

Možné klinické vztahy mezi exokrinní a endokrinní pankreatickou funkcí

David Solil^{1,2}, Petr Dítě^{1,2,4}, Marie Přecechtělová¹, Arnošt Martínek^{3,4}, Magda Uvírová⁵, Bohuslav Kianička⁶

¹Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Masarykova univerzita, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostravské univerzity, Ostrava

⁴Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

⁵UCB-CGB Laboratoř Ostrava

⁶II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Slinivka břišní je životně důležitý orgán plnící jak exokrinní, tak endokrinní funkci. Exokrinní část je zodpovědná za produkci trávicích enzymů, které se uvolňují do duodena, zatímco endokrinní část zahrnuje ostrůvky Langerhansových buněk, které produkují hormony, jako je inzulin, glukagon a somatostatin. Ačkoli jsou tyto dvě části funkčně odlišné, existuje mezi nimi neustálá vzájemná interakce. Narušení této dráhy může vést k onemocněním. Nádory či záněty slinivky, traumata a chirurgické zákroky mohou vést k sekundárnímu diabetu. Pokud inzult zároveň poškodí aciny i ostrůvky pankreatu, dojde k rozvoji exokrinní i endokrinní insuficience. U pacientů s diabetem je pankreatická exokrinní insuficience velmi častá, přesto je málo známo o souvislostech vzniku mezi nimi. Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout čtenáři přehled o fyziologii pankreatu, shrnout patofyziologii a diagnostiku pankreatické exokrinní nedostatečnosti a zaměřit se na možné vztahy mezi exokrinní pankreatickou insuficiencí a diabetem.

Klíčová slova: diabetes mellitus, fyziologie pankreatu, interakce, chronická pankreatitida, pankreatická endokrinní insuficience, pankreatická exokrinní insuficience.

Possible clinical interactions between the exocrine and endocrine pancreas functions

Pancreas is a vital organ fulfilling both exocrine and endocrine functions. The exocrine part is responsible for the production of digestive enzymes that are released into duodenum, while the endocrine part includes islets of Langerhans cells that produce hormones such as insulin, glucagon and somatostatin. Although these two parts are functionally distinct, there is a constant interaction between them. Disruption of this pathway can lead to a development of various diseases. Tumors or inflammation of the pancreas, trauma and surgery can lead to a secondary diabetes. If the insult simultaneously damages the acini and pancreatic islets, both exocrine and endocrine insufficiency will develop. Pancreatic exocrine insufficiency is very common in patients with diabetes, yet little is known about the association between these two units. The aim of this review article is to provide an overview of a pancreatic physiology, to summarize the pathophysiology and diagnostics of pancreatic exocrine insufficiency, and to focus on a possible relationships between exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, pancreas physiology, interactions, chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatic endocrine insufficiency.

Úvod

Pankreas je jedním z klíčových orgánů trávicího systému a metabolismu. Má zásadní podíl v procesu trávení a regulaci hladiny sérové glukózy, resp. splachnické sekrece (1). Anatomické poměry vývodného systému pankreatu byly popsány již v roce 1642 Johanem Wirsungem, následovány nálezy Abrahama Vatera a Giovaniho Santoriniho, to vše kolem roku 1700. Až v 19. století bylo blíže popsáno fungování pankreatu řadou vědců. Claude Bernard v roce 1850 vyslovil hypotézu o roli slinivky v procesu trávení a až v roce 1890 Paul Langerhans identifikoval Langerhansovy ostrůvky a vyslovil hypotézu o úloze pankreatu při diabetu (DM) (2). Pankreas má dvě hlavní funkce zahrnující jak exokrinní sekreci trávicích enzymů, tak endokrinní sekreci hormonů. Tato dualita je zásadní pro udržení homeostázy organismu. Interakce probíhá prostřednictvím různých mechanismů, jako jsou parakrinní signály, hormonální regulace a nervová kontrola. Například inzulin ovlivňuje činnost exokrinního pankreatu tím, že moduluje sekreci trávicích enzymů, zatímco trávicí enzymy a jejich prekursorzy mohou mít vliv na endokrinní funkci. Studium těchto interakcí hraje ve výzkumu pankreatu stále významnou roli, neboť může pomoci pochopit mechanismy vzniku řady patologických procesů a vzniku onemocnění.

Fyziologie a crosstalk mezi endo a exokrinním pankreatem

Pankreas je orgán, který zodpovídá za produkci a sekreci trávicích enzymů, jako je pankreatická amyláza, nukleázy, lipáza a proteázy, tj. trypsinogen nebo trypsin, produkovaných v neaktivní formě jako zymogenní granula. Liberalizaci těchto působků z acinárních buněk pankreatu indukují enterohormony cholecystokinin a sekretin (3, 4). Pankreatická sekrece je spuštěna mechanismem tzv. cefalické a gastrické fáze trávení (5). Zatímco časná fáze trávení je vázána na fázi luminální, později nastupující fáze pankreatické sekrece je vázána na liberalizaci enterohormonu cholecystokininu a neuroendokrinních hormonů. Sekrece cholecystokininu je indukována kontaktem mukózy tenkého střeva s intraluminální přítomností mastných kyselin, aminokyselin a kyselého žaludečního chymu. Cholecystokinin aktivuje nervus vagus, který vede k degranulaci zymogenních granul acinárních buněk prostřednictvím cholinergní stimulace (6). Významnou roli v procesu trávení má existence vagálního enteropankreatického reflexu. Ten aktivuje postganglionické neurony, hrající významnou roli jako spouštěcí faktor acinární pankreatické sekrece (7).

Kromě exokrinní sekrece má pankreas významnou roli také v endogenní produkci řady látek podílejících se na homeostáze krevního cukru. Endokrinní pankreas obsahuje pět typů buněk (alfa, beta, delta, gama a epsilon). Přibližně 75 % z těchto buněk tvoří beta buňky, zodpovídající za produkci inzulinu a amylinu (8). Glukagon produkují buňky alfa, somatostatin buňky delta, p-polypeptid je produkován gama buňkami. Ghrelin, hormon hladu, je secernován epsilon buňkami. Inzulin a glukagon mají zásadní efekt na homeostázu glukózy. Inzulin vede ke konverzi krevní glukózy na mastné kyseliny, procesem označeným jako lipogeneze. Glukagon, antagonist a inzulinu, zvyšuje glykemii štěpením zásobního glykogenu zpět na glukózu, přitom sympatický nervový systém je stimulatorem jeho liberalizace. Dnešní medicína se

při celosvětové pandemii obezity soustředí na porozumění vztahů mezi endokrinními a exokrinními funkcemi pankreatu a jejich vlivu na nemoci, jako je diabetes mellitus nebo exokrinní pankreatická insuficience (EPI).

Exokrinní tkáň pankreatu zahrnuje acinární buňky a duktální systém. Vylučuje trávicí enzymy s bikarbonáty a jsou ovlivněny různými hormony, uvolněnými endokrinním pankreatem. Inzulin působí jako trofický faktor na acinární epitel, stimulující jak syntézu, tak sekreci amylázy. Efekt pankreatického polypeptidu, ghreluinu a somatostatinu na pankreatickou sekreci jsou prostudovány méně, ale zdá se, že mohou být činiteli s opačným efektem (9, 10). Účinek glukagonu na acinární buňky do značné míry závisí na délce trvání a fázi trávení. Glukagon má stimulační pankreatický efekt během období sytosti, ale inhibiční efekt v období lačnění. U diabetiků s inzulinovou deficiencí, kde je hladina glukagonu chronicky zvýšena, dochází následně k acinární atrofii (8).

Dalším možným místem mechanismu, kde dochází k interakci mezi exokrinní a endokrinní částí pankreatu, jsou dle experimentálních modelů Langerhansovy ostrůvky, které jsou rozptýleny v celém pankreatu. Anatomicky se krevní tok a toxické látky nejprve dostanou k ostrůvkům, a teprve potom k exokrinní části slinivky břišní. Předpokládá se proto, že by ostrůvky mohly regulovat expozici exokrinních buněk vůči negativním metabolickým a stresovým faktorům, které se pak podílejí na vzniku chronické inflamace nebo vzniku nádorového bujení (11, 12).

Regulace funkcí endokrinního pankreatu je ovlivňována parakrinní stimulací z trávicího traktu. Trávení potravy vede k sekreci řady peptidů, včetně inkretinových hormonů, jako je glucose-dependent polypeptid (GIP) a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (13). Oba hormony jsou uvolňovány ze sliznice tenkého střeva a stimulují funkci pankreatických beta-buněk. GLP-1 je secernován bifázicky, kdy po stravě bohaté na sacharidy, tuky a aminokyseliny dochází za 10–15 min k první sekreční fázi. Druhá sekreční fáze nastává zhruba o 30–60 minut později. GLP-1 podporuje uvolnění inzulinu v reakci na zvýšenou glykemii tím, že stimuluje beta buňky, kromě toho dochází ke stimulaci a sekreci glukagonu a somatostatinu (14). GLP-1 indukuje proliferaci acinárních buněk, což vede ke zvýšené sekreci pankreatických enzymů amylázy a lipázy (15). GLP-1 hraje roli v regulaci chuti k jídlu a pocitu sytosti, a proto je jeho aktivace spojena s úbytkem hmotnosti (16). Studie Knopa a kol. popisuje přímý vliv substituční pankreatické terapie na příjem živin, které následně ovlivňují sekreci inkretinů (GIP, GLP-1) (17).

Exokrinní pankreatická insuficience

Exokrinní pankreatická insuficience (EPI) je výsledný stav v důsledku poškození exokrinní struktury žlázy charakterizovaný poklesem sekrece trávicích enzymů, což vede k narušení trávení (maldigesti) a následným nutričním deficitům. Nedostatečná zevní pankreatická sekrece je příznakem řady onemocnění slinivky břišní (Tab. 1).

Jedna z nejčastějších příčin EPI je pokročilá forma chronické pankreatitidy (vč. jejího podtypu – autoimunitní IgG4 pankreatitidy), dále obstrukce hlavního pankreatického vývodu (pankreatickou litiázou, ale i maligním procesem v oblasti Vaterovy papily), stavy kdy dochází k inaktivaci labilních trávicích enzymů při výrazném snížení pH (např. u Zollinger-Elisonova syndromu), nebo anomálie pankreatického vývodu (např. pancreas divisum) (18, 19, 20). Kromě primárních pankrea-

Tab. 1. Příčiny pankreatické exokrinní insuficience

Redukce/ztráta parenchymu
■ Resekční výkony ■ Těžká chronická pankreatitida ■ Cystická fibróza ■ Pankreatický karcinom
Inhibice/inaktivace pankreatické sekrece
■ Obstrukce hlavního pankreatického vývodu (karcinom, lithiáza) ■ Celiakie, IBD, DM, Zollinger-Elisonův syndrom ■ Postprandiální asynchronie (syndrom krátkého střeva)

Tab. 2. Klinické příznaky exokrinní pankreatické insuficience

Klinické příznaky exokrinní pankreatické insuficience
■ Trávící symptomy: steatorea, průjemy, nadýmání, flatulence ■ Nutriční deficit: úbytek hmotnosti, sarkopenie ■ Deficit vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E, K) a stopových prvků (Zn, Se) ■ Metabolické poruchy – kostní změny – osteoporóza

tických příčin je třeba zmínit také extrapankreatické faktory jako jsou resekční chirurgické výkony na pankreatu a jeho vývodném systému, autoimunitní systémové nemoci (Sjögrenův syndrom, idiopatické střevní záněty) a některé infekce (HIV) (21, 22, 23, 24, 25). Významným rizikovým faktorem indukce zevní pankreatické nedostatečnosti je kouření s prevalencí až 20 % EPI (26).

Exokrinní pankreatická insuficience a diabetes mellitus

Jedním z nejčastějších extrapankreatických stavů spojených s exokrinní pankreatickou nedostatečností je přítomnost obou typů diabetu (20). Přítomnost pankreatického onemocnění, především chronické pankreatitidy, je spojena s rozvojem diabetu typu 3c, označovaného jako pankreatogenní diabetes. Tato forma diabetu je charakterizována společným poškozením exokrinního a endokrinního pankreatického systému (27). Rodríguez-Calvo a kol. vyšetřili vzorky pankreatu u nemocných s DM 1. a 2. typu a osob bez onemocnění diabetu, avšak s pozitivitou protilátek proti pankreatickým ostrůvkům (28). Nalezli významnou rozdílnost přítomnosti CD8+ infiltrátů mezi kontrolní skupinou zdravých jedinců a skupinou diabetiků. Skupina osob bez diabetu s pozitivními protilátkami měla významnou přítomnost buněk s pozitivitou CD4 a CD11c, což může svědčit o roli této buněčné populace v časných stádiích onemocnění. Typickými znaky, které souvisí s časným začátkem diabetu, je snížení inzulinové kapacity spolu s prolongací trvání diabetu. Společně s neurologickými a vaskulárními konsekvencemi jsou typické zejména pro DM 1. typu a vedou ke vzniku exokrinní pankreatické nedostatečnosti (29). Pankreatická exokrinní nedostatečnost se projevuje průjemy, nadýmáním, přeléváním obsahu střev, náhle vzniklou břišní bolestí a ztrátou tělesné váhy (30). U pacientů s diabetem mellitus je EPI diagnostikována často, což naznačuje úzké propojení mezi těmito dvěma systémy. DM 1. typu ale pouze sám jako takový není příčinou EPI a je nutná přítomnost dalších indukujících faktorů. Standardní metodou hodnocení exokrinní pankreatické funkce je stanovení fekální elastázy. Její snížení u pacientů s DM 1. typu je popisováno až u třetiny z nich (34 %) (31, 32, 33). Prevalence významné exokrinní pankreatické nedostatečnosti u DM 2. typu je nižší, je udávána v 20 % (31). Dle studie Lindkvista a kol. je u diabetiků 2. typu prevalence těžké formy exokrinní

nedostatečnosti 5,2 %, středně těžká forma byla identifikována v 4,9 % (22). Prospektivní studie Hardta a kol. taktéž nalezla z celkového počtu 1 231 diabetiků 2. typu EPI u 1/3 z nich (34). Zajímavý je přitom nález, že neexistuje významnější asociace mezi vznikem EPI a trváním onemocnění a léčbou inzulinem. Lze tedy předpokládat i další faktory vedoucí ke vzniku exokrinní pankreatické nedostatečnosti.

Předpokládá se také souvislost karcinomu pankreatu a pacientů s diabetem mellitus. Výsledky metaanalýz ukazují, že riziko vzniku karcinomu pankreatu je u diabetiků přibližně dvojnásobné (35, 36). Výskyt karcinomu souvisí s délkou trvání diabetu. U pacientů s dlouhodobě diagnostikovaným diabetem 2. typu je diabetes považován za rizikový faktor (mitogenní účinek inzulinu a IGF-1), který může přispět k rozvoji nádoru. Na druhou stranu pokud se diabetes objeví náhle a trvá krátkou dobu (obvykle do dvou let od zjištění poruchy metabolismu glukózy), může být prvním příznakem probíhajícího maligního procesu (byla popsána zvýšená exprese adrenomedullinu u pacientů s karcinomem slinivky způsobující inzulinovou rezistenci u β buněk) (37). Výzkumy naznačují, že diabetes jako příznak karcinomu pankreatu lze pozorovat až u přibližně poloviny pacientů. Vzhledem k tomu, že zatím nemáme spolehlivé markery včasné diagnostiky karcinomu pankreatu, by nás měly tyto změny v hladinách glykemie navést k dalšímu došetření pacienta (EUS, MR pankreatu), zejména pokud se diabetes objeví nečekaně u osob bez předchozí rodinné anamnézy či jiných rizikových faktorů.

Diagnostika exokrinní pankreatické insuficience

V praxi nejpoužívanější metoda k diagnostice EPI je stanovení fekální elastázy s korelací s klinickými symptomy (Tab. 2). Test je jednoduchý, dostupný, ale méně citlivý u časných nebo lehkých forem onemocnění. Elastáza pod 200 $\mu\text{g/g}$ stolice značí pankreatickou insuficienci, pod 100 μg těžkou insuficienci. (1) Mezi další testy patří měření pankreatických enzymů po stimulaci sekretinem, stanovení koeficientu tukové absorpce (hodnotí se poměr mezi přijatým a vyloučeným tukem během sběru stolice), dechové testy s mixovanými triglyceridy. Tyto testy pro svou složitost a nákladnost nejsou příliš v běžné praxi rozšířené. Obecně platí, že senzitivita většiny testů je nízká u lehkých forem onemocnění, což omezuje možnost zlepšení časné (obtížné) diagnostiky kauzální příčiny onemocnění (chronická pankreatitida). Zobrazovací metody na pankreas nemohou diagnostikovat EPI, ale mohou pomoci identifikovat primární onemocnění pankreatu vedoucí k insuficienci.

EPI a koincidence s dalšími onemocněními

Řada studií popisuje, že incidence těžké exokrinní pankreatické nedostatečnosti (fekální elastáza < 100) u diabetu se pohybuje v rozmezí 12–21 %. Právě tyto těžké formy EPI jsou spojeny s významnou poruchou trávení tuků a vstřebáváním především liposolubilních vitaminů. Přitom platí, že nedostatečná sekrece pankreatických trávicích enzymů je vždy spojena se symptomy exokrinní pankreatické nedostatečnosti, např. steatoreou (31–33). Významný je pokles sérových hladin vitaminů A, E, D, K (38). V této souvislosti je prokázán u nemocných s chronickou pankreatitidou a současnou EPI častější výskyt osteoporózy a osteopenie. Řada studií přitom jasně prokázala nízkou hladinu vitaminu D u nemocných s chronickou pankreatitidou (38, 39). Pravidelné kontroly

pomocí denzitometrie jsou proto nutnou součástí depistáže pacientů s EPI. Exokrinní pankreatická nedostatečnost je stavem, který lze označit jako závažný zdravotní problém. Studie Ma a kol. popisuje spojitost EPI u kriticky nemocných pacientů na JIP s jejich horším průběhem onemocnění způsobeným malnutricí a v konečném výsledku jejich vyšší riziko mortality (40).

Terapie exokrinní pankreatické insuficience

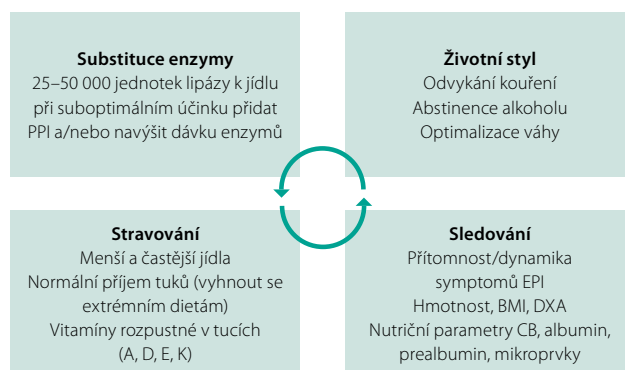
Péče o pacienty s EPI vyžaduje komplexní přístup (Obr. 1). Při potvrzení EPI je indikována pankreatická suplementace. Produkty s pankreatinem se získávají z vepřových tkání. Nejeefektivnější stran vstřebávání jsou kapsle s obsahem mikročastic (cca 1,2 mm velké) tzv. enteric-coated s postupnou řízenou formou uvolnění enzymů v duodenu. Obsah trávicích enzymů (amylázy, lipázy a proteáz) v 1 kapsli je udáván v jednotkách (U). Zahajovací substituční dávka enzymů je čistě empirická. Podává se s každým jídlem. K hlavnímu jídlům 50 000 j. lipázy, při ostatních menších jídlech poloviční dávku (41). Enzymy je nutné užívat souběžně s jídlem nebo ihned po něm. Tobolky se mají polykat celé, nerozdrcené, s dostatečným množstvím tekutiny. V případě potíží s polykáním lze tobolky opatrně otevřít a zamíchat do jídla či nápoje s kyselým pH < 5,5 (jogurt, pomerančová šťáva). Naopak enterosolventní tobolky se nedoporučují drtit a míchat s vodou, mlékem či horkým jídlem. To vše může narušit ochranný enterosolventní obal a způsobit předčasné uvolnění enzymů a jejich neúčinnost. Vedle substituce enzymů napomáhá trávení dietní režimové opatření. Lépe tolerovaný je častější příjem menších objemů porcí. Naopak diety s velmi nízkým obsahem tuků se nedoporučují pro riziko rozvoje malnutrice a s ní spojených komplikací. Naši úspěšnost léčby EPI bychom měli v čase opakovaně vyhodnocovat na základě zlepšení klinických obtíží (váhový nárůst – BMI, redukce GIT symptomů, změna kostní denzity, celkové zlepšení kvality života).

Závěr

Endokrinní funkce slinivky břišní má úzkou vazbu na funkci exokrinní. U významné části pacientů s diabetem (asi 50 % u DM 1. typu a 30 % s DM 2. typu) je přítomna exokrinní pankreatická insuficience. Tento stav je častější u osob s delším trváním pankreatického onemocnění a u pacientů s nedostatečnou kontrolou hodnot krevního cukru. Autoimunitní procesy a chronický zánět mohou přispívat k narušení exokrinní sekrece, což vede k maldigesci a dalším metabolickým problémům. Obecně je přítomnost EPI spojována s vyšším rizikem vzniku celé řady dalších závažných onemocnění, jako je osteoporóza (s rizikem kostních zlomenin), snížení koagulačních faktorů, změny metabolismu bílkovin. Správná časná diagnóza a léčba EPI, zahrnující suplementaci enzymů a dietní opatření, mohou výrazně zlepšit kvalitu života pacientů a snížit riziko komplikací.

Zda suplementace pankreatickými enzymy ovlivní kromě procesu trávení také regulaci krevního cukru či průběh dalších onemocnění, není t.č. zcela jasné, a proto vyžaduje provedení dalších prospektivních studií.

Obr. 1. Péče o pacienty s EPI převzato (22)



Take home message – 7 praktických rad stran EPI

- Podezření na EPI zejména u pacientů s dg.**
 - chronická pankreatitida, opakující se akutní pankreatitidy, rakovina pankreatu, resekční výkony, cystická fibróza, diabetes mellitus
- Klinické příznaky EPI zahrnují**
 - steatoreu (s průměm či bez něj)
 - úbytek hmotnosti, nadýmání, meteorismus
 - nedostatek vitaminů (A, D, E, K)
- Diagnostika pomocí testu fekální elastázy**
 - pomocí odběru stolice – pro jednoduchost a dostupnost nejpo-užívanějším testem
 - test lze provést i při substituční léčbě enzymy
 - hladiny pod 100 µg/g značí těžkou EPI (v korelaci s klin. symptomy)
- Diagnózu EPI nelze potvrdit pomocí zobrazovacích metod (CT, MRI, EUS)**
 - mohou nám ale pomoci identifikovat primární onemocnění pan-kreatu vedoucí k EPI
- Léčba EPI zahrnuje substituční terapii pankreatickými enzymy**
 - bez léčby hrozí komplikace spojené s malabsorpcí tuků a podvý-živou, což negativně ovlivňuje kvalitu života a výsledný otuome pacienta
- Nutné motivovat pacienta v režimových opatřeních**
 - nekouřit, nepít alkohol
 - pravidelná racionální strava, menší porce
 - vyhýbat se extrémně přísným beztukovým dietám, které vedou k malnutrici
- Pravidelné vyhodnocování úspěšnosti léčby**
 - zahrnuje zmírnění steatorey a dalších GIT symptomů, nárůst hmot-nosti a zlepšení hladin vitaminů, zlepšení kvality života

EPI – exokrinní pankreatická insuficience; PPI – inhibitory protonové pumpy; BMI – body mass index; DXA – denzitometrie

Porozumění interakcím mezi exokrinní a endokrinní funkcí pan-kreatu by mohlo napomoci k pochopení vzniku řady onemocnění (včetně onkologických), a tím napomoci k jejich časně diagnostice. Tyto snahy jsou zejména v případě obávaného karcinomu pankreatu velmi aktuální a potřebné.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Valente R, Coppola A, Scandavici, et al. Interactions between the exocrine and endocrine pancreas. *J Clin Med*. 2024;13:1179.
2. Cavaghan M. The pancreas – hermit of abdomen. *AORN J* 2002;75:1110-1114
3. Alexandre-Heymann L, Mallone R, Boitard C, et al. Structure and function of the exocrine pancreas in patients with type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019.
4. Mastracci TL, Aote M, Amundadottir LT, et al. Integrated physiology of exocrine and endocrinology compartments in Pancreatic disease. Workshop Proceedings. *Pancreas*. 2022;51:1061-1073.
5. Anagnostides A, Chadwick VS, Selden AC, et al. Sham feeding and pancreatic secretion. Evidence for direct vagal stimulation of enzyme output. *Gastroenterology*. 1984;87:109-114.
6. Keller J, Laver P. Human exocrine pancreatic response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 (Suppl 56):1-28.
7. Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion acinar cells of the pancreas. Role of extrapancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int*. 2009;33:1-9
8. Foster TP, Broggeman B, Campbell-Thompson M, et al. Exocrine pancreatic dysfunction in type-1 diabetes. *Endocr Pract*. 2020;26:1505-1513.
9. Morriset J. Negative control of human pancreatic secretion. Physiological mechanisms and factors. *Pancreas*. 2008;37:1-12.
10. Arosio M, Ronchi CL, Gebbia C, et al. Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and Pancreatic polypeptide levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:701-704.
11. Murakami T, Fujita T, Taguchi T, et al. The blood vascular bed of the human pancreas with special reference to the insulo-acinar portal system. Scanning electron microscopy of corrosion casts. *Arch Histol Cytol*. 1992;55:381-395.
12. Brennenmann KA, Ramiah SK, Rohde CM, et al. Mechanistic investigations of test-article induced pancreatic toxicity at the endocrine-exocrine interface in the rat. *Toxicol Pathol*. 2014;42:229-242.
13. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabol*. 2006;3:153-165.
14. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-2157.
15. Wewer Altbrechen NJ, Altbrechen R, Bremholm L, et al. Glucagon-like peptide 1 Receptor signaling in acinar cells causes growth-dependent release of pancreatic enzymes. *Cell Rep*. 2016;17:2845-2856.
16. Hassanzadeh-Rostami Z, Ghobadi S, Faghih S. Effect of whole grain intake on glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023;81:384-396.
17. Knop EK, Vilsboll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;292:E324-E33.
18. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency. Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:Suppl S2:12-16.
19. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *Nutrients*. 2017;9:183.
20. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis and management. *Clin Exp Gastroent*. 2019;12:129-139.
21. Vujasinovic M, Valente R, Maier P, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatol*. 2018;18:900-904.
22. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of exocrine Pancreatic insufficiency. *World J Gastroent*. 2013;19:7258-7266.
23. Uribarri Gonzales L, Nieto Garcia L, Martin-Suelro M, et al. Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery. *Surg Obese Relat Dis*. 2021;17:1766-1772.
24. Massironi S, Fanetti I, Viganò C, et al. Systematic review-pancreatic involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:1478-1491.
25. Hedstrom A, Steiner C, Valente C, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and Crohn's disease. *Minerva Gastroent Dietol*. 2020;66:17-22.
26. Raphael KL, Chawla S, Kim S, et al. Pancreatic insufficiency secondary to tobacco smoking. *Pancreas*. 2017;46:237-243.
27. Dominguez-Munoz JE, Drewes JM, Lindkvist M, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18:647-854.
28. Rodríguez-Calvo T, Ekwall O, Amirian N, et al. Increased autoimmune cell infiltration of the exocrine pancreas: A possible contribution to the pathogenesis of type-1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:3880-3890.
29. Canaway S, Phillips I, Betts P. Pancreatic exocrine insufficiency and type 1 diabetes mellitus. *Br J Nurs*. 2000;9:2030-2032.
30. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: Prevalence mechanisms, treatment. *Int J Endocrinol* 2015, 2015:595649.
31. Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2012;29:1047-1054.
32. Li K, Bian J, Xiao Y, et al. Changes in pancreatic senescence mediate pancreatic disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24:3513.
33. Laass MW, Henker J, Thamm K, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and its consequences on physical development and metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*. 2004;163:681-682.
34. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatol Off. J Int Assoc Pancreatol*. 2003;3:396-402.
35. Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928-1937.
36. Li D, Tang H, Hassan M, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011;22(2):189-197.
37. Aggarwal G, Ramachandran V, Javed N, et al. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in β cells and mice. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1510-1517
38. Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedstrom A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016;16:988-994
39. Precechtelova M, Dite P, Buckova D, et al. Vitamin D in blood serum in chronic pancreatitis. *Bratislava Med Journal*. 2024;125(8):508-512.
40. Ma L, Liu M, Liu Z, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in critically ill adult patients. *Panminerva Med*. 2016;58:78-85
41. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023 Nov;165(5):1292-1301.