40 [213,3; 363,0]$ мкг/г) ($p < 0,05$). Уровень ФЭ негативно коррелировал со степенью стеатоза поджелудочной железы в общей группе ($r = -0,28; p < 0,05$), а также с жесткостью паренхимы ПЖ в подгруппе детей без ожирения ($r = -0,40; p < 0,05$).

Выводы. Стеатоз ПЖ у детей может сопровождаться развитием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Pancreatic function in children with non-alcoholic fatty pancreas disease

Yu. M. Stepanov, O. Yu. Lukianenko, N. Yu. Zavorodnia, O. M. Tatarchuk, N. H. Hravirovska, I. A. Klenina

Objective. To study the features of pancreatic function in children with pancreatic steatosis.

Materials and methods. We examined 77 children; the average age of patients was (11.59 ± 2.82) years. Pancreatic steatosis was diagnosed by ultrasound examination. In addition, shear wave elastography of the pancreas was performed using UltimaPAExpert apparatus («Radmir», Ukraine). Children were divided into groups according to the obesity/overweight and pancreatic steatosis presence as follows: the group 1 – 47 children with pancreatic steatosis and obesity / overweight; the group 2 – 20 children with obesity / overweight without signs of pancreatic steatosis; the group 3 – 10 children with normal weight who had no signs of

steatosis. Examination of the exocrine pancreas function with determination of serum amylase, lipase and trypsin levels, urine amylase, fecal elastase was carried out.

Results. Serum lipase level was significantly lower in the group of children with steatosis (0.83 [0.64; 0.99] nmol/s·l) compared to children with normal weight (1.05 [0.99; 1.13] nmol/s·l) ($P < 0.05$). The level of trypsin did not reveal any significant differences between the groups, while serum amylase level in the patient group 1 tended to be lower compared to children of the group 2. The level of fecal elastase (FE) was significantly lower in patients with steatosis (176.7 [65.8; 251.8] $\mu\text{g/g}$) compared to children with normal weight (311.40 [213.3; 363.0] $\mu\text{g/g}$) ($P < 0.05$). The level of FE negatively correlated with the degree of pancreatic steatosis in the general group ($r = -0.28$; $P < 0.05$) as well as with the pancreatic parenchyma stiffness in children without obesity ($r = -0.40$; $P < 0.05$).

Conclusions. Pancreatic steatosis in children can be accompanied by exocrine pancreatic insufficiency development.

Глобальна епідемія дитячого ожиріння зумовлює нагальну потребу пошуку раних маркерів метаболічного ризику та способів впливу на несприятливі фактори. Дослідження останніх років продемонстрували, що пацієнти зі стеатозом підшлункової залози (ПЗ) на тлі надмірної ваги або ожиріння (неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози) мають підвищений ризик формування хронічних порушень обміну речовин [1]. Показано, що стеатоз ПЗ у пацієнтів із гострим панкреатитом є фактором ризику тяжчого перебігу захворювання [2], а також розвитку післяопераційної нориці підшлункової залози [3,4]. Однак більшість робіт, що присвячені стеатозу підшлункової залози, зосереджені на вивченні особливостей вуглеводного обміну [5–7], а дослідженню зовнішньосекреторної функції ПЗ приділяється менше уваги.

За рекомендаціями Європейського та Північно-американського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN/NASPGHAN), визначення фекальної еластази-1 є рекомендованим оптимальним інструментом скринінгу екзокринної недостатності (ЕН) ПЗ у дітей [8]. Відзначимо, що пацієнти з нормальною функцією підшлункової залози та супутньою водянистою діареєю можуть мати низький рівень ФЕ через збільшення загального об'єму випорожнень і зниження концентрації еластази в одиниці об'єму [8].

З огляду на важливість своєчасної корекції проявів зовнішньосекреторної недостатності ПЗ для гармонійного розвитку дитини, актуальним є вивчення зовнішньої секреції ПЗ у дітей зі стеатозом.

Мета роботи

Вивчити особливості функціонального стану підшлункової залози в дітей зі стеатозом підшлункової залози.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 77 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у 2016–2017 рр. Середній вік пацієнтів – 11,59 \pm 2,82 року. Групи зіставні за віковою та статеву ознакою обстежених. Пацієнтам виконали клінічне та антропометричні обстеження. Стан трофіки оцінювали за рекомендаціями ВООЗ шляхом визначення стандартних відхилень (SD – standard deviation) значень індексу маси тіла (ІМТ), враховуючи вік і стать пацієнта [9]. При значенні ІМТ $>+1\text{SD}$ діагностували надмірну вагу. При значенні ІМТ $>+2\text{SD}$ діагностували ожиріння. Обвід талії (ОТ) визначали з використанням сантиметрової стрічки, вимірюючи

околичність вище верхньої бічної межі клубової кістки в кінці нормального видиху. Абдомінальний тип ожиріння діагностували, коли ОТ перевищувала 90 перцентиль для відповідного віку та статі.

Тип ожиріння в дітей визначали за рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF) [10]. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини здійснювали за загальноприйнятою методикою на апараті Toshiba Xario (Японія). Стеатоз підшлункової залози діагностували за допомогою ультразвукового дослідження [11]. Для діагностики фіброзу та стеатозу ПЗ виконали зсувнохвильову еластографію, стеатометрію ПЗ на апараті UltimaPAExpert («Радмир», Україна) з визначенням середнього коефіцієнта затухання ультразвуку (срКЗ).

За ознакою наявності ожиріння/надмірної ваги і стеатозу ПЗ дітей поділили на групи: 1 – 47 пацієнтів зі стеатозом ПЗ і ожирінням/надмірною вагою; 2 – 20 осіб з ожирінням/надмірною вагою без ознак стеатозу ПЗ; 3 група – 10 дітей із нормальною вагою без стеатозу ПЗ. Для оцінювання впливу ступеня стеатозу ПЗ на досліджувані параметри 1 групу додатково поділили на підгрупи: S1 – 22 дитини з 1 ступенем стеатозу; S2 – 16 дітей із 2 ступенем стеатозу; S3 – 9 дітей із 3 ступенем стеатозу ПЗ. Виконали кореляційний аналіз результатів у групі дітей з ожирінням (47 пацієнтів) і групі дітей без ожиріння (30 пацієнтів).

Вивчили зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози шляхом стандартного копрологічного дослідження, визначення рівня амілази, ліпази та трипсину сироватки крові, амілази сечі, фекальної еластази, внутрішньосекреторної функції підшлункової залози (визначення рівня інсуліну з розрахунком індексів інсулінорезистентності HOMA1-IR і HOMA2-IR).

Вміст інсуліну сироватки крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір фірми «DRG International, Inc.» (ФРН). Індекс HOMA розраховували за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)}) / 22,5.$$

Індекс HOMA2-IR розраховували, використовуючи комп'ютерну програму «HOMA Calculator»[®] Diabetes Trial Unit – University of Oxford, з визначенням чутливості до інсуліну (% S) і функції β -клітин (% B).

Визначили рівень глікозильованого гемоглобіну за допомогою набору фірми «Lachema». Активність альфа-амілази в сироватці крові визначали набором фірми «Cormau», ліпази – за методом Логінова [12], трипсину – за методом Ерлангера в модифікації Шатернікова [13].

Рівень фекальної еластази (ФЕ) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів

Pancreatic Elastase ELISA (BIOSERV Diagnostics GmbH, ФРН).

Під час статистичного опрацювання застосовували методи непараметричної статистики: описуючи кількісні ознаки, дані наводили як медіану й межі інтерквартильного відрізка [25; 75 %], якісні ознаки – як відносні показники. Вірогідність відмінностей оцінювали, використовуючи U-критерій Манна-Уїтні при попарному порівнянні груп. Під час внутрішньогрупового аналізу використовували критерій Краскела–Волліса. Порівнюючи якісні показники, вірогідність оцінювали за точним критерієм Фішера. Кореляційний аналіз виконали з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Spearman R і Пірсона. Значущими вважали відмінності при $p < 0,05$; тенденцію визначали при $p < 0,10$. Статистичне опрацювання результатів здійснили методами варіаційної статистики, що реалізовані стандартним пакетом прикладних програм Statistica 7.0.

Результати

Дані антропометрії пацієнтів досліджуваних груп. Під час аналізу антропометричних даних встановили: діти 1 групи відрізнялися вищими показниками ІМТ порівняно з пацієнтами 2 та 3 груп ($p < 0,05$), про що свідчить порівняння стандартних сигмальних відхилень ІМТ обстежених (табл. 1). Діти 1 групи характеризувалися переважним розподілом жирової тканини за абдомінальним типом, вірогідно відрізняючись вищими показниками середніх значень перцентилів обводу талії порівняно з відповідними параметрами дітей 2 та 3 груп ($p < 0,05$).

Внутрішньосекреторна функція ПЗ. Порівняльний аналіз показників, що характеризують внутрішньосекреторну функцію ПЗ, продемонстрував: медіана рівня

глікованого гемоглобіну вірогідно не відрізнялася у групах, а медіани індексів інсулінорезистентності в дітей зі стеатозом ПЗ були достовірно вище ніж відповідні показники 3 групи ($p < 0,05$) (табл. 2). Встановили, що показник чутливості до інсуліну (%S) вірогідно нижчий у групі дітей зі стеатозом ПЗ порівняно з групою дітей, які мають нормальну вагу ($p < 0,05$).

Зовнішньосекреторна функція ПЗ. Порівняльний аналіз показників зовнішньосекреторної функції ПЗ показав, що в групі дітей зі стеатозом ПЗ виявлена тенденція до нижчих рівнів амілази крові та сечі порівняно з дітьми з ожирінням/надмірною вагою без стеатозу (табл. 3). Під час внутрішньогрупового аналізу не виявили взаємозв'язок між ступенем стеатозу та рівнем амілази крові, сечі ($p > 0,05$). Медіана концентрації ліпази крові у групі дітей зі стеатозом ПЗ була вірогідно нижче, ніж у групі дітей із нормальною вагою ($p = 0,04$). Мінімальний рівень ліпази зафіксували в підгрупі пацієнтів із 3 ступенем стеатозу.

Рівень амілази нижче, ніж референсні значення діагностували в 7 осіб (15 %) 1 групи та не виявили у представників 2 та 3 груп. Рівень трипсину не мав вірогідних відмінностей за групами, максимальний рівень трипсину визначили у групі дітей із 3 ступенем стеатозу ($p > 0,05$).

Медіана концентрації фекальної еластази була вірогідно нижчою у групі дітей зі стеатозом порівняно з групою дітей без стеатозу з нормальною вагою ($p < 0,05$). Рівень ФЕ знижувався зі зростанням ступеня стеатозу ПЗ, однак вірогідні відмінності під час внутрішньогрупового аналізу не виявили ($p = 0,14$) (рис. 1).

Під час аналізу даних копрологічного дослідження виявили, що зміни в копроцитограмі переважно проявлялись стеатореєю 2 типу (63,8 % дітей у 1 групі, 50 % дітей у 2 групі, 50 % у 3 групі). У більшості пацієнтів зі

Таблиця 1. Антропометричні дані пацієнтів груп дослідження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	2 група, n = 20	3 група, n = 10
ІМТ, стандартне відхилення	2,12 [1,80; 2,66]*#	1,73 [1,30; 2,00]#	0,40 [0,3; 0,92]
перцентиль ОТ, %	97,03 [92,2; 103,3]*#	86,04 [81,58; 89,78]#	68,86 [65,4; 73,9]

*: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 2 групою; #: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

Таблиця 2. Характеристика внутрішньосекреторної функції ПЗ обстежених, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	2 група, n = 20	3 група, n = 10
Глікований гемоглобін, мкмоль фруктози/г Нб	3,30 [2,97; 4,17]	3,43 [3,01; 3,75]	3,22 [3,01; 3,73]
НОМА1-IR	5,02 [2,54; 6,50]#	3,48 [1,87; 5,29]	2,14 [1,10; 3,94]
НОМА2-IR	3,20 [1,70; 4,00]	2,20 [1,4; 3,4]	1,80 [0,70; 2,50]
%В	241,20 [163,70; 279,70]	197,4 [168,70; 207,72]	188,90 [88,6; 276,60]
%S	34,0 [25,8; 66,8] #	45,60 [29,2; 72,70]	61,80 [43,00; 145,10]

#: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

Таблиця 3. Характеристика зовнішньосекреторної функції ПЗ у пацієнтів груп дослідження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	S1 група, n = 22	S2 група, n = 16	S3 група, n = 9	2 група, n = 20	3 група, n = 10
амілаза крові, Од/л	32,7 [23,0; 49,0]	32,05 [25,9; 48,0]	26,7 [22,30; 59,65]	43,5 [31,7; 55,0]	45,10 [29,25; 53,40]	29,40 [25,0; 52,0]
амілаза сечі, Од/л	161,20 [115,4; 241,4]	157,20 [112,7; 222,1]	152,25 [114,65; 240,50]	260,80 [182,05; 317,05]	222,05 [119,2; 290,6]	147,4 [120,7; 202,2]
ліпаза, нмоль / с-л	0,83 [0,64; 0,99] #	0,87 [0,67; 0,96]	0,99 [0,66; 1,09]	0,74 [0,64; 0,86]	0,74 [0,64; 1,00] #	1,05 [0,99; 1,13]
Трипсин, мкмоль/ мл-хв	6,11 [4,50; 9,46]	5,99 [4,4; 12,7]	5,91 [3,48; 7,12]	7,28 [4,16; 43,69]	8,50 [4,77; 11,97]	7,69 [6,55; 10,76]
Фекальна еластаза, мкг/г калу	176,7 [65,8; 251,8] #	195,9 [53,3; 255,9]	134,15 [58,40; 230,25]	130,10 [106,90; 206,90]	218,65 [170,95; 246,10]	311,40 [213,3; 363,0]

#: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

стеатозом ПЗ діагностована креаторея (53,2 %), яку виявили у 40 % дітей 2 групи і 30 % дітей 3 групи (табл. 4).

Дані еластографії та стеатометрії ПЗ. Аналізуючи дані еластографії, не виявили вірогідні відмінності за жорсткістю паренхіми ПЗ у групах дослідження. Результати стеатометрії продемонстрували, що у групі дітей зі стеатозом рівень сРКЗ вірогідно вищий порівняно з групами дітей без стеатозу (2 та 3 групи) (табл. 5). Встановлено підвищення сРКЗ зі зростанням ступеня стеатозу ПЗ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кореляційний аналіз. Під час кореляційного аналізу встановили, що рівень ФЕ мав слабкий негативний зв'язок зі ступенем стеатозу ПЗ, а також перцентилем ОТ ($p < 0,05$) (табл. 6). Рівень ліпази також мав негативну кореляцію зі ступенем стеатозу ПЗ, індексами інсулінорезистентності та перцентилем ОТ ($p < 0,05$). Рівень амілази сечі негативно корелював із перцентилем ОТ ($p < 0,05$) (табл. 6).

Рівень трипсину крові асоційований із рівнем глікованого гемоглобіну ($p < 0,05$) (табл. 6, 7). Встановили, що в субкогорті пацієнтів з ожирінням рівень трипсину позитивно корелював із показником функції бета-клітин (табл. 7).

Рівень амілази крові в субкогорті пацієнтів з ожирінням негативно корелював із показником сРКЗ і жорсткістю паренхіми ПЗ ($p < 0,05$).

Аналізуючи когорти дітей без ожиріння, встановили: рівень ФЕ в них негативно корелював із рівнем глікованого гемоглобіну, жорсткістю паренхіми ПЗ і рівнем НОМА2-IR ($p < 0,05$) (табл. 8). Також виявлена негативна кореляція між жорсткістю ПЗ і рівнем ліпази крові в цій субкогорті ($p < 0,05$).

Отже, встановили зниження рівня ліпази та тенденцію до зниження амілази сироватки крові в пацієнтів зі стеатозом ПЗ порівняно з дітьми, які мають нормальну вагу. Встановили вірогідне зниження рівня фекальної еластази в дітей зі стеатозом ПЗ порівняно з дітьми контрольної групи, рівень фекальної еластази негативно корелював зі ступенем стеатозу. Внутрішньосекреторна функція в дітей зі стеатозом ПЗ характеризувалася підвищенням індексів НОМА1-IR і НОМА-2, а також зниженням показника чутливості до інсуліну (%S). Формування та прогресування стеатозу ПЗ супроводжувалося зростанням коефіцієнта затухання ультразвуку (сРКЗ). Наявність кореляційних зв'язків між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ встановлена як негативна кореляція між рівнем ліпази та НОМА1-IR. Виявлена негативна кореляція між жорсткістю та сРКЗ ПЗ і рівнем амілази у групі дітей з ожирінням і рівнем ліпази крові у групі дітей без ожиріння.

Обговорення

Спільне походження екзо- й ендокринної частини ПЗ у внутрішньоутробному періоді, можливість трансдиференціації екзокринного й ендокринного відділу в постнатальному періоді, за даними експериментальних досліджень, свідчить про безперервну взаємодію між ендокринним та екзокринним відділами підшлункової залози протягом життя [14, 15].

Зниження рівня амілази зазвичай вважають маркером дифузного ураження підшлункової залози, що

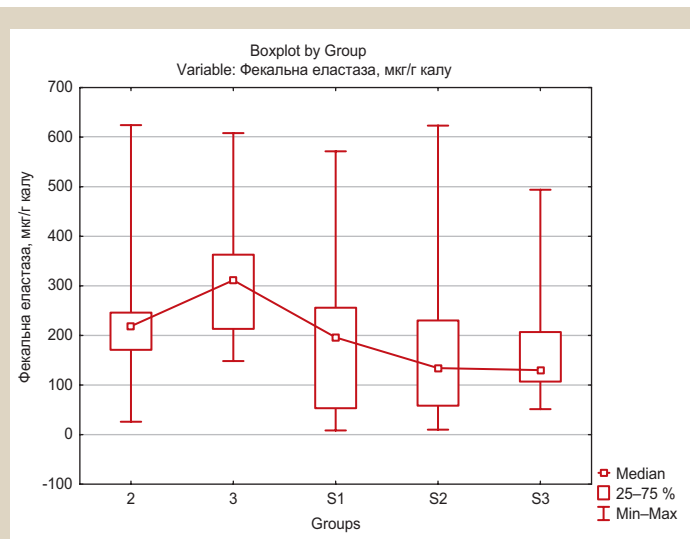


Рис. 1. Рівень ФЕ в пацієнтів досліджуваних груп, враховуючи ступінь стеатозу ПЗ.

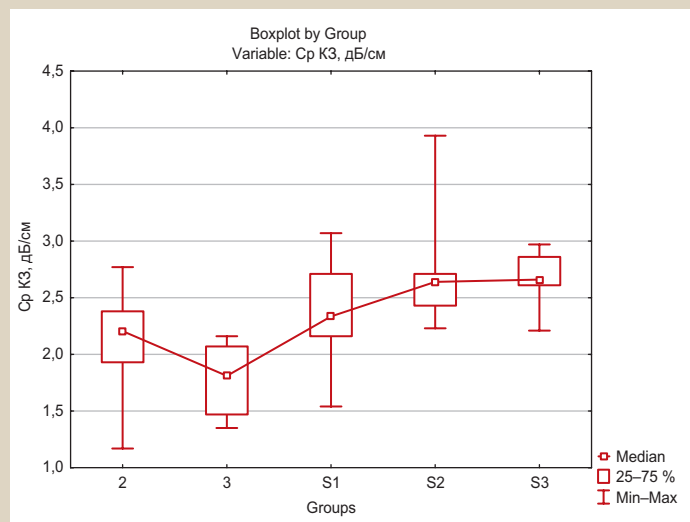


Рис. 2. Рівень сРКЗ у пацієнтів груп дослідження, враховуючи ступінь стеатозу ПЗ.

Таблиця 4. Дані копрологічного дослідження обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	1 група	2 група	3 група
Нейтральна реакція калу	40 (85,10)	46 (80)	0
Кисла реакція калу	7 (4,25)	2 (10)	0
Лужна реакція калу	5 (10,64)	2 (10)	10 (100)
Креаторея	25 (53,2)	8 (40)	3 (30)
Амілорея	1 (2,12)	0	0
Стеаторея 1 тип	0	1 (10)	0
Стеаторея 2 тип	30 (63,80)	10 (50)	5 (50)
Стеаторея 3 тип	0	0	0

Таблиця 5. Дані еластографії та стеатометрії ПЗ пацієнтів груп дослідження, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 47	2 група, n = 20	3 група, n = 10
сРКЗ, дБ/см	2,53 [2,30; 2,73]*#	2,20 [1,93; 2,38]#	1,81 [1,47; 2,07]
Е, кПа	3,64 [3,34; 3,96]	3,42 [3,16; 3,67]	3,49 [3,26; 3,82]

*: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 2 групою; #: значущість відмінностей $p < 0,05$ порівняно з 3 групою.

Таблиця 6. Кореляційні взаємозв'язки між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ та антропометричними даними пацієнтів груп дослідження

Показник	Ступінь стеатозу	Глікований гемоглобін	HOMA1-IR	HOMA2-IR	%S	Перцентиль ОТ
ФЕ	-0,28*	–	–	–	–	-0,24*
Ліпаза	-0,38*	–	-0,44*	-0,47*	0,43*	-0,40*
Трипсин	–	0,38*	–	–	–	–
Амілаза сечі	–	–	–	–	–	-0,24*

*: $p < 0,05$.

Таблиця 7. Кореляційні взаємозв'язки між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ і сонографічними даними пацієнтів з ожирінням

Показник	Глікований гемоглобін	%В	срКЗ	Жорсткість ПЗ
Трипсин	0,51*	0,50*	–	–
Амілаза крові	–	–	-0,35*	-0,29*
Амілаза сечі	-0,39*	–	–	–

*: $p < 0,05$.

Таблиця 8. Кореляційні взаємозв'язки між показниками зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ і даними еластографії в пацієнтів без ожиріння

Показник	Глікований гемоглобін	Жорсткість ПЗ	HOMA1-IR	HOMA2-IR	%S
ФЕ	-0,40	-0,40	–	-0,40	–
Ліпаза	–	-0,60	-0,37	-0,43	0,37

*: $p < 0,05$.

розвивається при таких патологічних станах, як цукровий діабет 1 типу, хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, кетоацидоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, куріння, зловживання алкоголем, низька варіабельність копій гена AMY1 (ген амілази слинних залоз) [16,17]. У здійсненому дослідженні рівень амілази в дітей зі стеатозом ПЗ мав тенденцію до нижчих значень порівняно з дітьми без стеатозу, знижений рівень амілази встановили у 15 % дітей зі стеатозом і не виявили у групах дітей без стеатозу. Встановили негативний кореляційний зв'язок між рівнем амілази сироватки крові та ступенем жирової інфільтрації ПЗ (срКЗ), жорсткістю паренхіми ПЗ у дітей з ожирінням, що збігається з даними Kei Nakajima et al. (2016), які продемонстрували наявність зворотного зв'язку між рівнем амілази та наявністю неалкогольної жирової хвороби печінки у безсимптомних дорослих пацієнтів [17].

Рівень ліпази є чутливішим і специфічнішим, ніж амілаза маркером гострого запалення ПЗ [18]. Результати дослідження показали, що діти зі стеатозом ПЗ мають вірогідно нижчу медіану рівня ліпази сироватки крові порівняно з дітьми з нормальною вагою. Зниження концентрації ліпази у проксимальних відділах тонкого кишечника призводить до зменшення виділення холецистокініну, в результаті чого пригнічується скорочення жовчного міхура, спорожнення шлунка [19]; це зумовлює відповідну клінічну симптоматику й може спричинити утворення біліарного сладжа. Jens-Peter Kühn et al. виявили негативну кореляцію між активністю ліпази та вмістом жиру в підшлунковій залозі, що, на думку авторів, пояснюється жировим заміщенням ацинарних клітин при віковій інволюції ПЗ [20]. У нашому дослідженні дані демонструють вірогідно нижчі рівні ліпази сироватки крові в дітей зі стеатозом порівняно з дітьми

з нормальною вагою, що неможливо пояснити віковою інволюцією ПЗ; зміни активності ліпази, ймовірно, є наслідком жирової інфільтрації ПЗ. Так, рівень ліпази сироватки крові негативно корелював із наявністю абдомінального ожиріння, ступенем стеатозу ПЗ й індексами інсулінорезистентності.

Трипсин є специфічним маркером, що характеризує функціональну місткість екзокринного відділу ПЗ [21,22]. Не виявили вірогідних відмінностей рівнів трипсину у групах дослідження, однак встановили наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнями ліпази, трипсину сироватки крові. Визначили зв'язок між рівнем трипсину сироватки крові та рівнем глікованого гемоглобіну, що підкреслює спільність змін зовнішньо- і внутрішньосекреторної функції ПЗ у дітей зі стеатозом ПЗ.

Пацієнти, які страждають на ожиріння, за даними J. Teichmann et al. [23], характеризуються зниженням продукції фекальної еластази 1; виявили негативну кореляцію активності ФЕ з індексом маси тіла. Надлишок маси тіла, на думку низки авторів, супроводжується зниженням екзокринної функції підшлункової залози в дітей зі стеатозом ПЗ унаслідок негативного паракринного впливу адипоцитів на функціональний стан ацинарних клітин [24,25]. Karuna E. W. Vendrik et al. не виявили зв'язок між вмістом жиру в підшлунковій залозі та рівнем ФЕ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [26]. Рівень ФЕ в пацієнтів зі стеатозом ПЗ у нашому дослідженні був вірогідно нижчим порівняно з аналогічним показником дітей із нормальною вагою, що відповідає даним E. I. Aleshina et al. [27]; рівень ФЕ негативно корелював зі ступенем стеатозу ПЗ і жорсткістю ПЗ.

У роботі W. Rathmann et al. показали зворотну кореляцію між рівнем ФЕ та рівнем глікованого гемоглобіну в пацієнтів без діабету. Автори припускають, що

екзокринна дисфункція підшлункової залози в пацієнтів із ризиком цукрового діабету 2 типу може бути раннім порушенням, що розвивається паралельно з ендокриною дисфункцією [28]. У нашому дослідженні діти зі стеатозом ПЗ характеризувалися проявами інсулінорезистентності при нормальних показниках глікованого гемоглобіну та функції β-клітин. Рівень ФЕ негативно корелював з індексом інсулінорезистентності HOMA-2 в субгорті дітей без ожиріння. Відзначимо, що ліпотоксичний ефект, як-от порушення функції β-клітин, може супроводжуватися пізньою клінічною маніфестацією. Пошкодження β-клітин підшлункової залози може тривати понад 10 років (від дебюту дисфункції β-клітин до часу встановлення діагнозу цукровий діабет 2 типу) та мати латентний перебіг [15]. Екзокринна дисфункція підшлункової залози при стеатозі ПЗ супроводжується порушенням розщеплення білків і жиру, порушенням засвоєння жиророзчинних вітамінів, зокрема вітаміну Д, що спричиняє підтвержене на експериментальних тваринних моделях прогресування інсулінорезистентності та стеатогепатиту [22,29].

Отже, показано формування несприятливого метаболічного профілю в пацієнтів зі стеатозом ПЗ, головним чином, у вигляді ознак інсулінорезистентності, асоційованих з порушенням екзокриної функції ПЗ, як-от зниження активності фекальної еластази-1 і ліпази сироватки крові, тенденцією до зниження рівня амілази сироватки крові порівняно з дітьми з нормальною вагою. Аналіз даних копрологічного дослідження підтвердив низьку інформативність цього дослідження для діагностики зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Фекальні еластаза-1, ліпаза сироватки крові й індекси інсулінорезистентності (HOMA1-IR і HOMA2-IR) є чутливими маркерами ендо- та екзокриної дисфункції ПЗ. Своєчасна діагностика та корекція порушень зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ необхідна для запобігання прогресуванню захворювання.

Висновки

1. Неалкогольна жирова хвороба ПЗ супроводжується розвитком комбінованої екзокриної й ендокриної дисфункції підшлункової залози, що виявляється формуванням інсулінорезистентності, асоційованої зі зниженням активності панкреатичних ферментів.

2. Характерними ранніми ознаками порушення екзокриної функції ПЗ при стеатозі ПЗ є зниження активності ліпази сироватки крові та фекальної еластази.

3. Наростання ступеня жирової інфільтрації ПЗ при стеатозі ПЗ асоціюється з прогресуванням зовнішньосекреторної недостатності, маркером якої є зниження рівня фекальної еластази.

4. Метою терапевтичного втручання для запобігання прогресуванню захворювання при стеатозі ПЗ є раннє виявлення та своєчасна корекція порушень зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції.

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленні уявлень про патогенетичні механізми порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ в дітей зі стеатозом, розробці підходів до корекції функціонального стану ПЗ у дітей з ожирінням та надмірною вагою, здійсненні динамічного спостереження за станом

зовнішньосекреторної функції ПЗ на тлі терапевтичних заходів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, заслужений лікар України, м. Дніпро.

Лук'яненко О. Ю., науковий співробітник, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Гравіровська Н. Г., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Кленіна І. А., канд. біол. наук, зав. науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, заслуженный врач Украины, г. Днепро.

Лукьяненко О. Ю., научный сотрудник, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Завгородняя Н. Ю., канд. мед. наук, зав. отделом детской гастроэнтерологии, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Татарчук О. М., канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского сектора, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Гравировская Н. Г., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела научно-организационной, методической работы и информационных технологий, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Кленина И. А., канд. биол. наук, зав. научно-исследовательским сектором, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Lukianenko O. Yu., MD, Researcher, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Zavhorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Pediatric Gastroenterology Department, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro.

Hravirovska N. H., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific and Organizational, Methodological Work and Information Technologies, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro.

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Надійшла до редакції / Received: 04.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / R.G. Singh, H.D. Yoon, L.M. Wu, et al. // *Metabolism-Clinical and Experimental*. – 2017. – Vol. 69. – P. 1–13.
- [2] Khatua B. Obesity and pancreatitis / B. Khatua, B. El-Kurdi, V.P. Singh // *Current opinion in gastroenterology*. – 2017. – Т. 33. – Issue 5. – P. 374–382.
- [3] Tajima Y. Preoperative imaging evaluation of pancreatic pathologies for the objective prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / Y. Tajima, Y. Kawabata, N. Hirahara // *Surgery today*. – 2018. – Vol. 48. – Issue 2. – P. 140–150.
- [4] The clinical implications of fatty pancreas: a concise review / T. Khoury, A.W. Asombang, T.M. Berzin, et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2017. – Vol. 62. – Issue 10. – P. 2658–2667.
- [5] Guglielmi V. Type 2 diabetes: does pancreatic fat really matter? / V. Guglielmi, P. Sbraccia // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2017. – Vol. 34. – Issue 2. – e2955.
- [6] Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, M. Di Martino, C. Anania, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – Issue 15. – P. 4688–4695.
- [7] Pancreatic Fat Is Associated With Metabolic Syndrome and Visceral Fat but Not Beta-Cell Function or Body Mass Index in Pediatric Obesity / J. Staaf, V. Labmayr, K. Paulmichl, et al. // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46. – Issue 3. – P. 358–365.
- [8] ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children / C.J. Taylor, K. Chen, K. Horvath, et al. // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2015. – Vol. 61(1). – P. 144–153.
- [9] World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Retrieved from : http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
- [10] Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J.R. Fernández, D.T. Redden, A. Pietrobelli, et al. // *J. Pediatr*. – 2004. – Vol. 145. – Issue 4. – P. 439–44.
- [11] Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J.S. Lee, S.H. Kim, D.W. Jun, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15. – Issue 15. – P. 1869–1875.
- [12] Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск, 2002. – Т. 2. – 463 с.
- [13] Горячковський О.М. Клінічна біохімія. Довідковий посібник / О.М. Горячковський. – вид. 2-е, вип. і доп. – Одеса : Астропринт, 1998. – 608 с.
- [14] Saisho Y. Pancreas volume and fat deposition in diabetes and normal physiology: consideration of the interplay between endocrine and exocrine pancreas / Y. Saisho // *The review of diabetic studies*. – 2016. – Vol. 13. – Issue 2–3. – P. 132.
- [15] Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes / Y. Saisho, A. Butler, J. Meier, et al. // *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*. – 2007. – Vol. 20. – Issue 8. – P. 933–942.
- [16] Independent association between low serum amylase and non-alcoholic fatty liver disease in asymptomatic adults: a cross-sectional observational study / K. Nakajima, H. Oshida, T. Muneyuki, et al. // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3. – Issue 1. – e002235.
- [17] Nakajima K. Low serum amylase and obesity, diabetes and metabolic syndrome: A novel interpretation / K. Nakajima // *World Journal of Diabetes*. – 2016. – Vol. 7. – Issue 6. – P. 112–121.
- [18] Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee / M. Abu-El-Hajja, S. Kumar, J.A. Quiros, et al. // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2018. – Vol. 66. – Issue 1. – P. 159–176.
- [19] PPAR γ regulates exocrine pancreas lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) / H. Danino, R. Peri-Naor, C. Fogel, et al. // Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2016. – Vol. 1861. – Issue 12. – P. 1921–1928.
- [20] Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance / J.P. Kühn, F. Berthold, J. Mayerle, et al. // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276. – Issue 1. – P. 129–136.
- [21] Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones / S.H. Bharmal, S.A. Pendharkar, R.G. Singh, et al. // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17. – Issue 6. – P. 876–883.
- [22] Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology / A. Carroccio, F. Verghi, B. Santini, et al. // *Dig Dis Sci*. – 2001. – Vol. 46. – Issue 6. – P. 1335–42.
- [23] Teichmann J. Prevalence of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Women with Obesity Syndrome: Assessment by Pancreatic Fecal Elastase 1 / J. Teichmann, J.F. Riemann, U. Lange // *ISRN Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 951686.
- [24] Стеатоз поджелудочной железы. Подходы к терапии / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, К.В. Матюшенко // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2012. – № 2–3. – С. 6–9.
- [25] Самсонова Н.Г. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме / Н.Г. Самсонова, Л.А. Звенигородская // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2012. – № 11. – С. 96–100.
- [26] Pancreatic Steatosis Is Not Associated With Exocrine Pancreatic Function in Overweight Type 2 Diabetes Patients / K.E. Vendrik, L. Tonnejck, M.H. Muskiet, et al. // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46. – Issue 9. – e75-e76.
- [27] Hepatic steatosis and fatty pancreas—2 targets of metabolic syndrome in children / E.I. Aleshina, V.P. Novikova, V.A. Gur'eva, et al. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & clinical gastroenterology*. – 2014. – Т. 8. – С. 16–20.
- [28] Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes / W. Rathmann, B. Haastert, J. Oscarsson, et al. // *Pancreatology*. – 2015. – Vol. 15. – Issue 6. – P. 620–625.
- [29] Vitamin D deficiency promotes nonalcoholic steatohepatitis through impaired enterohepatic circulation in animal model / M. Kong, L. Zhu, L. Bai, et al. // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2014. – Vol. 307. – Issue 9. – P. G883–G893.

References

- [1] Singh, R. G., Yoon, H. D., Wu, L. M., Lu, J., Plank, L. D., & Petrov, M. S. (2017). Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 69, 1–13. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.012.
- [2] Khatua, B., El-Kurdi, B., & Singh, V. P. (2017). Obesity and pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*, 33(5), 374–382. doi: 10.1097/MOG.0000000000000386.
- [3] Tajima, Y., Kawabata, Y., & Hirahara, N. (2017). Preoperative imaging evaluation of pancreatic pathologies for the objective prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery today*, 48(2), 140–150. doi: 10.1007/s00595-017-1529-3.
- [4] Khoury, T., Asombang, A. W., Berzin, T. M., Cohen, J., Pleskow, D. K., & Mizrahi, M. (2017). The clinical implications of fatty pancreas: a concise review. *Digestive diseases and sciences*, 62(10), 2658–2667. doi: 10.1007/s10620-017-4700-1.
- [5] Guglielmi, V., & Sbraccia, P. (2017). Type 2 diabetes: Does pancreatic fat really matter? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(2), e2955. doi: 10.1002/dmrr.2955.
- [6] Pacifico, L., Di Martino, M., Anania, C., Andreoli, G. M., Bezzi, M., Catalano, C., & Chiesa, C. (2015). Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(15), 4688. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4688.
- [7] Staaf, J., Labmayr, V., Paulmichl, K., Manell, H., Cen, J., Ciba, I., et al. (2017). Pancreatic fat is associated with metabolic syndrome and visceral fat but not beta-cell function or body mass index in pediatric obesity. *Pancreas*, 46(3), 358. doi: 10.1097/MPA.0000000000000771.
- [8] Taylor, C. J., Chen, K., Horvath, K., Hughes, D., Lowe, M. E., Mehta, D., et al. (2015). ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 61(1), 144–153. doi: 10.1097/MPG.0000000000000830.
- [9] (2007) World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Retrieved from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
- [10] Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J. Pediatr*, 145(4), 439–44. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044.
- [11] Lee, J. S., Kim, S. H., Jun, D. W., Han, J. H., Jang, E. C., Park, J. Y., et al. (2009). Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 15(15), 1869–1875. doi: 10.3748/wjg.15.1869.
- [12] Kamyshnikov, V. S. (2002). *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoj laboratornoj diagnostike [Reference book on clinical and biochemical laboratory diagnostics]*. (Vol. 2). Minsk. [in Russian].
- [13] Goriachkovskiy, O. M. (1998) *Klinichna biokhimiya. Dovidkoviy posibnyk [Clinical Biochemistry: Reference Guide]*. Odessa: Astroprynt. [in Ukrainian].
- [14] Saisho, Y. (2016). Pancreas volume and fat deposition in diabetes and normal physiology: consideration of the interplay between endocrine

- and exocrine pancreas. *The review of diabetic studies*, 13(2–3), 132. doi: 10.1900/RDS.2016.13.132.
- [15] Saisho, Y., Butler, A. E., Meier, J. J., Monchamp, T., Allen-Auerbach, M., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2007). Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clinical anatomy*, 20(8), 933–942. doi: 10.1002/ca.20543.
- [16] Nakajima, K., Oshida, H., Muneyuki, T., Saito, M., Hori, Y., Fuchigami, H., et al. (2013). Independent association between low serum amylase and non-alcoholic fatty liver disease in asymptomatic adults: a cross-sectional observational study. *BMJ open*, 3(1), e002235. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002235.
- [17] Nakajima, K. (2016). Low serum amylase and obesity, diabetes and metabolic syndrome: A novel interpretation. *World journal of diabetes*, 7(6), 112. doi: 10.4239/wjd.v7.i6.112.
- [18] Abu-El-Haija, M., Kumar, S., Quiros, J. A., Balakrishnan, K., Barth, B., Bitton, S., et al. (2018). Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(1), 159–176. doi: 10.1097/MPG.0000000000001715.
- [19] Danino, H., Peri-Naor, R., Fogel, C., Ben-Harosh, Y., Kadir, R., Salem, H., & Birk, R. (2016). PPAR γ regulates exocrine pancreas lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(12), 1921–1928. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.010.
- [20] Kühn, J. P., Berthold, F., Mayerle, J., Völzke, H., Reeder, S. B., Rathmann, W., et al. (2015). Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: clinical relevance. *Radiology*, 276(1), 129–136. doi: 10.1148/radiol.15140446.
- [21] Bharmal, S. H., Pendharkar, S. A., Singh, R. G., Goodarzi, M. O., Pandol, S. J., & Petrov, M. S. (2017). Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatology*, 17(6), 876–883. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007.
- [22] Carroccio, A., Verghi, F., Santini, B., Lucidi, V., Iacono, G., Cavataio, F., et al. (2001). Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption. *Digestive diseases and sciences*, 46(6), 1335–1342. doi: 10.1023/A:1010687918252.
- [23] Teichmann, J., Riemann, J. F., & Lange, U. (2011). Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in women with obesity syndrome: assessment by pancreatic fecal elastase 1. *ISRN gastroenterology*, 2011, 951686. doi: 10.5402/2011/951686.
- [24] Grinevich, V. B., Sas, E. I., Kravchuk, Yu. A., & Matyushenko, K. V. (2012). Steatoz podzheludochnoj zhelezy. Podkhody k terapii [Pancreatic steatosis. Approaches to therapy]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2–3, 6–9. [in Russian].
- [25] Samsonova, N. G., & Zvenigorodskaya, L. A. (2012). Kliniko-funkcional'noe sostoyaniye podzheludochnoj zhelezy pri metabolicheskom sindrome [Clinical and functional state of pancreas in metabolic syndrome]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 11, 96–100 [in Russian].
- [26] Vendrik, K. E., Tonneijck, L., Muskiet, M. H., Kramer, M. H., Pouwels, P. J., Pieters-van den Bos, I. C., et al. (2017). Pancreatic Steatosis Is Not Associated With Exocrine Pancreatic Function in Overweight Type 2 Diabetes Patients. *Pancreas*, 46(9), e75–e76. doi: 10.1097/MPA.0000000000000893.
- [27] Aleshina, E. I., Novikova, V. P., Gur'eva, V. A., Burnysheva, I. A., & Usychenko, E. A. (2014). Hepatic steatosis and fatty pancreas—2 targets of metabolic syndrome in children. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*, 8, 16–20.
- [28] Rathmann, W., Haastert, B., Oscarsson, J., Berglind, N., & Wareham, N. J. (2015). Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes. *Pancreatology*, 15(6), 620–625. doi: 10.1016/j.pan.2015.09.014.
- [29] Kong, M., Zhu, L., Bai, L., Zhang, X., Chen, Y., Liu, S., et al. (2014). Vitamin D deficiency promotes nonalcoholic steatohepatitis through impaired enterohepatic circulation in animal model. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(9), G883–G893. doi: 10.1152/ajpgi.00427.2013.