

EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN PATIENTS AFTER MILD OR MODERATE COVID-19 DISEASE

I. Biriuchenko¹, O. Barabanchyk², V. Korendovych³, V. Bulda², N. Korendovych⁴

¹National Medical University, Department of Internal Medicine, Kyiv, Ukraine

²Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv

³Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council, Department of Gastroenterology, Zhytomyr, Ukraine

⁴Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council, Department of Internal Medicine, Zhytomyr, Ukraine

Abstract. Introduction. Due to the expression of receptors of the exocrine cells of pancreas that serve as the entry factors for the SARS-CoV-2 infection the question whether pancreas is involved in cases without clinical presentation arises. **Aim:** to assess exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease. **Materials and methods.** After the fulfilling the inclusion/exclusion criteria the patients were recruited into the study. Pancreatic exocrine insufficiency was assessed determining the level of faecal elastase 1 and using ¹³C-mixed triglyceride breath (¹³C-MTG) test. **Results.** After testing faecal elastase 1 in 68 patients, that were included into the study, the results in 27.9% corresponded to a moderate pancreatic exocrine insufficiency, in 8.8% — to a severe one. The second faecal elastase 1 test was done in one month after treatment with pancrelipase: in 7.3% cases faecal elastase 1 values corresponded to a mild to moderate pancreatic exocrine insufficiency, which was double checked using ¹³C-MTGT. In 4.4% of patients the levels of the percentage cumulative dose recovered of ¹³C excretion were decreased. **Conclusion.** Our results may indicate on the viral is let damage even in those who present with mild or no SARS-CoV-2 symptoms suggesting the risk of the development of long term post-COVID-19 pancreatic complications.

Keywords: pancreatic exocrine insufficiency, faecal elastase 1, COVID-19.



Екзокринна функція підшлункової залози в пацієнтів після легкого чи помірно важкого захворювання COVID-19

І.В. Бірюченко¹, О.В. Барабанчик², В.С. Корендович³, В.І. Бульда², Н.М. Корендович⁴

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра внутрішньої медицини, м. Київ, Україна

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, кафедра внутрішньої медицини, м. Київ, Україна

УДК: 616.37+616.98

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.40

© I. Biriuchenko, O. Barabanchyk,
V. Korendovych, V. Bulda,
N. Korendovych

³Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, гастроентерологічне відділення, м. Житомир, Україна

⁴Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, терапевтичне відділення, м. Житомир, Україна

Резюме. Вступ. Через експресію рецепторів екзокринних клітин підшлункової залози, які є факторами входу для інфекції SARS-CoV-2, виникає питання, чи вражається підшлункова залоза у випадках без клінічних проявів (або з помірними клінічними проявами) COVID-19. **Мета:** оцінити екзокринну функцію підшлункової залози в пацієнтів, які перенесли COVID-19 легкого або середнього ступеня тяжкості. **Матеріали та методи.** Пацієнти були включені в дослідження відповідно до критеріїв включення/виключення. Екзокринну недостатність підшлункової залози оцінювали, визначаючи рівень фекальної еластази 1 і використовуючи дихальний тест зі змішаними тригліцеридами ¹³C (¹³C ДТТ). **Результати.** Після дослідження фекальної еластази 1 у 68 пацієнтів, які були включені в дослідження, результати у 27,9% відповідали помірній зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, у 8,8% — вираженій. Другий тест на фекальну еластазу 1 проводили через місяць після лікування панкреліпазою: у 7,3% випадків значення фекальної еластази 1 відповідали легкій або помірній екзокринній недостатності підшлункової залози, що було перевірено за допомогою ¹³C ДТТ. У 4,4% пацієнтів були знижені рівні відсоткової кумулятивної дози, отриманої від екскреції ¹³C. **Висновок.** Наші результати можуть свідчити про пошкодження вірусних острівців навіть у тих, у кого є легкі або відсутні симптоми SARS-CoV-2, що свідчить про ризик розвитку довгострокових ускладнень підшлункової залози після COVID-19.

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, фекальна еластаза 1, COVID-19.

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a serious burden for the healthcare system in every country of the World. Unknown pathogenesis, diverse clinical picture and high mortality — all this forced a huge number of studies to be carried out in a fairly short period of time. Target receptors were identified, which made it clear, that COVID-19 is not only about respiratory system, but may affect the function of multiple organs, including gastro-intestinal tract, heart, kidneys and pancreas [1]. Due to the recent study [2] pancreatic exocrine cells express SARS-CoV-2 entry factors angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) that confirms the possibility of the exocrine part of the pancreas to be susceptible to SARS-CoV-2 infection. Although COVID-19 may present with acute pancreatic disorder in up to 32.5% cases [3], the question whether pancreas is involved in cases without clinical presentation is still not studied.

Our **aim** was to assess exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease without any signs of active pancreatic inflammation during (or before) SARS-CoV-2 infection.

Methods

Adult patients after SARS-CoV-2 infection (PCR-confirmed) who were referred for outpatient gastroenterological consultation by a family doctor in the period from December 2020 till December 2021 were included. The exclusion criteria were: 1) severe or critical COVID-19 disease that required intensive care unit hospitalization or oxygen support, 2) active pancreatic inflammation during SARS-CoV-2 infection, 3) previously diagnosed congenital or acquired pancreatic disorder, 4) other chronic conditions that could influence on the level of faecal elastase-1 (eg. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, small intestinal bacterial overgrowth, chronic kidney disease etc.), 5) other disorders that could explain GI symptoms.

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) was assessed using two methods: determining the level of faecal elastase-1 (FE1) and using ¹³C-mixed triglyceride breath test (¹³C-MTGT). For the FE1-test a sufficient amount of faeces (more than 5 g or ml if the sample is liquid) and only after an involuntary defecation, without any admixtures of blood, pus or drugs (iron, bismuth, suppositories, castor oil, etc.) were taken. FE1 was analysed by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA kit). The results of FE1 test were interpreted as following:

200-500 $\mu\text{g/g}$ — normal values; 100-200 $\mu\text{g/g}$ — mild to moderate insufficiency; <100 $\mu\text{g/g}$ — severe insufficiency.

For ^{13}C -MTGT test, 13 breath samples were analysed: the first, before the test breakfast (100 g of white bread with butter and a mixture of triglycerides labeled with the non-radioactive carbon isotope ^{13}C), and the following 12 samples within 6 hours. The percentage cumulative dose recovered (PCDR) of ^{13}C excretion at 360 min was calculated.

The data were analysed using parametric and non-parametric methods of evaluating the results through Statistica program (StatSoft Inc, USA).

Results

After fulfilling the exclusion criteria, 68 adult patients (18-46 years, average age 33.4 ± 2.8 years males — 31, 45.5%) were included into the analysis. In most cases patients had complaints of upper abdominal pain (50 patients, 73.5%), dyspeptic symptoms (46 patients, 67.6%), bloating (37 patients, 54.4%) and stool changes (24 patients, 35.2%) (type 5-6 due to Bristol scale) that occurred for the first time after COVID-19.

In 19 patients (27.9%) the FE1 levels corresponded to a moderate pancreatic insufficiency, and in 6 patients (8.8%) to a severe one. The second FE1 test was done in 25 patients (36.8%) in one month after the treatment with pancrelipase (the appropriate dose for each patient was calculated based on Cystic Fibrosis Foundation guidelines). Five patients (7.3%) out of 25 still had decreased FE1 values that corresponded to a mild (3 patients) and a moderate (2 patients) pancreatic insufficiency.

The PEI in those five patients was double checked using ^{13}C -MTGT. Three subjects (4.4%) out of five had lower PCDR than normal.

Discussion

PEI is considered to be the state of insufficient digestive capacity due to severe (more than 90%) loss of exocrine function of the pancreas [4]. The vast majority of publications that high light SARS-CoV-2-induced pancreatic involvement are related

to either acute pancreatitis or virus-associated β -cell destruction of pancreas that may lead to type II diabetes. Müller et al. [2] provide a profound study where ACE2 and TMPRSS2 expression patterns in human pancreatic endocrine and exocrine cell types were defined. Due to the study ACE2 and TMPRSS2 receptors expression varies across the population. Strong ACE2 expression was detected in endothelial cells, in a subpopulation of cytokeratin 19 — positive ductal cells, and in C-peptide positive β -cells. TMPRSS2 receptor expression was detected in the endocrine compartment of pancreas and in some ducts. The cells expressing glucagon (α -cells) and somatostatin (δ -cells) revealed a smaller amount of ACE2 or TMPRSS2.

Elevated levels of enzymes like lipase and amylase were reported in some publications about COVID-19 patients without clinical picture of pancreatitis [5]. On the other hand, the elevation of the above mentioned enzymes may be provoked by gastroenteritis (due to increased intestinal permeability as a response to intestinal inflammation) [6], which limits their use in PEI assessment. Pancreatic elastase-1 is a highly stable enzyme throughout the colon [7] thus providing feasibility in assessment of pancreatic function. Recent systematic review [8] has demonstrated that FE-1 may be considered as a potentially useful diagnostic tool, comparing to Secretin Stimulation Test as a gold standard.

Lately the new attitude towards estimation of PEI was proposed by a group of authors [9] from the US. The new classification is based on FE1 measurement together with a coefficient of fat absorption (the proportion of ingested fat that is absorbed) and serum fat-soluble vitamin levels. According to the authors, this will make it possible to differentiate patients with steatorrhea who require enzyme replacement therapy.

Conclusion

Our data possibly indicate on the viral islet damage even in those patients who present with mild or no respiratory-COVID-19 symptoms suggesting the risk of the development of long term post-COVID-19 pancreatic complications and deserve future studies.

References

1. Abdel-Moneim A. COVID-19-associated pancreatic dysfunction. *Hong Kong Med J.* 2021 Apr;27(2):157-159. doi: 10.12809/hkmj209056. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33843611.
2. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, Weil T, Koepke L, Bozzo CP, Read C, Fois G, Eiseler T, Gehrman J, van Vuuren J, Wessbecher IM, Frick M, Costa IG, Breunig M, Grüner B, Peters L, Schuster M, Liebau S, Seufferlein T, Stenger S, Stenzinger A, MacDonald PE, Kirchoff F, Sparrer KMJ,

- Walther P, Lickert H, Barth TFE, Wagner M, Münch J, Heller S, Kleger A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021 Feb;3(2):149-165. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33536639.
3. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, Peker KD, Ferahman S, Bulut S, Dönmez T, Asar S, Yasar KK, Adas GT. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? *J Invest Surg.* 2022 Jan;35(1):119-125. doi: 10.1080/08941939.2020.1833263. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33138658.
 4. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018 Jan;18(1):39-45. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.012. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29221631; PMCID: PMC5794616.
 5. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Shen L, Chan WW. Lipase Elevation in Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020 Aug;115(8):1286-1288. doi: 10.14309/ajg.0000000000000732. PMID: 32496339; PMCID: PMC7288768.
 6. Pieper-Bigelow C, Stocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am.* 1990 Dec;19(4):793-810. PMID: 1702756.
 7. Szigoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase 1. *Gastroenterology.* 1991 Mar;100(3):768-74. doi: 10.1016/0016-5085(91)80024-4. PMID: 1993499.
 8. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;16(8):1220-1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374614; PMCID: PMC6402774.
 9. Khan A, Vege SS, Dudgeon V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatology.* 2022 Jan;22(1):168-172. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.005. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34916141.

For citation: Biriuchenko IV, Barabanchyk OV, Korendovych VS, Bulda VI, Korendovych NM. Exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky.* 2022;3(4):40-43. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.40.

Correspondence address: Barabanchyk Olena, alenabarabanchyk@gmail.com; Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska street, 64/13, 01601, Ukraine.

Information about the authors: Biriuchenko Iryna Volodymyrivna, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine, Bogomolets National Medical University; Barabanchyk Olena Volodymyrivna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID: 0000-0003-2670-8448; Korendovych Volodymyr Stepanovych, MD, Head of the Gastroenterological Department, Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council; Bulda Volodymyr Ivanovych, Head of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv; Korendovych Nataliia Mykolaivna, Head of the Department of Internal Medicine, Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council.

Personal contribution: Biriuchenko IV — writing of the article, analysis of the problem and results; Barabanchyk OV — patients screening and recruitment, preparation of the article for publication; Korendovych VS — patients screening and recruitment, literature review; Bulda VI — literature review, the concept of publication; Korendovych NM — patients screening and recruitment.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: All authors declare that there is no conflict of interest or financial obligations considering the publication of the article.

Article: Received 29 November 2022; revised on 26 November 2022; accepted 1 December 2022; published 29 December 2022.

Для цитування: Бірюченко ІВ, Барабанчик ОВ, Корендович ВС, Бульда ВІ, Корендович НМ. Екзокринна функція підшлункової залози в пацієнтів після легкого чи помірно важкого захворювання COVID-19. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):40-43. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.40.

Адреса для листування: Барабанчик Олена Володимирівна, alenabarabanchyk@gmail.com; Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ, Україна, 01601.

Відомості про авторів: Бірюченко Ірина Володимирівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; Барабанчик Олена Володимирівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. ORCID: 0000-0003-2670-8448; Корендович Володимир Степанович, завідувач гастроентерологічного відділення Кошарного некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради; Бульда Володимир Іванович, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка; Корендович Наталія Миколаївна, завідувачка терапевтичного відділення Кошарного некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради.

Особистий внесок: Бірюченко І.В. — написання статті, аналіз проблеми та результатів; Барабанчик О.В. — відбір пацієнтів, підготовка статті до друку; Корендович В.С. — відбір пацієнтів, огляд літератури; Бульда В.І. — огляд літератури, концепція публікації; Корендович Н.М. — відбір пацієнтів.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань, пов'язаних із публікацією даної статті.

Проходження статті: Надійшла до редакції 29.11.2022 року; перероблена 26.11.2022 року; прийнята до друку 1.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.