

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.379-008.64+616.37-008.64

PORCEREANU NATALIA

**FUNCȚIA EXOCRINĂ A PANCREASULUI LA PACIENȚII
CU DIABET ZAHARAT TIP 1**

321.01- BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Teaciuc Eugen,
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Autor:

Porcereanu Natalia

Chișinău, 2019

© Porcereanu Natalia, 2019

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă și engleză)	5
LISTA TABELELOR.....	8
LISTA FIGURILOR	9
LISTA ABREVIERILOR.....	10
INTRODUCERE.....	11
1. DIABETUL ZAHARAT TIP 1 ȘI INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ:	
ASPECTE ETIOPATOGENETICE.....	19
1.1. Pancreasul exocrin și cel endocrin: conexiuni și interdependențe.....	19
1.2. Insuficiența pancreatică exocrină: etiopatogenie și diagnostic	22
1.3. Aspecte epidemiologice și clinice ale diabetului zaharat tip 1.....	30
1.4. Influența insuficienței pancreatice exocrine asupra morbidității, echilibrului nutrițional și a celui metabolic	39
1.5. Sinteza datelor din literatură	49
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	50
2.1. Caracteristica generală și design-ul cercetării.....	50
2.2. Metode de investigare utilizate în cadrul cercetării	53
2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor.....	62
3. CARACTERISTICILE CLINICE ȘI PARACLINICE DE ORDIN GENERAL și ALE SISTEMULUI DIGESTIV LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP1	63
3.1. Particularități ale simptomelor digestive și de ordin general la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină.....	63
3.2. Particularități paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină	74
3.3. Sinteza rezultatelor obținute - caracteristicile clinice și paraclinice de ordin general și ale sistemului digestiv la pacienții cu diabet zaharat tip 1	102
4. CARACTERISTICILE DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ EXOCRINĂ ASOCIATĂ.....	110
4.1. Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată	110

4.2. Particularități ale compensării glicemice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină asociată	120
4.3. Sinteza rezultatelor obținute - caracteristicile diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată	126
CONCLUZII GENERALE	129
RECOMANDĂRI PRACTICE	130
BIBLIOGRAFIE.....	131
ANEXE.....	153
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	161
CURRICULUM VITAE	162

ADNOTARE

Porcoreanu Natalia

Funcția exocrină a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Teză de doctor în științe medicale,

Chișinău, 2019

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii și recomandări, bibliografie (257 de surse). Teza conține 153 de pagini text electronic (130 de pagini text de bază), 13 figuri, 28 de tabele. Rezultatele au fost publicate în zece lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat tip 1, neuropatie diabetică autonomă, insuficiență pancreatică exocrină, elastază pancreatică în materii fecale.

Domeniul de studiu: medicină internă, gastroenterologie, endocrinologie.

Scopul: evaluarea particularităților clinice și paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină și elaborarea recomandărilor pentru optimizarea conduitei terapeutice.

Obiectivele cercetării: evaluarea funcției exocrine a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1; cercetarea statutului nutrițional și profilului biochimic al pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrine; stabilirea asocierilor dintre complicațiile microvasculare diabetice și insuficiență pancreatică exocrine; determinarea particularităților compensării glicemice asupra funcției pancreatice exocrine; elaborarea recomandărilor în vederea depistării precoce a insuficienței pancreatice exocrine și a optimizării abordării terapeutice a pacienților cu diabet zaharat tip 1.

Noutatea și originalitatea științifică: elaborarea unor date noi cu privire la relevanța clinică a insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Problema științifică soluționată: determinarea factorilor care au cauzat insuficiența pancreatică exocrină și elucidarea rolului acestora în apariția simptomelor gastrointestinale și dezechilibrului nutrițional la pacienții cu diabet zaharat tip 1; stabilirea corelațiilor dintre complicațiile microvasculare diabetice, neuropatia diabetică autonomă digestivă și insuficiența pancreatică exocrină.

Semnificația teoretică: Rezultatele studiului argumentează faptul că insuficiența pancreatică exocrină este o condiție patologică frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și poate fi considerată o manifestare a complicațiilor diabetului zaharat tip 1. Influența insuficienței pancreatice exocrine asupra calității vieții, statutului nutrițional și pronosticului pacienților impune necesitatea unui diagnostic oportun al insuficienței pancreatice exocrine și o abordare terapeutică optimă.

Valoarea aplicativă a lucrării: evidențierea categoriilor de pacienți cu diabet zaharat tip 1 care reprezintă un risc înalt de a dezvolta insuficiență exocrină a pancreasului.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea specialiștilor secțiilor Endocrinologie și Gastroenterologie ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, precum și a secției Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

АННОТАЦИЯ

Порчеряну Наталья

„Экзокринная функция поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа”

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинэу, 2019

Структура диссертации: введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиография (257 источников). Диссертация состоит из 153 страниц электронного текста (130 страниц основного текста), 13 рисунков, 28 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 10 научных работах.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, экзокринная панкреатическая недостаточность, панкреатическая эластаза 1.

Область исследования: терапия, гастроэнтерология, эндокринология.

Цель исследования: определение особенностей клинических и инструментальных данных пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и разработка рекомендаций для оптимизации тактики лечения.

Задачи исследования: Изучение экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Изучение особенностей нутритивного статуса и биохимических показателей пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и экзокринной панкреатической недостаточностью. Определение взаимосвязи между микрососудистыми осложнениями сахарного диабета и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Выяснение влияния срока сахарного диабета, степени компенсации углеводного обмена на экзокринную функцию поджелудочной железы. Разработка рекомендаций для ранней диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы и оптимизации лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Новизна и оригинальность исследований: Исследование предоставило новые данные о клинической значимости экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Решенная научная задача: Оценка экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, выявление провоцирующих факторов. Установление корреляций экзокринной недостаточности поджелудочной железы с диабетическими микрососудистыми осложнениями и признаками вегетативной пищеварительной нейропатии.

Теоретическая значимость: Результаты исследования позволяют рассматривать экзокринную панкреатическую недостаточность как проявление осложнений сахарного диабета.

Практическая значимость: Определение групп повышенного риска экзокринной панкреатической недостаточности среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Внедрение научных результатов: Отделение эндокринологии и гастроэнтерологии МКБ „Святая Троица”, отделение эндокринологии и гастроэнтерологии РКБ „Тимофей Мошняга”.

SUMMARY

Porcereanu Natalia

„Exocrine pancreatic function in type 1 diabetes mellitus patients”

Thesis for degree of doctor in medical sciences,

Chisinau, 2019

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, conclusions, bibliography (257 sources). The thesis consists of 153 text pages (130 basic text pages) and is illustrated with 13 figures, 28 tables. The results have been published in 11 scientific papers.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic fecal elastase-1.

Field of the study: internal medicine, endocrinology, gastroenterology.

Aim of the study: Evaluation of clinical and laboratory particularities in type 1 diabetes mellitus patients with pancreatic exocrine insufficiency and elaboration of the recommendations for optimizing the therapeutic approach.

Objectives: Evaluation of the exocrine pancreatic function in type 1 diabetes mellitus patients. Evaluation of the nutritional status and biochemical profile of patients with type 1 diabetes and exocrine pancreatic insufficiency. Establishing associations between diabetic microvascular complications, between glycemic control and exocrine pancreatic insufficiency. Elaboration of recommendations for the early detection of exocrine pancreatic insufficiency.

Scientific novelty and originality: The research has provided new data on the clinical relevance of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 1 diabetes.

Scientific solved problem: Evaluation of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 1 DM, elucidation of provocative factors and establishment of associations with nutritional imbalance and gastrointestinal symptoms, diabetic microvascular complications and signs of autonomic digestive neuropathy.

Theoretical significance: The results of our study argue that exocrine pancreatic insufficiency is a pathological condition with a high prevalence in type 1 diabetes mellitus patients and can be seen as a manifestation of diabetic complications. Impact of exocrine pancreatic insufficiency on the quality of life, nutritional status and prognosis of patients implies the necessity of a timely diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency and optimal therapeutic measures.

The applicative value of the thesis: Revealing patients with type 1 diabetes who are at a high risk of pancreatic exocrine insufficiency.

Implementation of the scientific results: The results of the study were implemented in the practical work of the specialists of the Endocrinology and Gastroenterology Departments of the Municipal Clinical Hospital „Sfanta Treime”, the Gastroenterology Department of the Republican Clinical Hospital „Timofei Mosneaga”.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Prevalența insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat.....	29
Tabelul 2.1. Structura loturilor de cercetare.....	51
Tabelul 2.2. Caracteristica statutului nutrițional în funcție de IMC.....	54
Tabelul 2.3. Bateria de teste reflexe cardiovasculare (Ewing).....	58
Tabelul 2.4. Clasificarea retinopatiei diabetice.....	60
Tabelul 2.5. Clasificarea nefropatiei diabetice.....	61
Tabelul 2.6. Stadiile evolutive ale bolii cronice de rinichi.....	61
Tabelul 3.1. Caracteristicile generale ale loturilor de cercetare.....	64
Tabelul 3.2. Severitatea insuficienței pancreatice exocrine, în funcție de gender.....	65
Tabelul 3.3. IMC la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și semne de insuficiență pancreatică exocrină.....	67
Tabelul 3.4. Intensitatea paresteziilor în membrele inferioare în loturile de cercetare.....	73
Tabelul 3.5. Dimensiunile pancreasului și valoarea peptidului C, în funcție de severitatea insuficienței pancreatice exocrine.....	79
Tabelul 3.6. Examenul coprologic la pacienții cu diabet zaharat tip 1.....	82
Tabelul 3.7. Principalele tipuri de microorganisme intestinale la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu IPE și fără IPE.....	85
Tabelul 3.8. Indicatorii metabolismului fierului în loturile de studiu.....	89
Tabelul 3.9. Indicatorii serici nutriționali în loturile de cercetare.....	91
Tabelul 3.10. Frațiile lipidelor în loturile de cercetare.....	93
Tabelul 3.11. Valorile plasmatiche ale fermenților pancreatici în loturile de cercetare.....	95
Tabelul 3.12. Valorile plasmatiche ale markerilor inflamației în loturile de cercetare.....	96
Tabelul 3.13. Prevalența Ac anti Helicobacter pylori IgG la pacienții cu diabet zaharat tip 1.....	99
Tabelul 4.1. Stadiile retinopatiei diabetice în loturile de cercetare.....	111
Tabelul 4.2. Rata filtrării glomerulare în funcție de valoarea EPF-1.....	114
Tabelul 4.3. Rezultatele testelor Ewing în loturile de cercetare.....	117
Tabelul 4.4. Asocierea complicațiilor diabetice cu simptomele digestive și cele generale.....	119
Tabelul 4.5. Asocierea complicațiilor diabetice cu markerii nutriționali.....	119
Tabelul 4.6. Caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare.....	121
Tabelul 4.7. NAC la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și hiperhomocisteinemie.....	124
Tabelul 4.8. Factorii de risc pentru insuficiența exocrină pancreatică.....	126

LISTA FIGURILOR

Figura 2.1. Design-ul studiului	52
Figura 3.1. Prevalența insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1	63
Figura 3.2. Masa ponderală și IMC în loturile de cercetare	67
Figura 3.3. Simptomele digestive și cele de ordin general în loturile de cercetare	71
Figura 3.4. Disfuncțiile sistemului digestiv, depistate la radioscopia cu masă baritată.....	75
Figura 3.5. Dimensiunile pancreasului, în funcție de durata diabetului zaharat tip 1	80
Figura 3.6. Simptome digestive, în funcție de semnele de IPE, de prezența Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv și hipochinezie gastrică	101
Figura 4.1. Prevalența retinopatiei diabetice în loturile de cercetare.....	111
Figura 4.2. Prevalența retinopatiei diabetice la pacienții cu și fără semne de IPE	112
Figura 4.3. Valorile medii ale proteinuriei nictimerale în loturile de cercetare	113
Figura 4.4. Stadializarea nefropatiei diabetice în loturile de cercetare conform KDIGO	114
Figura 4.5. Stadiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare în loturile de cercetare.....	115
Figura 4.6. Scorul Toronto în loturile de cercetare	118

LISTA ABREVIERILOR

ADA	-	American Diabetes Association
ALT	-	alaninaminotransferaza
AST	-	aspartataminotransferaza
BCV	-	boli cardiovasculare
CA	-	circumferința abdominală
Ca	-	calciu
CCK	-	colecistochinină
DMO	-	densitate minerală osoasă
DPP4	-	dipeptidil peptidaza-4
DXA	-	osteodensitometrie
DZ	-	diabet zaharat
GGTP	-	gama-glutamyltransferaza
GLP-1	-	peptidul 1 glucagon-like
EPF-1	-	elastaza pancreatică în materii fecale
Hb	-	hemoglobina
HbA1c	-	hemoglobina glicată
Hcy	-	homocisteina
HHcy	-	hiperhomocisteinemia
IMC	-	indicele masei corporale
IPE	-	insuficiența pancreatică exocrină
Mg	-	magneziu
NAC	-	neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară
PCR	-	proteina C reactivă
RFG	-	rata filtrării glomerulare
SCBI	-	sindromul de contaminare bacteriană a intestinului
TA	-	tensiunea arterială
TESP	-	terapia enzimatică de substituție cu fermenți pancreatici
VSH	-	viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța subiectului cercetat

Pe parcursul ultimelor decenii au fost elucidate numeroase aspecte ale interacțiunilor părților exocrină și endocrină ale pancreasului, procese condiționate de existența fenomenului respectiv drept “axa insulino-acinară” [1]. Cercetările recente asupra țesuturilor pancreatice au demonstrat influența hormonilor insulari asupra pancreasului exocrin, primele studii de acest fel fiind concepute pe loturile de cercetare care includeau pacienții cu diabet zaharat (DZ). Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) este o condiție patologică depistată frecvent la pacienții cu DZ, în lipsa unei afectări organice a pancreasului și are consecințe majore.

De asemenea s-a adeverit o prevalență mare a IPE la pacienții cu DZ: 50% la pacienții cu DZ tip 2 și 40-73% la pacienții cu DZ tip1 [2].

Datorită metodelor neinvazive de apreciere a funcției exocrine a pancreasului, accesibile în ultimele decenii, a devenit posibilă cercetarea mai vastă a prevalenței și etiopatogeniei acestei disfuncții. Testul indirect, recomandat de ghidurile internaționale de specialitate pentru evaluarea funcției exocrine a pancreasului, este de a aprecia elastaza pancreatică umană în materii fecale (EPF-1). Conform datelor ultimilor ani, aprecierea EPF-1 este un test simplu și neinvaziv, cu o înaltă specificitate și sensibilitate [3]. Testul nu interferă cu prezența altor enzime din tractul gastrointestinal, nu este afectat de administrarea unui tratament de substituție cu fermenți pancreatici și, prin urmare, nu este necesară întreruperea terapiei enzimatiche de substituție [5].

DZ include mai multe mecanisme fiziopatologice care condiționează apariția IPE:

- diminuarea producției enzimelor pancreatice, drept urmare a atrofiei pancreasului exocrin și lipsei țesutului funcțional;
- afectarea stimulării neurohormonale endogene și diminuarea reflexelor entero-pancreatice;
- reducerea timpului de contact în dismotilitatea intestinală și sindromul de contaminare bacteriană a intestinului (SCBI) cu degradarea enzimatică prematură;
- leziunea autoimună a pancreasului exocrin.

Unele cercetări care vizează IPE la pacienții cu DZ demonstrează asocierea IPE cu durata mare a DZ [113]. Numeroase studii confirmă dependența IPE de debutul precoce al DZ și de gender, existând o prevalență a IPE mai mare la bărbați, deși se atestă și rezultate contradictorii, obținute în urma altor cercetări. Sunt destul de controversate și datele referitoare la eficiența

controlului glicemic, nefiind demonstrată o relație a IPE cu hemoglobina glicată (HbA1c) [114,115].

Cauzele principale ale IPE nu sunt complet elucidate. Efectul trofic local al insulinei a fost considerat mult timp unul dintre mecanismele principale ale IPE la pacienții cu DZ tip 1. A fost descrisă reducerea dimensiunilor pancreasului la pacienții cu DZ, această micșorare corelând cu reducerea valorii EPF-1, ceea ce sugerează o legătură între reducerea dimensiunilor pancreasului și funcția exocrină [6]. Morfometria computerizată a pancreasului exocrin demonstrează atrofie acinară și reducerea dimensiunilor celulelor acinare. Lipsa efectului trofic al insulinei ar reprezenta un important mecanism al involuției porțiunii exocrine pancreatice.

Micșorarea stimulării neurohormonale endogene și alterarea reflexelor enteropancreatice, ca rezultat al neuropatiei autonome diabetice, ar putea reprezenta una dintre cauzele IPE la pacienții cu DZ. Neuropatia diabetică este o complicație frecventă a DZ, afectând până la 50% dintre pacienți, și deseori este asociată cu DZ tip 1 decât cu DZ tip 2 (60% la tip 1 și 35% la tip 2) [7]. Prin afectarea reflexelor enteropancreatice se dereglează reacția secreției pancreatice la colecistochinină și analogii ei la pacienții cu neuropatie autonomă diabetică. La aceste persoane se observă modificări ale excreției polipeptidului pancreatic, hormonilor intestinali (motilina), peptidelor intestinale vasoactive, cu influențe nefavorabile asupra funcției exocrine pancreatice. Dereglarea, în activitatea sistemului nervos enteric, și celulelor interstițiale Cajal, care sunt independente de sistemul nervos autonom, precum și miopatia celulelor musculare netede, sunt consecințe ale DZ. Multiple cercetări demonstrează reducerea numărului de celule interstițiale Cajal în stomac, în intestinul subțire și colon la pacienții cu DZ [8]. Neuropatia digestivă are mai frecvent o evoluție silențioasă, subdiagnosticată, gastropareza diabetică fiind cea mai frecventă manifestare a neuropatiei autonome a sistemului digestiv și cea mai intens cercetată. Încetinirea evacuării gastrice se depistează la 25-50% din pacienții cu DZ tip 1, cu o durată a bolii mai mare de zece ani [9]. Testele cu radioizotopi evidențiază încetinirea evacuării gastrice la 30-50% dintre pacienții cu DZ tip 1 sau DZ tip 2, cu o durată lungă de evoluție. Aceasta coexistă cu alte manifestări ale neuropatiei autonome - hipotensiunea ortostatică și tahicardia. Severitatea afectării rar este proporțională cu simptomatologia, existând pacienți asimptomatici cu gastropareză pronunțată [9].

Simptomele digestive se depistează frecvent la persoanele cu DZ. Conform studiilor din domeniu, până la 50-70% dintre pacienți cu DZ prezintă plângeri de acest fel. Ele sunt cauzate atât

de neuropatia diabetică a sistemului digestiv, cât și de IPE sau SCBI [10, 11]. Simptomele cel mai frecvent întâlnite sunt: greață, balonare abdominală, durere abdominală, diaree, constipație, senzație de plenitudine gastrică. Aceste manifestări alterează calitatea vieții și majorează rata de spitalizare a pacienților cu DZ [12]. Atât SCBI, cât și gastropareza diabetică sunt factori care influențează negativ funcția exocrină a pancreasului și procesele digestive.

Importanța majoră a funcției exocrine pancreatice este legată nu doar de afectarea calității vieții, cât și de consecințele pe termen lung, declanșate de maldigestie și malabsorbție, care pot surveni ca rezultat al unei IPE netratate [13]. IPE are, drept urmare, sindromul insuficienței nutriționale, o multitudine de modificări trofice cauzate de insuficiența proteică și de vitamine, dereglările metabolismului lipidic, carbohidraților și mineralelor, cu importante consecințe fiziopatologice [14]. Acestea includ modificările morfofuncționale în organele digestive (atrofia mucoaselor, alterarea conținutului florei microbiene), labilitatea circulației sangvine, imunodeficiențele și dereglările endocrine [15].

Pe lângă factorii deja cunoscuți ai riscului cardiovascular precum tabagismul și hipertensiunea arterială, IPE este considerată un factor de risc independent al evenimentelor cardiovasculare, existând o majorare a frecvenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu pancreatită cronică și IPE [16]. Rezultatele studiului de cohortă prospectiv EuroOOPS au demonstrat importanța depistării stărilor de denutriție și a managementului nutrițional al pacienților spitalizați. NRS-2002 (Nutritional Risk Screening) a fost utilizat într-un studiu de amploare pentru screening-ul subnutriției și aprecierea riscului de progresare a subnutriției la pacienții spitalizați, precum și depistarea asocierilor dintre denutriție și rezultatele clinice. Pacienții cu un risc nutrițional sporit, conform NRS-2002, au avut o durată mai mare de spitalizare (nouă zile vs. șase zile), au dezvoltat mai multe complicații pe parcursul spitalizării (30,6% vs. 11,3%) și au înregistrat o rată sporită de mortalitate (12,1 vs. 1,0%) [17]. De asemenea este confirmată semnificația modificărilor stării de nutriție și a markerilor nutriționali, parametri utilizați drept factori predictivi ai supraviețuirii la pacienții hemodializați [18].

DZ tip 1 este o patologie cronică care afectează copiii și populația tânără, cu importante complicații invalidizante și reducerea speranței la viață. Numeroase studii retrospective au cercetat influența DZ tip 1 asupra mortalității. Astfel a fost comparată influența DZ cu cea a altor patologii asupra anilor de viață pierduți. Studiul Australian, care a inclus pacienți cu DZ tip 1, cu vârsta la debut sub 45 de ani, în perioada anilor 1997-2010, a demonstrat reducerea speranței la viață,

comparativ cu populația general, cu 12,2 ani (11,6 ani la bărbați și 12,5 la femei) [19]. După datele anilor 1984-2000 din National Health Interview Surveys (SUA), s-a stabilit că speranța la viață a pacienților diagnosticați cu DZ tip 1 de la vârsta de 10 ani este redusă cu 19 ani [20].

Elucidarea aspectelor etiopatogenice ale IPE și ale factorilor de risc, asociați acestei dereglări la pacienții cu DZ tip 1, permite optimizarea abordării terapeutice a pacienților cu DZ tip 1 și IPE asociată, contribuind la îmbunătățirea calității vieții și majorarea speranței la viață la pacienții cu DZ tip 1 [21].

Scopul cercetării

Evaluarea particularităților clinice și paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină și elaborarea recomandărilor pentru optimizarea conduitei terapeutice.

Obiectivele cercetării:

1. Evaluarea funcției exocrine a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1;
2. Aprecierea statutului nutrițional, particularităților cercetărilor de laborator și instrumentale la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrine;
3. Evaluarea complicațiilor microvasculare diabetice la pacienții cu diabet zaharat tip 1, în funcție de severitatea insuficienței pancreatice exocrine;
4. Determinarea corelației dintre severitatea insuficienței pancreatice exocrine și durata diabetului zaharat, gradul compensării glicemice, intensitatea controlului glicemic, statutul nutrițional și complicațiile microvasculare diabetice;
5. Elaborarea unor recomandări privind depistarea precoce a insuficienței pancreatice exocrine, precum și optimizarea conduitei terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute

Studiul elaborat a inserat date noi cu privire la relevanța clinică a insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1. De asemenea a relevat corelația insuficienței pancreatice exocrine cu severitatea complicațiilor microvasculare diabetice și cu gradul de compensare glicemică a diabetului zaharat tip 1.

Problema științifică soluționată

Rezultatele cercetării au identificat factorii care au cauzat insuficiența pancreatică exocrine și au elucidat rolul acestora în apariția simptomelor gastrointestinale și dezechilibrului nutrițional la pacienții cu diabet zaharat tip 1. De asemenea au stabilit corelațiile dintre complicațiile microvasculare diabetice, neuropatia diabetică autonomă digestivă și insuficiența pancreatică exocrină.

Importanța teoretică a lucrării

Rezultatele cercetării au contribuit la fundamentarea cunoștințelor referitoare la particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu DZ tip 1 și semne de IPE. Totodată, au evidențiat tangența IPE cu complicațiile microvasculare diabetice, în special cu neuropatia diabetică autonomă digestivă. Influența insuficienței pancreatice exocrine asupra calității vieții, statutului nutrițional și prognosticului pacienților impune efectuarea unui diagnostic oportun al insuficienței pancreatice exocrine și o abordare terapeutică optimă.

Metodologia cercetării științifice

Studiul transversal s-a desfășurat pe parcursul anilor 2014-2016 și a inclus 138 de pacienți cu DZ tip 1, spitalizați în secția Endocrinologie din cadrul SCM „Sfânta Treime”. Lotul de cercetare și lotul de comparație au fost constituite în baza existenței semnelor de IPE ($EPF-1 \leq 200 \mu\text{g/g}$ și $EPF-1 > 200 \mu\text{g/g}$). Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic, evaluându-se prezența complicațiilor microvasculare. În acest sens au fost elaborate chestionare standardizate, care au inclus date anamnestice și date antropometrice. Rezultatele examinărilor clinice și paraclinice au fost codificate și introduse în formulare speciale, iar ulterior analizate statistic. În baza tabelor de contingență, au fost estimate diferențele dintre grupuri, utilizând testul χ^2 Pearson. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică (M) \pm devierea standard (DS), iar pentru compararea dintre aceste grupuri a fost aplicat criteriul t-Student. Semnificația statistică a diferențelor dintre valorile medii a fost considerată $p < 0,05$ și intervalul lor de încredere 95%. Datele primare au fost prelucrate în programul SPSS (varianta 11.5). Calcularea șanselor (Odds Ratio, OR) și a intervalului de încredere (CI) egal cu 95% a fost utilizată pentru evaluarea capacității parametrilor de a repartiza subiecții în grupurile cu valori normale sau anormale. În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p < 0,05$, iar valoarea p , cuprinsă între 0,05 și 0,1, drept tendință statistică.

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele cercetării au contribuit la evidențierea particularităților clinice și a celor paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1, la care se asociază semne de insuficiență pancreatică exocrină, ceea ce a și condiționat depistarea factorilor asociați cu dezvoltarea insuficienței pancreatice exocrine. Acest fapt permite evidențierea categoriilor de pacienți cu diabet zaharat tip 1, care reprezintă un risc înalt pentru a dezvolta insuficiență pancreatică exocrină și elaborarea unor strategii atât pentru profilaxia, cât și pentru depistarea precoce a IPE, ceea ce optimizează conduita terapeutică a pacienților cu diabet zaharat tip 1.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele obținute în urma cercetării au fost implementate în activitatea curativă a secțiilor Endocrinologie și Gastroenterologie ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, precum și a secției Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Rezultatele cercetării au fost incluse în procesul didactic al Disciplinei de gastroenterologie și al Disciplinei de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor cercetării

Rezultatele studiului au fost prezentate la:

Congresul Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, ediția a 44-a, Brașov, România, 2018.

- Școala de Vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, Vadul lui Vodă, 2018.
- Al XXXVIII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova, România, 2018.
- Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din Moldova, Chișinău, 2017.
- Conferințele Științifice în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2017;
- Al 15-lea Congres Național al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Sibiu, România, 2017.
- Primul Congres Național al Endocrinologilor cu participare internațională, Chișinău, Moldova, 2014.

Publicații la tema tezei

Referitor la subiectul tezei au fost publicate zece lucrări științifice, dintre care patru articole în revistele științifice categoria B și două în revistele științifice categoria C, inclusiv două publicații fără coautori; patru publicații științifice în materialele congreselor științifice peste hotare.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat tip 1, neuropatie diabetică autonomă, insuficiență pancreatică exocrină, elastază pancreatică în materii fecale.

Volumul și structura tezei

Conținutul tezei este expus pe 153 de pagini text electronic (130 de pagini text de bază) și include: rezumatele în limbile română, rusă și engleză; introducere; revista literaturii (capitolul 1); material și metode de cercetare (capitolul 2); capitolele 3 și 4, care reflectă rezultatele obținute. Concluziile și recomandările practice încheie compartimentul de bază al tezei. Bibliografia enumeră 257 de surse științifice. Lucrarea conține 28 de tabele, 13 figuri, anexe.

Sumarul compartimentelor tezei

Capitolul 1 cuprinde aspecte ale fiziologiei normale a pancreasului și mecanisme etiopatogenetice ale disfuncției exocrine pancreatice. În acest capitol sunt reflectate conceptele moderne privind interacțiunea porțiunii exocrine cu cea endocrină a pancreasului și analizate datele epidemiologice referitoare la DZ tip 1. De asemenea sunt puse în evidență particularitățile funcției exocrine pancreatice la pacienții cu DZ și trecute în revistă cercetările care au reflectat aspecte etiopatogenetice ale acestei condiții patologice la persoanele cu diabet zaharat. Totodată, sunt examinate datele ce țin de influența insuficienței pancreatice exocrine asupra echilibrului nutrițional și metabolic, precum și asupra morbidității, consecințele severe ale insuficienței pancreatice exocrine argumentând necesitatea unui studiu mai amplu al problemei.

Capitolul 2 conține datele referitoare la materialul și metodele de cercetare. În capitolul respectiv autorul redă modalitatea de calculare a eșantionului și reprezintă design-ul studiului. De asemenea specifică criteriile de includere și cele de excludere din cercetare. Totodată, descrie chestionarul conceput pentru cercetare și relatează metodele de investigație utilizate, inclusiv cele clinice și paraclinice. Același capitol redă metodele de prelucrare statistică a rezultatelor.

Capitolul 3 este dedicat rezultatelor cercetării proprii. Aici sunt expuse caracteristicile clinice și paraclinice de ordin general, precum și particularitățile sistemului digestiv în loturile de cercetare. Sunt studiate datele antropometrice ale pacienților și stabilite corelațiile cu funcția

exocrină pancreatică. Totodată, sunt analizate simptomele ce țin de sistemul digestiv și cele de ordin general la pacienții incluși în studiu, corelația acestora cu gradul IPE, precum și cu alți factori (anticorpi anti *Helicobacter pylori* IgG, pareză gastrică). De asemenea este cercetată corelația IPE cu rezultatele examenului coprologic, cu microbiota intestinală, precum și cu alte particularități ale sistemului digestiv depistate la examenul ecografic și la radiosopia digestivă cu masă baritată. În același capitol este studiată corelația indicatorilor nutriționali cu valoarea EPF-1, precum și legătura IPE cu markerii inflamației și cu alți parametri biochimici.

Capitolul 4 înglobează analiza rezultatelor proprii, corelațiile obținute dintre IPE și complicațiile microvasculare ale DZ (neuropatie diabetică autonomă cardiovasculară, neuropatie diabetică periferică, retinopatie diabetică), factorii care cauzează apariția IPE. O parte componentă a acestui capitol a constituit studiul dependențelor dintre IPE și aspectele gradului de compensare a DZ: frecvența autocontrolului glicemic, ajustarea dozelor de insulină, valoarea HbA1c. Totodată, sunt examinate corelațiile veridice ale parametrilor expuși mai sus după criteriul Pearson. În același capitol sunt prezentate rezultatele analizei discriminante efectuate, care a permis elaborarea unor algoritmi pentru diagnosticul precoce și screening-ul IPE.

Subcompartimentul **Concluzii și recomandări practice** reprezintă partea finală a tezei.

1. DIABETUL ZAHARAT TIP 1 ȘI INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ: ASPECTE ETIOPATOGENETICE

1.1. Pancreasul endocrin și cel exocrin: conexiuni și interdependențe

Pancreasul este o glandă de natură mixtă, părțile sale componente, endocrină și exocrină, asigurând funcții importante în desfășurarea proceselor metabolice în organism. Vecinătatea anatomică a acestor două componente funcționale ale pancreasului a fost cauza inițierii, în ultimele decenii, a mai multor cercetări pentru a elucidă relația dintre porțiunea endocrină și cea exocrină ale pancreasului. În acest sens a fost evidențiată o conexiune strânsă între partea exocrină și cea endocrină a organului, fiind observată reglarea funcțiilor porțiunii exocrine a pancreasului de către hormonii pancreatici insulari, fenomene cunoscute sub termenul introdus de către Williams și Goldfine: „axa insulino-acinară“ [22]. Studiile desfășurate mai tardiv au confirmat existența unei conexiuni matriciale interstițiale între pancreasul exocrin și cel endocrin [23]. Numeroși agenți humorali au fost depistați în porțiunea endocrină a pancreasului și demonstrată implicarea acestora în reglarea funcției exocrine. Dintre aceștia fac parte glucagonul, somatostatina, polipeptidul pancreatic și un grup de neuropeptide. Descoperirile recente au permis formularea unui nou concept despre pancreas, cel al unui organ integru, părțile sale componente „acini-ducte-insule” asigurând răspunsurile fiziologice endocrine și exocrine complexe, în 2001 Bertelli demonstrând conexiunea dintre celulele insulare și cele acinare/ductale pancreatice [24].

Conexiunile dintre celulele pancreatice exocrine și cele endocrine au fost considerate un epifenomen al dezvoltării insulelor, celulele sau grupurile de celule endocrine diferențiate din ductele pancreatice păstrând legătura cu ductele de la care provin, majoritatea celulelor mature insulare menținând multiple conexiuni cu sistemul ductelor [25]. Studiile efectuate pe șobolani au dovedit că trei insule din patru au multiple conexiuni cu sistemul ductal, în special celulele secretoare de glucagon și somatostatina, care sunt localizate la periferia insulelor, iar 6% dintre insule sunt penetrate de ducte, aceasta asigurând contactul cu β -celulele. La om 1/3 dintre insule sunt situate în imediata apropiere de rețeaua de ducte [26, 27].

Porțiunea endocrină a pancreasului este reprezentată de către insulele Langerhans, răspândite în întregul parenchim al glandei, cu o ușoară prevalență în coada pancreasului. Acestea reprezintă 4,5% din volumul pancreasului, având o vascularizare care constituie 10-15% din fluxul

sangvin pancreatic [28]. Insulele sunt compuse din mai multe tipuri de celule secretante de substanțe active, celulele β secretante de insulină fiind în proporție de 60% [27].

În pancreasul persoanei adulte există până la 3 milioane de insule pancreatice, fiecare având diametrul de 0,1 mm. Contrar structurii omogene a pancreasului exocrin, pancreasul endocrin are o organizare heterogenă în ceea ce privește numărul și dimensiunile insulelor. Rezultatele cercetărilor recente, efectuate de Ionescu-Târgoviște, adevăresc existența unei structurări complexe a insulelor pancreatice, numeroase insulițe grupate în jurul unui vas de calibru mai mare formând un complex, numit “cluster” [28]. Această organizare complexă tridimensională a celulelor insulare este crucială pentru dirijarea eficientă a mecanismelor echilibrului metabolic [27]. Celulele acinare conțin pe suprafețele lor un număr foarte mare de receptori pentru insulină. Insulina are acțiuni de stimulare a sintezei de enzime pancreatice. Reglarea secreției pancreatice de către insulină are loc prin potențarea Na/K-ATP-azei, dar și mediată prin activarea colinergică vagală produsă de hipoglicemie [26].

Primele cercetări efectuate pe pancreas, care au confirmat influența hormonilor insulari asupra pancreasului exocrine, au fost efectuate la pacienții cu DZ. La persoanele cu DZ se înregistrează o reducere a eliberării de bicarbonat și amilază, ca răspuns la testul secretină/colecistochinină (CCK) (Vacca et al 1964; Balk et al 1975; Domschke et al 1975; Frier et al 1976, 1978; Sato et al 1984; Newihi et al 1988). Frier demonstrează reducerea eliberării de bicarbonat, tripsină și amilază, ca răspuns la testul intravenos cu secretina și CCK-pancreozimina la pacienții cu DZ, capacitatea secretorie exocrină fiind redusă până la 80%. Totodată, acesta dovedește că severitatea reducerii funcției exocrine a pancreasului se află într-o legătură directă cu durata DZ [29]. Pe de altă parte, IPE, cauzată de pancreatita cronică, este frecvent asociată cu alterarea toleranței la glucoză (Bank et al 1975) și DZ manifest (Nyboe Andersen et al 1982; Kalthoff et al 1984; Domschke et al 1985; Cavallini et al 1992).

Ulterior, în baza rezultatelor experimentale obținute, s-au atestat efecte noi, extradigestive, ale proteazelor pancreatice. Amilaza sau peptidele sale reduc nivelul glucozei în sânge atât după administrarea orală, cât și după cea parenterală, fără o majorare a insulinei plasmatică. Astfel, prin mecanisme insulino-independente, pot fi prevenite și obezitatea, și DZ tip 2 [39]. Cercetările realizate de Maneva-Radicheva au demonstrat, prin administrarea proteinei, calicreina-1 tisulară (DM 199) la șoarecii non-obezi, supresia reacției autoimune împotriva celulelor β -pancreatice. Totodată, s-a atestat atât majorarea nivelului de peptid 1 glucagon-like (GLP-1), cât și reducerea

activității DPP-4 [40]. Caliceina pancreatică reduce fibroza, inflamația și stresul oxidativ, accentuează producerea oxidului nitric și restabilește funcția canalelor de calciu în cardiomiopatia diabetică, conform rezultatelor de laborator efectuate de Meng Wu [41].

Tripsina și caliceina sunt implicate în procesele de hemocoagulare și fibrinoliză, fiind parte componentă a sistemului calicein-chinină, o cascadă de enzime proteolitice și peptide biologic active. Sistemul calicein-chinină reglează mai multe procese fiziologice, inclusiv inflamația, coagularea (funcții antitrombotice și antiadezive), angiogeneza, controlul tensiunii arteriale. Sistemul calicein-chinină este responsabil de eliberarea bradichininei, peptidului biologic activ, care este mediator al inflamației. Totodată, bradichinina stimulează sinteza oxidului nitric și a prostacilinei de către celulele endoteliale, ambele molecule cu efect vasodilatator și inhibitor al funcției plachetare [42]. Caliceinele tisulare din glandele salivare și pancreas contribuie atât în reglarea fluxului sangvin local al canalelor salivare și pancreatice, cât și a secreției glandulare digestive [43]. Conform unor studii, caliceinele pancreatice reglează și motilitatea intestinală [43].

Sistemul renină-angiotensină este considerat o cascadă hormonală circulantă, ale cărei produse finale sunt responsabile de importante procese fiziologice în organism, legate de echilibrul presiunii arteriale, de echilibrul electrolitic și homeostazia fluidelor. Numeroase investigații confirmă activitatea propriilor sisteme renină-angiotensină în diverse țesuturi și organe. Aceste sisteme intrinseci, prin producții săi, în mod independent sau parțial dependent de componenta sistemică renină-angiotensină, sunt responsabile de funcțiile locale tisulare și de organ. Acestea pot fi complementare sau antagoniste sistemului renină-angiotensină hormonal circulant [44]. Prin mecanisme paracrine sau autocrine, se influențează proliferarea celulară, apoptoza, degenerarea superoxidă, vasoconstricția și vasodilatația. Studiile recente au confirmat, prin probe elocvente, prezența în pancreas a sistemului intrinsec renină-angiotensină, responsabil de mai multe procese fiziologice: reglarea secreției enzimelor, secreția ductală a anionilor, secreția hormonală a celulelor insulare [45]. De asemenea s-a demonstrat implicarea sistemului renină-angiotensină în multiple procese patologice ale pancreasului. Receptorii AT1 au fost depistați în celulele ductelor pancreatice, secreția bicarbonaților fiind influențată de angiotensină II. Receptorii de angiotensină II AT1 și AT2 sunt prezenți în celulele acinare, în ducte, în insule și vasele sangvine [45]. Administrarea captoprilului a dovedit reducerea eliberării de bicarbonat secretin-indusă [46]. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a dovedit efectul de prevenire a DZ la pacienții cu

hipertensiune arterială. La pacienții, care administrează această clasă de hipotensive, se observă o reducere a incidenței IPE, inhibitorii enzimei de conversie prevenind fibroza pancreasului prin inhibarea protein-kinazei p38 în celulele stelate [47]. Modificările în sistemul pancreatic renină-angiotensină ar putea să se implice în multiple procese patologice, atât în pancreatita acută, cât și în transplantul insulelor, prin modificarea perfuziei pancreatice [48].

Pancreasul constituie un important rol, pe lângă rinichi, ficat și intestinul subțire, în metabolismul glutathionului, care este un antioxidant principal, acest fapt fiind susținut atât de concentrația mare de glutathion în pancreas, cât și de diversele enzime implicate în metabolismul glutathionului [35]. Hidroliza glutathionului este efectuată de către ectoenzimele gama-glutamyltransferaza și aminopeptidaza N, ambele prezentând o activitate accentuată în pancreas [49]. Toate aceste procese fiziologice importante relevate în ultimele decenii conferă pancreasului un rol și mai complex în funcționarea organismului și în reglarea proceselor homeostatice.

1.2. Insuficiența pancreatică exocrină: etiopatogenie și diagnostic

IPE este considerată activitatea insuficientă a enzimelor pancreatice în procesul de digestie a alimentelor, cauzată de producerea redusă a fermenților pancreatici, de inactivarea fermenților sau degradarea prematură a enzimelor pancreatice în lumenul intestinal, ca rezultat dezvoltându-se maldigestia, o balanță energetică negativă și malnutriția [30]. Există mai multe grade de severitate ale IPE. IPE ușoară este definită drept secreția redusă a uneia sau a mai multor enzime cu concentrație normală de bicarbonat în sucii duodenal și excreție normală de materii fecale. IPE moderată este determinată de o concentrație redusă atât de enzime, cât și de bicarbonat, dar și de o excreție normală a materiilor fecale. IPE severă este caracterizată de scăderea producerii de enzime și a concentrației de bicarbonat, însoțite de steatoree [31].

Pentru desfășurarea normală a procesului de digestie (hidrolizarea proteinelor, lipidelor și carbohidraților) este importantă atât activitatea ecibolică pancreatică, care asigură secreția fermenților, cât și funcția hidrocinetică, care asigură secreția apei, bicarbonaților, sodiului, potasiului și clorului. Caracteristicile sucii pancreatic sunt la fel de importante. Alcalinitatea sucii pancreatic este esențială în procesul de digestie, întrucât neutralizează aciditatea sucii gastric și creează un mediu favorabil pentru activarea enzimelor digestive. Creșterea acidității în lumenul duodenal diminuează pH sub nivelul optim pentru activarea fermenților pancreatici [33].

Pancreatita cronică este cauza cea mai frecventă a IPE, fiind redusă cantitatea enzimelor pancreatice eliberate în duoden, drept consecință a alterării structurale a parenchimului pancreatic funcțional [32]. Totuși, în lipsa unei patologii pancreatice organice, numeroase condiții patologice pot cauza insuficiența enzimelor pancreatice în lumenul intestinal, cu consecințe nefavorabile. Dintre acestea, cele mai frecvente sunt reducerea stimulării producției enzimatică, cauzată de o posibilă asincronie, și activarea intraluminală inadecvată a enzimelor pancreatice [13]. O serie de patologii asociate funcționale ale altor organe digestive pot fi cauza IPE. În cazul IPE biliogene și hepatogene, se dereglează digestia lipidelor de către lipază din cauza emulgării insuficiente, drept consecință a insuficienței acizilor biliari în lumenul duodenal [13]. Pentru o digestie optimală a alimentelor și o absorbție suficientă a micronutrienților, este necesară interacțiunea sinergică complexă dintre funcția secretorie și cea motorie a tractului gastrointestinal, aceasta influențând și secreția pancreatică bazală [33]. Faza cefalică a răspunsului enzimatic al pancreasului este mediată de sistemul vagal colinergic, inițiată de efectele stimulatoare ale imaginii alimentelor, mirosului și gustului hranei. Faza gastrică care urmează este mediată de reflexele gastropancreatice, care sunt activate prin distensia gastrică [33]. Aciditatea sucului gastric, prin stimularea chemoreceptorilor din duoden, provoacă eliberarea secretinei. Acest hormon stimulează secreția fluidului bogat în bicarbonat de către celulele ductale, proces controlat prin feedbackul negativ, iar conținutul de bicarbonat depinde de intensitatea stimulului.

Răspunsul pancreatic enzimatic la stimulii intestinali este mediat pe două căi: neurală și hormonală. Calea neurală include reflexele enteropancreatice, colinergice și vago-vagale, iar stimularea hormonală are loc prin intermediul CCK, secretată de celulele mucoasei intestinale [26]. CCK este considerat principalul mediator al secreției pancreatice exocrine postprandiale, în special al secreției enzimatică ca răspuns la încărcătura cu aminoacizi și acizi grași. La oameni, CCK acționează exclusiv prin intermediul căilor colinergice vagale, stimulând secreția pancreatică [36].

Modificările de la nivelul mucoasei duodenale contribuie la reducerea secreției fermenților pancreatici prin diminuarea producției de secretină și CCK. Integritatea mucoasei jejunale este esențială pentru secreția adecvată a hormonilor enterici și stimularea secreției enzimatică în pancreas. Această interacțiune strânsă este demonstrată la pacienții cu boala celiacă, la care funcția exocrină pancreatică este corelată cu integritatea mucoasei intestinale. IPE la acești pacienți este reversibilă, regresând, odată cu restabilirea mucoasei intestinale, și restabilirea secreției adecvate

de CCK pe fond de dietă fără gluten [37]. Importanța integrității mucoasei intestinale și secreției suficiente de CCK a fost demonstrată de către Salvatore, în cercetarea efectuată pe un lot de copii cu enterite acute, la care a depistat, într-o proporție mare, IPE moderată (16%) și severă (12%), comparativ cu lotul de control (0%) [38].

Mecanismele inhibitorii se datorează eliberării somatostatinei și polipeptidului pancreatic, care coincide și cu eliberarea hormonilor stimulatorii. Expunerea continuă duodenală la nutrienți este considerată drept un alt mecanism al discontinuității, al diminuării răspunsului pancreatic la stimuli, deși nu există suficiente dovezi. Reducerea secreției enzimelor pancreatice în perioada postprandială tardivă este mediată de peptidul YY și GLP-1. Aceste peptide sunt eliberate de către mucoasa intestinului distal, ca răspuns la prezența intralumenală a nutrienților [34].

Cele patru categorii de enzime pancreatice (enzimele proteolitice, lipazele pancreatice, carboanhidrazele și nucleazele) îndeplinesc roluri distincte importante în procesul de digestie a nutrienților [13]. Proteazele și fosfolipazele sunt sintetizate de către celulele acinare sub formă de precursori inactivi, care sunt activați în lumenul duodenal. Enterochinaza, secretată de către celulele mucoasei duodenale, activează tripsina prin degradarea tripsinogenului. Tripsina, la rândul ei, degradează chimotripsinogenul și precarboxipeptidaza, obținându-se chimotripsina și carboxipeptidaza. Elastaza și colagenaza rezultă și ele din precursorii lor inactivi, sub influența tripsinei [13]. Un rol important în procesul activării lipazei pancreatice în lumenul duodenal îl au acizii biliari; totodată, aceștia participă la emulsifierea grăsimilor și facilitează expunerea acestora la enzime. Activitatea enzimelor pancreatice descrește pe parcursul tranzitului chimului alimentar prin tractul duodeno-ileal. Rata degradării intraluminale a enzimelor este diferită, în funcție de mecanismele specifice de inactivare, fiind influențată de diverși factori [26].

Deși testele funcționale directe de stimulare pancreatică rămân „standard de aur” pentru precizarea funcției exocrine a pancreasului, acestea nu sunt acceptate în practica medicală curentă din motive obiective. Diagnosticarea IPE prin testele indirecte accesibile a permis efectuarea mai multor cercetări pe un număr considerabil de pacienți, astfel contribuind la elucidarea incidenței IPE și a factorilor de risc pentru dezvoltarea acestei condiții patologice. Deși numeroși cercetători vorbesc despre acuratețea testului respirator cu trigliceride, marcate cu ^{13}C (^{13}C -MTGT) în depistarea IPE, investigațiile recente certifică avantajele metodei de diagnostic al IPE prin evaluarea EPF-1 [106].

Evaluarea EPF-1 s-a dovedit a fi o testare neinvazivă, excelentă pentru evaluarea funcției exocrine a pancreasului, valoarea EPF-1 corelând cu severitatea IPE apreciată prin testele directe. Sensitivitatea și specificitatea acestei metode depășesc 90% în IPE moderată și severă [107]. Conform rezultatelor meta-analizei realizate de Rohini, specificitatea metodei este considerată 90-100% și sensibilitatea 93-98% [3]. Evaluarea EPF-1 denotă o sensibilitate și specificitate înaltă în diagnosticarea IPE severe, atunci când este comparată cu testele directe (0,97 [95% CI, 0,86–0,99] și 0,91 [95% CI, 0,84–0,95], respectiv) și indirecte (0,96 [95% CI, 0,79–0,99] și 0,88 [95% CI, 0,59–0,97], respectiv) [108]. EPF-1 este o enzimă proteolitică cu greutate moleculară de 28 kDa, reprezentând 6% din totalul enzimelor secretate la nivelul pancreasului. Este activată în duoden de către tripsină și străbate intestinul subțire fără a fi degradată, concentrându-se în materiile fecale, în concentrație de cinci-șase ori mai mare decât concentrația pancreatică [4]. Testul este simplu, accesibil, stabil și reproductibil, cu o variabilitate intraindividuală extrem de redusă [109]. Există o corelație semnificativă între EPF-1 și volumul duodenal stimulat și cantitatea de bicarbonat, amilază, lipază și tripsină din aspiratul duodenal în timpul testului cu secretină-colecistochinină [107]. În scaunele lichide, când conținutul apei depășește 85%, efectul de diluție poate fi cauza rezultatelor fals pozitive în evaluarea EPF-1, de aceea este contraindicată testarea EPF-1 din mase fecale de consistență lichidă [110].

Ghidurile internaționale recomandă evaluarea EPF-1 în materii fecale pentru stabilirea diagnosticului de IPE [106, 30]. Astfel, “United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis” propune utilizarea EPF-1 pentru depistarea IPE, acesta fiind un test fezabil și accesibil, iar testul respirator cu ¹³C-trigliceride este recomandat ca unul alternativ [65].

Utilizarea metodei accesibile indirecte de apreciere a funcției exocrine pancreatice a permis derularea mai multor cercetări care au inclus pacienții cu DZ, efectuate pentru a evalua prevalența IPE și a determina factorii de risc pentru dezvoltarea acestei stări patologice. Actualmente, investigațiile confirmă o incidență sporită a IPE la pacienții cu DZ tip 1, DZ fiind o patologie cronică ce include multiple verigi etiopatogenice care au, drept consecință, dezvoltarea IPE cu maldigestie și malnutriție. IPE interferează cu alte dereglări funcționale ale sistemului digestiv, cauzând diverse simptome gastrointestinale și un tablou clinic nespecific, care provoacă, deseori, dificultăți de diagnostic. IPE la pacienții cu DZ este, de obicei, ușoară sau moderată și rar decurge cu steatoree, dar simptomele gastrointestinale alterează semnificativ calitatea vieții.

Potrivit unor studii, prevalența IPE constituie 41% la pacienții cu DZ tip 1 și 22% la pacienții cu DZ tip 2 [2]. În opinia altor autori, prevalența este mai mare, IPE fiind depistată la 50% dintre pacienții cu DZ tip 2 și la 40-73% dintre cei cu DZ tip1 [64].

Mecanismele fiziopatologice, care condiționează apariția IPE la pacienții cu DZ, sunt considerate următoarele:

- reducerea producției enzimelor pancreatice, cauzată de lipsa țesutului pancreatic funcțional (ca urmare a reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină; ischemia pancreasului exocrin și fibroza – consecințe ale microangiopatiei);
- micșorarea stimulării neurohormonale endogene, alterarea reflexelor entero-pancreatice, ca rezultat al neuropatiei autonome diabetice;
- degradarea enzimatică prematură, reducerea timpului de contact în dismotilitatea intestinală și SCBI;
- afectarea autoimună a pancreasului exocrin.

Ghidul “United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis”, lansat în 2017, menționează DZ drept una dintre cauzele IPE, luând în considerare cercetările care demonstrează atât atrofia pancreasului exocrin, cât și reducerea stimulării endogene a secreției exocrine pancreatice [65].

Cercetările ultrastructurilor pancreasului au relevat o conexiune continuă a matricei interstițiale a pancreasului exocrin și a celui endocrin, care poate fi deteriorată din cauza fibrozei. Extinderea interfețelor exocrine insulare rezultă în pierderea desmozomilor și a joncțiunilor de aderență între insule și celulele acinare și este asociată cu hipercelularitate, constituită din pericite și celule inflamatorii. Organizarea fibrelor de collagen este asociată cu prezența pericitelor, care diferențiază în miofibroblaști – celule pancreatice stelate [66]. Celulele pancreatice stelate reprezintă un rol central în fibroza pancreatică. Hiperglicemia provoacă proliferarea și activarea celulelor stelate și stimulează producerea collagenului prin calea protein-chinazei mitogen-activate, conducând spre fibroză. Pierderea comunicării celulare paracrine și fibroza remodelantă a matricei extracelulare pot cauza disfuncția axului hormonal intestinal insulino-acinar-ductal, rezultând atât IPE, cât și deficit de GLP-1 [66].

Analiza mai multor cercetări histopatologice a demonstrat prezența fibrozei pancreatice la 59,4% dintre pacienții cu DZ de durată [67,68]. Gepts raportează prezența fibrozei pancreatice la

18% dintre pacienții cu DZ tip 1, cu debut precoce, la mai puțin de 2 ani de evoluție a bolii. Spre deosebire de fibroză, infiltratul inflamator este depistat mai rar la acești pacienți [69].

Ulterior, a fost efectuată o meta-analiză a studiilor care au evaluat dimensiunile pancreasului, fiind selectate 17 cercetări, care au inclus în total 3 403 subiecți cu DZ tip 1 și DZ tip 2, iar lotul de control a constituit 1 980 de subiecți. Prin metode imagistice (ecografie, TC, RMN), s-au determinat suprafața pancreasului, volumul, diametrul, densitatea și cantitatea de grăsime din pancreas. Volumul pancreasului a fost depistat mai mic, decât în lotul de comparație, atât la pacienții cu DZ tip 1 ($-38,72 \text{ cm}^3$, 95%CI: $-52,25$ la $-25,19$, I₂ = 70,2%, $p < 0,05$), cât și la pacienții cu DZ tip 2 ($-12,18 \text{ cm}^3$, 95%CI: $-19,1$ la $-5,25$, I₂ = 79,3%, $p < 0,001$). Pacienții cu DZ tip 2 au avut un conținut sporit de grăsime în pancreas, comparativ cu lotul de control (+2,73%, 95%CI: 0,55 la 4,91, I₂ = 82,0%, $p < 0,001$) [70]. Philippe M.F. descrie reducerea dimensiunilor pancreasului la pacienții cu DZ, această reducere corelând cu micșorarea EPF-1 și activitatea chimotripsinei, ceea ce sugerează o corelație dintre dimensiunile pancreasului și funcția pancreatică exocrină [6].

Löhr M. a cercetat morfologia pancreasului la pacienți cu DZ tip 1, cu durata medie a bolii de 26 de ani. Volumul pancreatic a fost depistat redus la aceste persoane, comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$) [71]. Morfometria computerizată a pancreasului exocrin a atestat atrofie acinară și micșorarea dimensiunilor celulelor acinare. Totodată, la 1/2 dintre pacienți au fost depistate celule β reziduale, aceștia având durata DZ mai mică de 11 ani. Atrofia pancreasului nu a corelat cu supraviețuirea celulelor insulinice, cu durata DZ, nici cu microangiopatia [71].

Lipsa efectului trofic al insulinei nu reprezintă principalul mecanism al involuției porțiunii exocrine pancreatice. Cercetarea proceselor autoimune, care au drept țintă pancreasul exocrine, au fost efectuate în ultimii ani, pornind de la existența unei prevalențe mari a IEP la pacienții cu DZ tip 1. Prezența autoanticorpilor împotriva pancreasului exocrine, la unele persoane cu DZ nou diagnosticat, denotă existența unei reactivități încrucișate. Celulele acinare, concomitant cu cele β -pancreatice, pot fi degradate în procese autoimune la bolnavii cu DZ tip 1 [72]. Cercetătorii din Japonia au atestat o prevalență mare a infiltrației limfocitare a pancreasului exocrin la pacienții cu DZ tip 1 din Japonia, aceasta fiind raportată la 1/2 dintre pacienți [73]. Anticorpilor anti-anhidraza carbonică II (ACA) și lactoferin (ALF), antigeni prezenți în țesuturile ductelor pancreatice și acini, au fost detectați la 65% și, respectiv, 67% dintre pacienții cu DZ tip 1. Unul sau ambii anticorpi au fost depistați la 77% dintre pacienți. Niciunul dintre acești anticorpi nu a fost identificat la

persoanele cu DZ tip 2. Aceste rezultate denotă implicarea concomitentă, într-un proces autoimun patologic, a pancreasului exocrin și a celui endocrin [74]. Cecetarea publicată în 2004 de Enrico di Cesare demonstrează o prevalență mai mică a ACA și ALF, care este 20% la persoanele cu DZ tip 1 [75]. ACA au fost detectați în sângele pacienților cu retinopatie autoimună, precum și cu retinopatie asociată cancerului în populația generală [76].

Ulterior, a fost atestată o prevalență înaltă a IPE pentru ambele tipuri de DZ (tip 1 și tip 2), deși există o diferență semnificativă între prevalența IPE la pacienții cu DZ tip 1 și la cei cu DZ tip 2 (60 vs. 30%).

Rezultatele studiului prospectiv multicentric, realizat de Hardt, care au fost publicate în 2003, au demonstrat o prevalență semnificativă a IPE la pacienții cu DZ tip 2, aceasta constituind 35% [111]. Conform rezultatelor obținute de Vujasinovic et al, IPE, la pacienții cu DZ, are o incidență mai mică, estimată la 5,4% [112]. Cercetarea efectuată de Larger et al. în 2012, pe un număr de 195 de pacienți cu DZ tip 1, a confirmat o puternică asociere a IPE cu durata DZ tip 1. Larger a cercetat asocierea IPE cu diverși parametri, considerați factori de risc pentru dezvoltarea IPE la pacienții cu DZ. Potrivit rezultatelor obținute, a lipsit asocierea dintre IPE și doza de insulină, precum și cea dintre IPE și HbA1c [113]. Rezultatele cercetării lui Icks et al (2001) au dovedit o prevalență a IPE, care atinge 45,5% la pacienții cu DZ tip 1 și asocierea IPE cu sexul masculin și vârsta la această categorie de pacienți. Studiul realizat de Icks a avut, drept repere principale, asocierea IPE cu o serie de parametri clinici (indicele de masă corporală (IMC), debutul precoce al DZ, tabagismul sau consumul de alcool), dar nu a fost depistată o asociere a IPE cu durata DZ [114]. Cavalot et al (2006) a efectuat cercetarea IPE la 66 de pacienți cu DZ tip 1 și nu au atestat o asociere a IPE cu vârsta, cu durata DZ, cu valoarea HbA1c, cu debutul precoce al DZ și IMC [115]. Hardt et al (2000) au depistat asocierea simptomelor gastrointestinale cu prezența IPE, iar legătura dintre IPE și durata DZ sau consumul de alcool nu a fost demonstrat [116]. Rezultatele cercetărilor au permis evidențierea asocierii IPE cu durata DZ, cu doza necesară de insulină, cu controlul glicemic precar, cu severitatea DZ. De asemenea, a fost depistată dependența acestor parametri de severitatea IPE.

Totodată, studiile respective au avut numeroase limitări, care ar fi putut influența rezultatele: inexactitatea criteriilor de includere în cercetare, neexcluderea unor factori de risc pentru IPE. În cercetarea efectuată de Kangrga, IPE a fost depistată la 33% dintre pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2. Severitatea IPE a corelat pozitiv cu valoarea peptidului C, cu lipaza, cu PCR, cu

IMC ($p < 0,05$). De asemenea, același autor nu a depistat o asociere statistic semnificativă a disfuncției exocrine pancreatice cu durata DZ, cu HbA1c, cu amilază, cu trigliceride și vitamina D [4]. Investigațiile efectuate cu includerea pacienților pediatrici cu DZ tip 1 au demonstrat o prevalență a IPE ușoară la 35%, iar IPE severă - la 10% dintre aceștia (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. Prevalența insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat

Studiul	Prevalența IPE la pacienții cu DZ tip 1		Prevalența IPE la pacienții cu DZ tip 2	
	EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$	EPF-1 ≤ 100 $\mu\text{g/g}$	EPF-1 101-200 $\mu\text{g/g}$	EPF-1 ≤ 100 $\mu\text{g/g}$
Larger et al (2012) [113]	34 %	19 %	7 %	10 %
Icks et al (2001)[114]	45,5 %	25,9 %	26 %	-
Cavalot (2000) [115]	25,8 %	10,6 %	11 %	-
Hardt (2000) [116]	56,7 %	30 %	15 %	20 %
Yilmaztepe (2005)[117]	-	-	28 %	3 %
Rathmann (2001)[122]	-	-	18 %	12 %

Această diferență ar putea fi justificată prin existența mai multor factori implicați în patogenia IPE la pacienții cu DZ tip 1, unele dintre cele mai importante fiind neuropatia diabetică autonomă și afectarea reflexelor enteropancreatice, pe lângă afectarea motilității intestinale. Afectarea sistemului nervos autonom în DZ și legătura neuropatiei autonome diabetice cu IPE derivă din particularitățile anatomice și funcționale ale sistemului digestiv. Cercetările recente completează datele studiilor fundamentale, prezentând argumente suplimentare în acest sens. Potrivit ipotezelor actuale, modificările anatomice și funcționale ale pancreasului exocrin se datorează aceluiași mecanism genetica și imunologice ca și distrucția β -celulelor sau sunt o consecință a pierderii funcției celulelor β [120].

Infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) este foarte răspândită în populația generală, cu variații ale prevalenței ce țin de aria geografică, de vârstă, de condițiile socioeconomice [100].

Acțiunea extragastrică a *H. pylori* a fost cercetată mai detaliat în ultimii ani, pancreasul fiind unul dintre organele afectate de pe urma acestei infecții. Există o acțiune a factorilor agresivi produși de microorganisme precum lipopolizaharidele, citochinele proinflamatorii, care influențează fiziologia pancreasului. Existența mimicrii antigenelor bacteriene și umane este o altă cauză a afectării pancreatice în infecția cu *H. pylori*, una dintre consecințe fiind pancreatita autoimună [101]. De Luis raportează o asociere între seroprevalența *H. pylori* și durată DZ tip 1 [102]. Prevalența infecției cu *H. pylori* este mai semnificativă la pacienții cu DZ tip 1 și tip 2, comparativ cu populația generală. De asemenea, este mai mare rata reinfectării după eradicarea infecției cu *H. pylori* la pacienții cu DZ [103]. Enck și Xia publică rezultatele cercetărilor proprii care demonstrează lipsa asocierii simptomelor gastrointestinale cu infecția *H. pylori* la pacienții cu DZ tip 1 [104, 105].

Există o diminuare progresivă a funcției pancreatice exocrine, legată de vârstă, care are drept cauză hipoperfuzia, fibroza și atrofia. Herzig K.-H. a depistat o reducere semnificativă a funcției pancreatice exocrine la persoanele cu vârstă de peste 60 de ani, comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$). IPE a fost identificată la 21,7% de persoane vârstnice, fără patologie digestivă, fără anamnezic de intervenții chirurgicale gastrointestinale sau DZ [118]. Hedström A. depistează o insuficiență pancreatică exocrină la 10% dintre persoanele cu vârstă de peste 70 ani, la 5% dintre acestea IPE corespundea unui grad sever ($EPF-1 < 100 \mu\text{g/g}$) [119, 251]. Studiul cros-sectional recent a demonstrat asocierea IPE cu consumul de nicotină, reducerea EPF-1 moderată fiind depistată la 18%, iar severă - la 10% dintre fumători, comparativ cu lotul de control [251].

1.3. Aspecte epidemiologice și clinice ale diabetului zaharat tip 1

1.3.1. Diabetul zaharat tip 1 - date epidemiologice, complicații și pronostic. DZ este o patologie cronică care reprezintă o importantă problemă de sănătate, luând în considerație prevalența sa și influența negativă pe care o are asupra pronosticului și calității vieții, precum și prețurile de cost exagerate pe care le implică. DZ tip 1 este rezultatul lipsei totale sau deficitului aproape complet de insulină, apare mai frecvent la maturii până la 30 de ani și copii, ponderea acestuia constituind 5-10% din numărul pacienților cu DZ [54, 55]. DZ tip 1 este determinat de distrucția autoimună a celulelor β pancreatice, mediată de limfocitele T, în urma interacțiunii factorilor genetici predispozanți, precum și a factorilor de mediu. Drept consecință a pierderii celulelor secretoare de insulină, apar hiperglicemiile și posibilele complicații acute ale diabetului

zaharat - comele diabetice, iar pe termen lung - complicațiile diabetice micro- și macrovasculare [55].

Vârsta de debut a DZ tip 1 scade progresiv în ultimele decenii, iar studiul de cohortă, realizat pe populația finlandeză în 2008, preconiza în următorii 15 ani dublarea numărului cazurilor nou-diagnosticate la copiii cu vârsta până la 14 ani [52]. Datele prezentate de SEARCH for Diabetes in Youth Study indică următoarele: în perioada 2011–2012, numărul estimat de cazuri nou-diagnosticate a fost de 17 900 de copii, adolescenți și tineri până la 20 de ani cu DZ tip 1 [53]. În România, în 2015, incidența DZ tip 1 la copiii cu vârsta între 0 și 17 ani a fost de 10,27/100.000/an, iar în grupa de vârstă 0-14 ani a constituit 10,78/100.000/an, ceea ce situează România în topul țărilor cu incidență medie-mare a îmbolnăvirii (>10/100.000/an). În ceea ce privește tendința incidenței, în ultimele două decenii, aceasta a fost și este în ascensiune. La nivel național, la sfârșitul anului 2015, Registrul Român de Diabet al Copilului cuprindea 2 878 de copii cu DZ tip 1 [54].

Rezultatele studiilor din 1975 denotă o speranță de viață redusă cu 27 de ani la pacienții cu DZ tip 1 (diagnosticați la vârsta sub 15 ani), comparativ cu pacienții fără DZ [55]. Datele anilor 1984-2000 din National Health Interview Surveys SUA demonstrează reducerea cu 19 ani a speranței la viață a pacienților cu DZ tip 1 diagnosticați la 10 ani [20].

Numeroase studii retrospective au cercetat influența DZ tip 1 asupra mortalității, comparând influența DZ cu cea a altor patologii asupra anilor de viață pierduți (YLL). În studiul australian au fost incluși pacienții cu DZ tip 1 cu vârsta la debut sub 45 de ani, în perioada anilor 1997-2010. Speranța la viață estimată a fost 66,7 ani pentru bărbați și 70,9 ani pentru femei, existând o reducere cu 12,2 ani, comparativ cu populația generală (11,6 ani la bărbați și 12,5 ani la femei). Diferențe s-au înregistrat între cele două grupuri studiate (perioada anilor 1997-2003 și perioada anilor 2004-2010), în al doilea grup atestând o majorare a speranței la viață cu 1,9 ani la bărbați și cu 1,5 ani la femei [19].

Studiul longitudinal de 30 de ani din Pittsburgh a demonstrat că speranța la viață este mai mare în grupul persoanelor cu DZ tip 1, născute în perioada anilor 1965-1980, comparativ cu cele născute în intervalul de ani 1950-1964 (68,8 vs. 53,4 ani; $p < 0,0001$) [56]. Datele publicate de către Livingstone S.J. demonstrează reducerea speranței la viață cu 11 ani la bărbații cu DZ tip 1 și cu 13 ani la femeile cu DZ tip 1, în comparație cu populația generală fără DZ. Acest studiu a fost

efectuat utilizând datele registrului național (The Scottish Care Information-Diabetes Collaboration), care a cuprins un număr de 24 691 pacienți cu DZ tip 1 [57].

Reducerea duratei de viață la pacienții cu DZ tip 1 are loc din cauza complicațiilor acute metabolice la persoanele cu vârsta între 10 și 39 de ani și a bolilor cardiovasculare (BCV) la persoanele peste 40 de ani [58]. Mortalitatea, cauzată de complicații acute ale DZ tip 1, predomină în grupul subiecților cu durata DZ sub 10 ani. DZ este un factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară, cu o influență majoră asupra morbidității și mortalității cardiovasculare, 70-80% dintre pacienții cu DZ decedează din cauza bolilor cardiovasculare [58]. BCV au reprezentat 2/3 din cauza decesului la pacienții cu DZ tip 1, cu o durată de peste 40 de ani și au constituit doar 1/4 din pacienții cu DZ tip 1, cu durata mai mică de 35 de ani. La pacienții cu durata DZ peste 20 de ani, BCV sunt cauza decesului în peste jumătate din cazuri, în special atunci când există BCR terminală. BCR terminală este cauza decesului în 50% din situații când durata DZ este < 35 de ani și doar 5%, când durata DZ este de peste 40 de ani [59, 60]. Studiul epidemiologic din Wisconsin început în 1979 a inclus 996 de subiecți cu DZ tip 1. Rezultatele urmăririi pe o perioadă de 20 de ani a demonstrat o mortalitate de cauză cardiovasculară în 64% de situații [61]. Pacienții cu valori glicemice mari și cu HbA1c majorată au avut un risc mai mare de mortalitate de orice cauză [62].

Factorii de risc pentru BCV la pacienții cu DZ tip 1 au fost cercetați de către Mehta S.N., pe o cohortă care a inclus 4 463 de participanți. În acest sens a fost demonstrată asocierea BCV cu durata DZ, cu vârsta, cu nefropatia diabetică și insulinorezistența exprimată prin IMC majorat și valoarea trigliceridelor majorată [63]. Nu a fost depistată la pacienții cu DZ tip 1 o dependență a BCV de gender, HbA1c medie, presiunea pultasilă și hipertensiunea arterială [63]. Asemenea rezultate presupun existența unor altor factori care cauzează patologia cardiovasculară, agravând pronosticul pacienților, ceea ce face necesară elucidarea acestor aspecte și depistarea factorilor potențial reversibili sau care ar putea fi monitorizați.

Ameliorarea standardelor medicale și optimizarea abordării terapeutice a pacienților cu DZ tip 1 din ultimele decenii au majorat speranța la viață a persoanelor cu DZ tip 1, aceasta fiind mai mare comparativ cu anii precedenți. Cu toate acestea, există factori care ar putea fi modificați, aspecte mai puțin elucidate ale complicațiilor DZ, cum sunt consecințele neuropatiei autonome digestive, funcția pancreasului exocrin și statutul nutrițional al pacienților.

1.3.2. *Neuropatia diabetică autonomă digestivă*. Relativ frecvent este evocată legătura dintre neuropatia diabetică autonomă și IPE. Neuropatia diabetică este o complicație răspândită a DZ, afectând până la 50% dintre pacienți. Această complicație microvasculară diabetică are o influență semnificativă asupra calității vieții și asupra riscului cardiovascular, prezența neuropatiei autonome simptomatice indicând un pronostic rezervat al pacienților [77, 78]. Factorii de risc pentru neuropatia diabetică autonomă sunt considerați: controlul glicemic precar, durata mare a DZ, prezența microalbuminuriei, hipertensiunea arterială și dislipidemia. Neuropatia autonomă este mai frecvent asociată cu DZ tip 1, decât cu DZ tip 2 (60% la tip 1 și 35% la tip 2). Rolul principal în etiopatogenia neuropatiei diabetice îl are hiperglicemia cronică. Această afirmație a fost susținută de multiple cercetări de amploare, în special de studiul DCCT, centrat pe pacienții cu DZ tip 1 [79].

Hiperglicemia provoacă neuropatia diabetică autonomă prin mai multe căi: activarea căii polioli; glicozilarea non-enzimatică a proteinelor; stresul oxidativ; activarea căii hexozaminelor; perturbarea metabolismului acizilor grași esențiali; deficitul de factori neurotropici; procesele imunologice cu autoanticorpi dirijați împotriva nervului vag, a ganglionilor simpatici; creșterea activității proteinchinazei C; ischemia nervoasă cauzată de reducerea fluxului sangvin al trunchiurilor nervoase cu hipoxia endoneuronală. Toate aceste mecanisme au, drept consecință, supraproducția de radicali liberi de oxigen și de radicali superoxid cu reducerea dimensiunilor fibrelor nervoase, axonilor și tecii de mielină, cu descreșterea vitezei de conducere [7].

Simptomele digestive raportate de către pacienții cu DZ sunt legate cel mai frecvent de neuropatia autonoma și declanșate de dereglări funcționale ale diferitor organe digestive, aflate într-o stânsă legătură cauzală. Conform datelor din acest domeniu, manifestări gastrointestinale se întâlnesc la un număr mare de persoane, până la 50-70% dintre pacienții cu DZ prezentând acuze de acest fel [10,11]. Cele mai frecvente acuze ale pacienților sunt greața, balonarea abdominală, durerea abdominală, diareea, constipația, senzația de plenitudine gastrică. Drept consecință, are loc afectarea calității vieții și majorarea ratei de spitalizare a acestor persoane. Leeds J.S. demonstrează alterarea calității vieții la acești pacienți și asocierea simptomelor gastrointestinale cu un control glicemic precar ($p < 0,001$) [12]. Asocierea prezenței simptomelor gastrointestinale cu reducerea calității vieții a fost confirmată în ultimul deceniu prin numeroase studii cu ajutorul scorurilor și chestionarelor validate [237]. Luch demonstrează prevalența înaltă a refluxului

gastroesofagian anormal (28%) la pacienții cu DZ, existând o asociere a refluxului gastroesofagian cu NAC [201].

Încetinirea evacuării gastrice și dereglarea funcției motorii intestinale la pacienții cu DZ frecvent sunt consecințele neuropatiei diabetice autonome, care rareori este diagnosticată, evaluarea paraclinică a neuropatiei autonome gastrointestinale fiind dificilă. Studiile electrofiziologice au atestat disritmii ale undelor peristaltice, contracții pilorice prelungite și alterarea coordonării între antrum și duoden. Compromiterea relaxării zonei fundice a stomacului este considerată cauza simptomelor dispeptice și sașietății precoce. Gastropareza diabetică este cea mai frecventă manifestare a neuropatiei autonome digestive. Simptomele clinice ale gastroparezei diabetice sunt sașietatea precoce, anorexia, voma, grețurile, disconfortul epigastric, balonarea. Testele cu radioizotopi evidențiază încetinirea evacuării gastrice la 25-50% dintre pacienții cu DZ tip 1 sau 2, cu o durată lungă de evoluție [252]. Aceasta coexistă cu alte manifestări ale neuropatiei autonome - hipotensiunea ortostatică, tahicardia. Gradul afectării nu este proporțional cu simptomatologia, existând pacienți asimptomatici cu gastropareză pronunțată. În studiul efectuat de către Philip A. Low pe un lot de 231 de pacienți cu DZ tip 1 și DZ tip 2 și un lot de control care a inclus 245 de subiecți sănătoși, au fost evaluate severitatea și distribuția dereglărilor vegetative. În acest sens a fost utilizat chestionarul validat Autonomic Symptom Profile, care cuprinde 169 de puncte ce țin de aspectele manifestărilor vegetative. Circa 14% dintre pacienții cu DZ au avut CASS (Composite Autonomic Severity Score) mai mare sau egal cu cinci puncte, ceea ce indică o dereglare vegetativă moderată sau severă. Corelația simptomelor cu deficitul funcției sistemului nervos autonom a fost mai evidentă la pacienții cu DZ tip 1, comparativ cu pacienții cu DZ tip 2, deși, în general, a fost nepronunțată [80]. Există controverse în ceea ce privește corelația simptomelor gastrointestinale cu existența altor semne ale neuropatiei autonome, cum este variabilitatea intervalului R-R pe ECG [82].

Este cunoscut faptul că răspunsul secretor al pancreasului la ingestia alimentelor este realizat printr-un complex de mediatori neuronali, humoral și paracrini. Interacțiunea acestor factori stă la baza exercitării funcțiilor exocrine ale pancreasului. Căile aferente simpatice și parasimpatice modulează motilitatea, secreția și fluxul sangvin al tractului gastrointestinal. La pacienții cu DZ se observă o deviere în excreția polipeptidului pancreatic, a hormonilor intestinali (motilina), peptidelor intestinale vasoactive, care influențează funcția exocrină pancreatică. Rolul major în controlul fazei intestinale a secreției pancreatice este atribuit reflexelor enteropancreatice

vago-vagale, care stimulează secreția pancreatică în timpul fazei cefalice și a celei gastrice [81]. Producția fermenților pancreatici este dependentă de tonusul colinergic care, la rândul său, se modulează prin influența asupra receptorilor CCK, situați în nervii parasimpatici. În timpul fazei intestinale, celulele mucoasei duodenale eliberează CCK, stimulând secreția enzimelor pancreatice, secreția apei și bicarbonatului de către celulele ductale [81]. Pornind de la acest fapt, la bolnavii cu neuropatie autonomă, prin afectarea reflexelor enteropancreatice, se dereglează reacția secreției pancreatice la CCK și analogii ei.

Accelerarea tranzitului intestinal este atribuit neuropatiei diabetice autonome și denervării terminațiilor nervilor simpatici. Stresul oxidativ, care rezultă din excesul de ROS (reactive oxygen species), este considerat principalul mecanism al degenerării funcției neuronilor enterici la pacienții cu DZ. Hiperglicemia cronică provoacă modificarea caracteristicilor neurochimice ale neuronilor enterici, dereglarea sintezei oxidului nitric, ceea ce cauzează alterarea funcției tractului gastrointestinal [85]. Pacienții cu DZ prezintă modificări structurale în axonii fibrelor nervului vag, cu demielinizare segmentară și degenerare axonală atât în plexul mezenteric, cât și în cel submucos. Numărul celulelor în ganglionii vagali motori și ganglionii senzitivi simpatici este redus. Neuropatia autonomă diabetică este considerată drept mecanism patogenetic principal al modificărilor de motilitate a tractului gastrointestinal, dar există și afectarea altor mecanisme de reglare a funcției tractului gastrointestinal, legate de DZ, cum este dereglarea în activitatea celulelor interstițiale Cajal, independente de sistemul nervos autonom, dar și miopatia celulelor musculare netede intestinale [253].

Funcțiile motorii, senzitive și secretorii ale sistemului digestiv sunt reglate atât de sistemul nervos simpatic cu părțile sale simpatică și parasimpatică, cât și de sistemul nervos enteric cu ritmicitatea sa generată de către celulele interstițiale Cajal [83, 8]. Complementar neuronilor enterici, celulele interstițiale Cajal sunt celule non-neuronale, nongliale, prezente în tractul intestinal printre celulele musculare netede în interiorul țesuturilor esofagului, stomacului, intestinului. Celulele interstițiale Cajal sunt implicate în neurotransmiterea între neuronii motori intestinali ? eferenți din SNC și celulele musculare netede din peretele tractului gastrointestinal. Aceste celule funcționează ca și pacemaker, generând impulsuri și unde peristaltice lente drept rezultat. Reducerea numărului de celule interstițiale Cajal la pacienții cu DZ în stomac, în intestinul subțire și colon a fost raportată de către Foster și alți cercetători în baza rezultatelor biopsiei

gastrice la 14 pacienți cu gastropareză [84]. Reducerea funcționalității acestor celule are implicații semnificative în disfuncția tractului gastrointestinal.

Dereglarea motilității tractului gastrointestinal are drept consecință afectarea funcției exocrine a pancreasului și prin alte mecanisme [9]. Una dintre consecințele dismotilității tractului digestiv este SCBI, care, la rândul său, reprezintă una dintre cauzele IPE la pacienții cu DZ tip 1.

Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire este un dismicrobism caracterizat prin creșterea numărului bacteriilor necaracteristice în intestinul subțire $>10^5$ bacterii/ml în aspiratul din jejun. Simptomele specifice SCBI sunt similare IPE: balonarea, diareea, malabsorbția, pierderea ponderală, malnutriția. Cauza apariției SCBI este dereglarea mecanismelor de protecție, care sunt următoarele: secreția gastrică acidă, motilitatea intestinală normală, valva ileocecală intactă și funcțională, prezența imunoglobulinelor intralumenale, acțiunea bacteriostatică a sucului biliar și a celui pancreatic. În 90% cauza SCBI o constituie dismotilitatea intestinală și pancreatita cronică. Peristaltismul intestinal normal este mecanismul principal care previne proliferarea bacteriană la nivelul intestinului subțire și aceasta este frecvent afectată la pacienții cu DZ. Diverse studii arată o prevalență a SCBI 2,5-22% la grupul de control. La pacienții cu DZ SCIB se întâlnește mai frecvent decât în populația generală, unele studii demonstrând că 43% dintre pacienții cu DZ și diaree au SCBI [86]. Deseori, cauza SCBI este chiar IPE și pătrunderea în intestinul gros a resturilor alimentelor insuficient digerate din cauza IPE, aceasta inducând la disbioza intestinului gros și pătrunderea retrogradă a bacteriilor în intestinul subțire, astfel creându-se un cerc vicios. În acest caz, producții degradării bacteriene a nutrienților insuficient hidrolizați și endotoxinele bacteriene accentuează peristaltismul intestinului subțire și a celui gros, cu reducerea timpului de contact a fermenților pancreatici cu nutrienții și, drept rezultat, afectarea digestiei. Producții degradării bacteriene a componentelor chimului alimentar provoacă modificări organice ale peretelui intestinal (distrofie și inflamație), ceea ce cauzează alterarea absorbției produșilor hidrolizați și malabsorbție.

Încetinirea evacuării gastrice, afectarea motilității intestinale, neuropatia diabetică autonomă sunt mecanisme patogenetice care se întâlnesc la persoanele cu DZ și pot conduce la SCBI. La 1/3 dintre pacienții cu DZ tip 1 există a asociere a SCBI cu NAC. Asocierea SCBI cu simptome de gastropareză și o durată mai mare a diabetului a fost demonstrată în mai multe studii [12]. În opinia unor cercetători, prevalența SCBI la pacienții cu DZ tip 1 e mai mică decât la subiecții fără DZ. A. Adamska et al au efectuat un studiu pe 148 de pacienți cu DZ tip 1 și 41

subiecți fără DZ, aplicând testul respirator noninvaziv cu 20 g lactuloză. S-a remarcat o reducere a prevalenței SCBI în lotul de cercetare, comparativ cu lotul de control (56 de pacienți; 37.8% vs. 30 de persoane sănătoase; 73%; $p < 0,01$) [87].

În cercetarea efectuată de Faria M. a fost studiat tranzitul intestinului subțire la pacienții cu DZ tip 1, cu durată peste zece ani și corelația acestuia cu simptomele gastrointestinale și SCBI [86]. Timpul tranzitului orocecal în lotul de cercetare a fost stabilit majorat, comparativ cu lotul de control: 79 ± 41 min vs. 54 ± 17 min ($p < 0,05$). Nu a fost depistată o asocieră statistic semnificativă a timpului tranzitului orocecal, prelungit cu simptomele digestive și SCBI. Parametrii antropometrici au fost reduși la pacienții cu timpul tranzitului orocecal majorat ($p < 0,05$), comparativ cu cei cu timpul tranzitului orocecal normal. Timpul tranzitului orocecal a fost depistat redus sub limita de jos a normei la 30,8% din pacienții cu DZ tip 1. Această particularitate poate influența negativ statutul nutrițional la acești pacienți.

1.3.3. Rolul microbiotei intestinale la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Există numeroase interacțiuni dintre IPE, microbiota intestinală și inflamația intestinală. Microbiota intestinală reglează mai multe aspecte ale fiziologiei tractului gastrointestinal. Studii recente au demonstrat că modificările microbiotei intestinale alterează nivelurile moleculelor de tipul oxidului nitric, substanța P și endocanabinoide, care influențează funcția motorie a intestinului [88].

Un important factor reglator al tractului gastrointestinal și al altor sisteme de organe este 5-hidroxitriptamina (monoamin-serotonina). Peste 90% din 5-hidroxitriptamină este sintetizată în intestin de către celulele enterocromafine colonice, care este apoi transmisă spre plachetele circulante. Această moleculă reglează diverse funcții în organism: agregare plachetară, răspuns imun, dezvoltare osoasă [89, 90]. Investigații recente pun în evidență rolul microbiotei intestinale în reglarea nivelului de 5-hidroxitriptamină sangvină, concentrația plasmatică a 5-hidroxitriptaminei fiind redusă în studiile experimentale la șoarecii dezvoltați în lipsa colonizării microbiene a intestinului [91]. În acest sens sunt influențate maturarea imunologică și homeostazia, vascularizarea, proliferarea celulelor gazdei, semnalarea neurologică, funcțiile endocrine ale intestinului [92].

Influența microbiotei intestinale asupra microvasculației intestinului subțire și asupra fiziologiei tractului gastrointestinal a fost demonstrată *in vivo* pe șoarecii GF (ex-germ-free). La aceste animale suprafața intestinului a fost identificată redusă; de asemenea, s-a observat reducerea rețelei capilare. Aceste modificări au posibile implicații atât în funcția motorie a intestinului, cât și

în absorbția nutrienților [93]. Microbiota produce trimetilamină din fosfatidilcolină și L-carnitină, transformată apoi în trimetilamin-N-oxid. Concentrația mare circulantă de trimetilamin-N-oxid este un puternic factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei. Inhibarea producerii de trimetilamină de către microbiota intestinală la șoareci reduce nivelul plasmatic de trimetilamin-N-oxid și previne ateroscleroza, în pofida dietei aterogene [94].

Microbiota intestinală este compusă din bacterii anaerobe, anaerobe facultative și aerobe. La adultul sănătos, conținutul microbiotei este dominat de către *Bacteroides* și *Firmicutes*, care reprezintă 90% [95]. În proporții mici se conține și *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*. Conținutul microbiotei este stabil și individual, proporția speciilor microbiene și a tulpinelor variind considerabil de la o persoană la alta, în medie constituind 500-1000 specii de microorganisme [96]. Numărul bacteriilor este diferit în anumite porțiuni ale tractului gastrointestinal: 10^1 - 10^3 bact/g în conținutul stomacal; 10^4 - 10^7 bact/g în conținutul duodenal, iar în colon - 10^{11} - 10^{12} bact/g. Componenta microbiotei la fel diferă de la o porțiune a tractului gastrointestinal la alta [93]. Numeroși factori endogeni și exogeni influențează compoziția microbiotei intestinale: modalitatea de naștere (operație cezariană sau naștere naturală), răspunsul imun al gazdei, caracteristici genetice ale gazdei, dieta, xenobioticele, infecțiile, ritmul diurn, expunerea la factori microbieni externi [92].

Rolul microbiotei intestinale este extrem de important, întrucât participă la sinteza vitaminelor, a hormonilor steroizi și a substanțelor cu rol de neurotransmițător. De asemenea, microbiota intestinală este implicată în metabolismul sărurilor biliare, al componentelor alimentare, al medicamentelor. Totodată, bifidobacteriile și lactobacteriile stimulează sistemul limfatic intestinal, sinteza imunoglobulinelor și interferonului, mențin activitatea lizocimului. Bifidobacteriile sintetizează acidul ascorbic. De componența microbiotei depind procesele de fermentare, metanogeneza, fosforilarea oxidativă, biosinteza lipopolizaharidelor, menținerea integrității peretelui intestinal și reducerea riscului de colonizare cu bacterii patogene [97]. Importanța calității microbiotei intestinale pentru funcția imunitară a organismului a fost demonstrată și de rezultatele cercetării publicate în 2016 de Usitalo U. În acest context a fost efectuat un studiu prospectiv de cohort, care includea 7 473 de copii la finalizarea cercetării, urmăriți de la naștere pe o perioadă de zece ani. Astfel, administrarea probioticelor în primele 27 zile de viață se asociază cu reducerea riscului de a dezvolta autoimunitate insulară la copiii, care au un fundal genetic predispozant pentru dezvoltarea DZ tip 1 (HR, 0,66; 95% CI, 0,45-0,96).

Reducerea autoimunității insulare a fost adeverită la copiii cu risc înalt, cu genotip HLA DR4/4 (HR, 0,40; 95% CI, 0,21-0,74), nu și la copiii cu genotip, care conferă un risc moderat majorat (HR, 0,97; 95% CI, 0,62-1,54) [98].

Alterarea componentei florei intestinale frecvent întâlnită la pacienții cu DZ poate fi una dintre cauzele care accentuează malnutriția prin micșorarea sintezei vitaminelor, esherichia și bifidobacteriile participând la sinteza și absorbția vitaminelor K, a vitaminelor grupei B, a acidului folic. Bifidobacteriile și lactobacteriile contribuie la absorbția calciului (Ca) și a vitaminei D din intestin. Mediul acid din lumenul intestinal, menținut în cazul unei flore normale, contribuie la absorbția intestinală a fierului (Fe) [99].

1.4. Influența insuficienței pancreatice exocrine asupra morbidității, echilibrului nutrițional și a celui metabolic

Importanța majoră a funcției exocrine pancreatice este legată de maldigestia și malabsorbția, complicații care pot surveni drept urmare a unei IPE netratate [13]. IPE poate cauza sindromul insuficienței nutriționale, o multitudine de modificări trofice ca rezultat al insuficienței proteice și de vitamine, dereglări ale metabolismului lipidic, carbohidraților, mineralelor, cu importante consecințe fiziopatologice. Importanța depistării precoce a malabsorbției rezultă din complicațiile acesteia, deseori subevaluate, care agravează pronosticul pacienților cu DZ. Acestea includ modificările morfofuncționale în organele digestive (atrofia mucoaselor, alterarea conținutului florei microbiene), labilitatea circulației sangvine, imunodeficite, precum și dereglări endocrine [123,124].

Rezultatele studiului de cohortă prospectiv EuroOOPS au certifică importanța depistării stărilor de denutriție și a managementului nutrițional al pacienților spitalizați. Sistemul NRS-2002 (Nutritional Risk Screening) a fost utilizat atât pentru screening-ul subnutriției și aprecierea riscului de progresare a subnutriției la pacienții spitalizați, cât și pentru depistarea asocierilor dintre denutriție și rezultatele clinice [137]. Această cercetare a inclus 5 051 de subiecți din 26 de clinici europene, fiind colectate datele cu privire la complicații, mortalitate și durata spitalizării. Pacienții cu un risc nutrițional sporit, potrivit NRS-2002, au avut o durată mai mare de spitalizare (nouă vs. șase zile), au dezvoltat mai multe complicații pe parcursul spitalizării (30,6% vs. 11,3%) și au înregistrat o rată sporită de mortalitate (12,1 vs. 1,0%) [17, 138].

Conform datelor furnizate de Leavey S.F. et al, valoarea IMC redusă la inițierea hemodializei este un factor predictor independent al supraviețuirii la cinci ani a pacienților hemodializați. Cercetarea a confirmat și importanța albuminei serice, concomitant cu IMC, ca un factor de pronostic al pacienților aflați la hemodializă [18]. Pacienții cu malnutriție au un risc de mortalitate cardiovasculară cu 27% mai mare, conform Unated States Renal Data System (USRDS). Conform aceleași surse, reducerea cu 1g/dl a albuminei serice este asociată cu creșterea riscului de moarte cardiovasculară cu 39% (USRDS). Rezultate similare au fost obținute și de către Fleischmann et al., care au cercetat corelația mortalității pacienților aflați la hemodializă cu IMC și cu markerii nutriționali (albumina, prealbumina) [139]. Pacienții aflați la hemodializă au un risc sporit de moarte cardiovasculară, care crește cu 6% la pacienții cu IMC redus cu o unitate conform The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).

Asocierea dintre malnutriție, inflamație și ateroscleroză este una dintre ipotezele care explică mortalitatea cardiovasculară majorată la pacienții hemodializați. Totuși, cercetările nu au demonstrat o asociere longitudinală între malnutriție și evenimente cardiovasculare, cauzate de ateroscleroză, pentru a considera ateroscleroza drept cauză principală a deceselor pacienților la hemodializă [140,141]. Studiul observațional retrospectiv derulat în SUA a inclus datele a 15 121 131 de pacienți cu DZ în perioada anilor 1999-2014 și a avut drept scop evaluarea influenței malnutriției asupra mortalității și costurilor. În acest sens a fost demonstrat că riscul de mortalitate crește cu 69% la persoanele cu DZ și malnutriție, comparativ cu normoponderalii (HR, 1,69; 99,9% CI 1,64 - 1,75; P<0,0001) [142].

Studiul prospectiv longitudinal de cohortă derulat în Spania, care a inclus 430 de pacienți cu pancreatită cronică și IPE, urmăriți pe o perioadă medie de $8,6 \pm 4,6$ ani, a permis evidențierea unei incidențe mai mari a BCV în lotul pacienților cu pancreatită cronică și IPE, comparativ cu cei fără IPE (IRR 3,67; 95% [CI] 1,92–7,24; p<0,001). Pe lângă factorii deja cunoscuți ai riscului cardiovascular, tabagismul și hipertensiunea arterială, IPE este considerată un factor de risc independent, care se asociază cu majorarea incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu pancreatită cronică [16].

În studiul de cohortă prospectiv longitudinal, Domínguez-Muñoz demonstrează asocierea dintre IPE și mortalitatea sporită la pacienții cu pancreatită cronică (p<0,01) [143]. Valoarea redusă a markerilor nutriționali a fost asociată cu reducerea supraviețuirii la acești pacienți: retinol binding

protein ($p < 0,01$); albumina, prealbumina transferina ($p < 0,05$); magneziu (Mg), hemoglobina (Hb) ($p > 0,01$) [143].

În acest sens au fost publicate mai multe studii asupra malabsorbției pancreatice care au luat în calcul unii parametri serici ai statutului nutrițional (Mg, prealbumina, albumina, retinol binding protein, feritina, Hb) [143, 190]. Astfel s-a observat o reducere a valorilor acestor indicatori în serul pacienților asimptomatici cu IPE. Evaluând acești parametri, ar putea fi realizată o diagnosticare precoce a malabsorbției.

Mg este unul dintre cei mai răspândiți cationi în organismul uman și are importante roluri în diverse mecanisme fiziologice, activitatea a circa 300 de enzime fiind dependentă de Mg [144]. Deficitul de Mg este asociat cu mai multe stări patologice, ca și DZ, osteoporoza, manifestări neurologice și cardiovasculare, hipocalcemie, hipokaliemie [144]. Este demonstrată asocierea deficitului de Mg cu statutul proinflamator, cu afectarea tonusului vascular și disfuncția endotelială [145]. Numeroase studii au adevărat asocierea hipomagnezimei cu un profil lipidic aterogen. Conform rezultatelor unor cercetări, există o corelație pozitivă a Mg cu HDL-colesterol și o corelație negativă cu LDL-colesterol [146]. Hipomagnezemia corelează atât cu mortalitatea cauzată de patologia coronariană, cât și cu moartea subită, dat fiind rolul Mg în stabilitatea electrolică și balanța energetică a cardiomiocitelor [145]. Concentrația plasmatică a Mg este reglată prin echilibrul dintre absorbția sa intestinală și excreția renală. Absorbția intestinală a Mg are loc în ileon și colon, prin absorbție pasivă în caz de aport suficient, dar există și o componentă saturabilă. Rinichii au un rol major în homeostazia Mg și menținerea concentrației plasmatice optime. Reabsorbția tubulară a Mg este influențată de mai mulți factori, dintre care: RFG, statutul acido-bazic, factorii endocrini (parathormonul, calcitonina, insulina și glucagonul, vitamina D) [144]. DZ este una dintre stările care poate fi însoțită frecvent de hipomagnezemie. Deficitul de Mg se întâlnește într-o proporție mai mare la aceste persoane, comparativ cu populația generală. Deficit de Mg au 25-39% dintre persoanele cu DZ, în populația generală această cifră atingând 2,5-15%. Hipomagnezemia poate avea repercusiuni în special asupra dezvoltării complicațiilor macrovasculare și microvasculare diabetice [147,148]. Hipomagnezemia poate fi depistată la pacienții cu diaree cronică și steatoree, gradul deficitului corelând cu severitatea diareei [134]. Utilizarea de durată a inhibitorilor pompei de protoni este una dintre cauzele hipomagnezimei, foarte frecvent întâlnită în ultimii ani și este reversibilă [149].

Este remarcabil studiul efectuat de Lindkvist et al. privind evidențierea markerilor serici predictorii pentru IPE, utilizând testul respirator cu (13)C - trigliceride pentru diagnosticarea IPE. Valoarea Mg seric peste 2,05 mg/dl, valorile reduse ale albuminei, prealbuminei, retinol binding protein, Hb sub limita de jos a normei și valoarea HbA1c mai mare de normă au fost identificate asociate cu IPE în analiza univariabilă. Valoarea Mg seric sub 2,05 mg/dl permite depistarea IPE cu o sensibilitate, specificitate, valori predictive pozitive și negative de 0,88 (95% intervalul de confidență; 0,66-0,97), 0,66 (0,48-0,80), 0,58 (0,39-0,75) și, respectiv, 0,91 (0,73-0,98). Lindkvist a demonstrat că valorile vitaminelor liposolubile și retinol-binding-protein la limita de jos a valorilor de referință se asociază cu IPE [151].

Markerii nutriționali serici ar putea fi utilizați în practică pentru a orienta spre un posibil diagnostic de IPE la pacienții cu risc [150,151]. Aceste rezultate au sugerat posibilitatea utilizării markerilor serici nutriționali, pentru a prezice probabilitatea existenței IPE și a lua decizia de inițiere a terapiei enzimatice de substituție. Parametrii serici care permit depistarea malnutriției sunt considerați, conform “United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis”: Mg, prealbumina, retinol-binding-protein, 25-OH cholecalciferol (vitamina D), fier (Fe) și zinc (Zn) [65].

Chiar și în lipsa simptomelor digestive specifice, în cazul IPE are loc dereglarea absorbției micronutrienților în lumenul intestinal, în special a vitaminelor liposolubile. În cazul deficitului de micronutrienți, se formează cercuri vicioase pentru activarea unor vitamine și menținerea proceselor fiziologice normale, fiind necesare concentrații suficiente de alți micronutrienți în țesuturi.

Una dintre consecințele IPE este deficitul de seleniu, care contribuie, la rândul său, la progresarea IPE. În condițiile deficitului de seleniu, se pot dezvolta degenerarea și fibroza parenchimului pancreatic și lezarea organului de către radicalii liberi [125]. Suplimentarea cu Zn și seleniu este recomandată de către ghidurile internaționale complementar terapiei enzimatice de substituție în cazul IPE [128].

Deficitul de Zn și de vitamină A din IPE formează un cerc vicios, modificând procesele fiziologice și perturbând asigurarea organelor cu micronutrienți. Zn are un rol important în inhibarea expresiei citochinelor proinflamatorii, în supresia producerii de ROS și prevenirea deteriorărilor provocate de stresul oxidativ. Insuficiența de Zn provoacă lezarea celulelor acinare [126]. Totodată, deficitul de zinc, de magneziu și cupru alterează toleranța la glucoză [127].

IPE poate altera metabolismul vitaminei D și a Ca cu urmări nefavorabile asupra țesutului osos, malabsorbția cauzată de IPE cu deficit de vitamina D și Ca având drept consecință reducerea densității minerale osoase. La pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2 se întâlnesc modificări ale metabolismului Ca și osos, atât datorate dereglărilor absorbției de Ca, cât și excreției sporite de Ca, tipul 1 de DZ asociindu-se cu reducerea densității minerale osoase, cu osteoporoză și sporirea riscului de fractură [129]. Rezultatele cercetării lui Weber denotă o retenție estimată de Ca negativă la o pătrime din adolescentele cu DZ tip 1 incluse în studiu. La acestea se înregistra o excreție urinară de Ca sporită, comparativ cu lotul cu retenție pozitivă de Ca. Totodată, retenția estimată de Ca negativă a fost asociată cu un control glicemic precar, cu HbA1c mai mare, comparativ cu lotul de control [130].

Deficit de vitamina D a fost raportat la pacienții cu pancreatită cronică și IPE [131], conform altor cercetări IPE corelează cu densitatea minerală osoasă (DMO) redusă, dar nu există o corelație a nivelului de vitamina D cu DMO [131]. Deficitul de vitamina D și malabsorbția sunt principalii factori ai afectării DMO în cazul IPE [244]. Este demonstrată o asociere între DMO și absorbția de lipide și vitamine liposolubile [242].

Haas S. demonstrează asocierea IPE cu DMO în studiul care a inclus pacienți cu pancreatită cronică. Rezultatele cercetării adevăresc corelația directă dintre T-score și valoarea EPF-1 ($p=0,05$). Pacienții cu IPE și terapie de substituție enzimatică aveau valori ale parametrilor osteodensitometriei care corespundeau unei DMO majorate [132]. Un alt studiu care a cercetat DMO la pacienții cu pancreatită cronică, realizat de Duggan et al., a confirmat T-score redus la pacienții din lotul experimentat, comparativ cu lotul de control ($p<0,01$) [133]. Review-ul sistematic și meta-analiza realizată de Duggan au demonstrat că o pătrime dintre pacienții cu pancreatită cronică au osteoporoză (23,4%), iar 39,8% - osteopenie, rata combinației osteoporoză/osteopenie fiind 65% (95% CI 54,7–74,0). Prevalența osteoporozei în lotul de control a constituit 8,6–10,2% [241]. Rata fracturilor cauzate de traume minore în cazul pancreatitei cronice (4,8%) este comparabilă cu cea din cadrul altor boli gastrointestinale cu risc înalt de fractură (boala celiacă, ciroza hepatică). Cercetarea histomorfometriei osoase la subiecții cu pancreatită cronică și IPE a adevărit reducerea grosimei corticalei și a volumului osului trabecular cu deteriorarea microarhitectonicii osoase, comparativ cu controlul [243].

Așadar, există un deficit de mineralizare osoasă la pacienții cu DZ tip 1, care este accentuat în caz de IPE, atât datorită deficitului de vitamina D, cât și deficitului de Ca.

Deficitul de vitamina D este asociat cu majorarea valorilor markerilor de inflamație. Rezultatele studiului efectuat pe un lot de 294 de pacienți au fost publicate de Kaya T. în 2018. Acestea demonstrează asocierea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) majorate cu deficitul de vitamina D la pacienții cu DZ, existând o corelație inversă între acești doi parametri ($p < 0,001$) [135]. Factorii de risc, care sunt asociați cu reducerea DMO la pacienții cu DZ tip 1, sunt: vârsta tânără la debutul bolii, controlul glicemic precar, doza zilnică de insulină mare, IMC redus, scăderea funcției renale, prezența complicațiilor DZ [136].

Teichmann J. et al. au publicat rezultatele cercetării, în care au evaluat nivelul 1,25-dihidroxitamini D și 25-hidroxitamini D la femeile în premenopauză cu IPE. Aceștia au depistat valori semnificativ reduse ale ambilor metaboliți ai vitaminei D la femeile cu valoarea EPF-1 mai mică de 200 $\mu\text{g/g}$ [134]. Există o bază solidă de date care confirmă legătura dintre cantitatea de vitamina D și fiziologia ovarelor, fiind demonstrat rolul vitaminei D în disfuncțiile ovulatorii din SOP și infertilitate [238]. Studiul randomizat, dublu-orb, placebo-controlat realizat de Ashraf Moini a demonstrat eficiența suplimentării cu vitamina D a femeilor cu deficit de vitamina D și dismenoree, obținându-se reducerea durerii în lotul de cercetare ($p < 0,001$) [239].

Cercetarea efectuată de Biesmans a dovedit asocierea deficitului de vitamină B12 (cobalamina) cu IPE și valorile reduse ale EPF-1 ($p < 0,05$). Același autor raportează o prevalență a deficitului de vitamina B12 la 31,9% dintre pacienții cu IPE [152]. Deficitul de vitamina B12 cauzat de IPE este asociat cu manifestări hematologice, psihiatrice și neurologice. Este cauza atât a anemiei megaloblastice, uneori și a pancitopeniei, cât și a manifestărilor neurologice: parestezii, neuropatie periferică, iritabilitate, demență, psihoză, scăderea memoriei [153]. Infecția cu *Helicobacter pylori*, utilizarea inhibitorilor pompei de protoni, distrucția factorului intrinsec în cazul gastritei atroifice autoimune pot fi cauze ale deficitului de cobalamină [153]. Prevalența gastritei atroifice se consideră a fi de trei-cinci ori mai mare la persoanele cu DZ tip 1, comparativ cu populația generală, la care se întâlnește în 2%. Alterarea componentei florei intestinale frecvent întâlnită la pacienții cu DZ poate fi una dintre cauzele absorbției defectuoase a vitaminei B12, cauzată de consumul sporit al vitaminei B12 de către microorganisme în cazul dereglărilor în componența microbiotei intestinale [99].

Deficitul de vitamina B12 are un efect cardiovascular indirect: similar deficitului de acid folic, deficitul de B12 produce hiperhomocisteinemie (HHcy), care este un factor de risc independent pentru boala aterosclerotică [154]. Homocisteina (Hcy) este metabolizată pe două căi

enzimatice: trans-sulfurarea la cisteină, dependentă de vitamina B6, și remetilarea la metionină, în prezența cofactorilor: vitaminei B12 și acidului folic. Astfel, nivelul Hcy în sânge este invers proporțional cu nivelul plasmatic al folaților, al vitaminei B12 și piridoxal 5-fosfatului (vitamina B6). Nivelul moderat ridicat de Hcy este asociat cu riscul de infarct miocardic independent de alți factori cardiovasculari. Pentru prima dată ipoteza aterosclerozei dependente de Hcy a fost propusă de către McCully în 1969. În 1976 Wilken a demonstrat că pacienții cu boli coronariene au concentrații majorate de Hcy. HHcy a ajuns în atenția cercetătorilor în special după ce a fost demonstrat că valoarea majorată a Hcy majorează riscul de boli aterotrombotice [155]. Nivelul majorat al Hcy în plasmă este asociat cu creșterea mortalității generale și cardiovasculare, a insuficienței cardiace cronice, a incidenței atacurilor cerebrale, a demenței, a bolii Alzheimer și fracturilor osoase [156].

Majorarea nivelului plasmatic al Hcy cu 3mkM/l contribuie la majorarea cu 10% a riscului de patologie coronariană și cu 20% crește riscul de accident cerebral. Valoarea plasmatică a Hcy are o importantă corelație negativă cu concentrația apoA-I în BCV [157]. HHcy provoacă stresul oxidativ, formarea radicalilor liberi, mediată de Hcy prin activarea metaloproteinazelor, provocând remodelarea matricei extracelulare. Multe dintre fenomenele ce implică procesele de oxido-reducere, care sunt amplificate în HHcy, rezultă în apariția leziunilor aterosclerotice. Hcy stimulează factorii de coagulare și contribuie la coagulare în lipsa trombinei, stimulează activarea plachetară și formarea tromboxanului A2 în trombocite cu efect vasoconstrictor și proagregant [158]. Acest fondal proinflamator și protrombotic este favorabil apariției BCV: infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, tromboze de artere periferice. Induce procese mitogene cu proliferarea fibrelor musculare netede și subțierea intimei vaselor cu formarea matricei extracelulare de colagen și este o parte componentă în procesul de ateroscleroză [159]. Acest proces este direct influențat de Hcy sau este determinat de efectul mitogenic al factorilor de creștere endoteliali sau plachetari, eliberați prin lezarea celulelor endoteliale, cauzată de Hcy. Valori patologice majorate ale Hcy provoacă migrarea neutrofilelor spre peretele vascular, cu lezarea și detașarea celulelor endoteliale. HHcy induce formarea unei cantități semnificative de radicali liberi în celulele endoteliale, cauzând afectarea vasculară și reducerea biodisponibilității oxidului nitric [160]. Hcy inhibă celulele antioxidante intracelulare, inclusiv glutatation-peroxidaza, afectând astfel capacitatea celulelor de a neutraliza radicalii liberi. Reducerea biodisponibilității oxidului nitric (NO) diminuează elasticitatea structurilor peretelui arterial prin afectarea activității

metaloproteazelor. HHcy agravează stresul oxidativ prin creșterea dimetilargininei, inhibitor endogen al nitricoxidsintetaza (NOS), inhibând relaxarea vaselor cerebrale. Stresul oxidativ indus de Hcy este considerat a fi și un factor patogenetic al neuropatiei diabetice [160,161].

Hhcy este asociată cu insulinorezistența, care accentuează riscul cardiovascular la persoanele în cauză [162, 163]. Conform datelor cercetării lui Specht, factorii de risc cardiovascular sunt invers asociați sensibilității la insulină la adolescenții cu DZ tip 1. Adolescenții cu sensibilitatea la insulină intactă au avut factorii de risc cardiovascular similari persoanelor fără DZ [164]. DZ tip 1 poate fi asociat cu insulinorezistența, care în sine reprezintă un factor de risc cardiovascular [165].

Nivelul plasmatic al Hcy este influențat de: factorii de mediu și genetici, durata DZ, vârsta, IMC, controlul metabolic, funcția renală, statusul vitaminic. Analiza retrospectivă realizată de Balogh pe un lot de 1 010 pacienți cu boli cardiovasculare a demonstrat o corelație lineară negativă a Hcy cu HDL-colesterol și ApoAI și o corelație pozitivă cu PCR. Valoarea Hcy era mai ridicată la pacienții cu deficit de folat și vitamina B12 [166]. La fel certifică și datele publicate de Buyschaert M., existența unei corelații negative a Hcy plasmatice cu acidul folic la pacienții cu DZ tip 1 ($p < 0,05$). La acești pacienți s-a constatat o asociere pozitivă a nivelului plasmatic al Hcy cu vârsta, durata DZ, creatinina plasmatică și HDL-colesterol ($p < 0,05$) [167].

Corelația HHcy cu evenimentele cardiovasculare este mai semnificativă la persoanele cu DZ, comparativ cu cele sănătoase. Meta-analiza publicată de Clarke demonstrează existența valorilor sporite de Hcy la pacienții cu DZ [168]. HHcy corelează cu retinopatia diabetică, în special cu cea proliferativă [169]. Meta-analiza a 31 de studii care a inclus peste 6 mii de participanți a demonstrat că HHcy este un potențial factor de risc pentru dezvoltarea retinopatiei diabetice, în special a retinopatiei proliferative. HHcy se asociază cu microalbuminuria și reprezintă un factor de risc pentru progresarea disfuncției renale la persoanele cu DZ. Pacienții cu DZ tip 1 cu hiperfiltrare renală au valori mai reduse ale Hcy, comparativ cu subiecții sănătoși ($11,0 \pm 4,5$ vs. $13,4 \pm 7$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,01$). Valoarea Hcy plasmatice corelează cu RFG (DZ tip 1: $r = -0,43$; $p < 0,001$; persoanele sănătoase: $r = -0,39$; $p = 0,01$). RFG este, probabil, principalul factor care condiționează nivelul plasmatic de Hcy la pacienții cu DZ tip 1 [170].

Hcy și folatul au un rol critic în menținerea stabilității ADN, deficitul de folat inducând modificări epigenetice, instabilitate cromozomială, activare protooncogenă și transformări

maligne [171]. A fost demonstrată asocierea dintre riscul general de cancer atât cu valorile majorate ale Hcy, cât și cu valorile reduse de folat [172].

Secreția alterată de fermenți pancreatici în lumenul intestinal afectează digestia nutrienților și pot influența negativ prin descreșterea efectului stimulator asupra celulelor enteroendocrine în ileon și colon, cu reducerea sintezei și secreției GLP-1. Secreția GLP-1 este influențată de digestie și absorbția nutrienților în intestinul subțire [177]. Pacienții cu DZ tip 1 au un răspuns incretinic normal la ingestia de alimente, dar acțiunea incretinelor poate fi compromisă la acești pacienți și din cauza steatoreei cauzată de IPE. Secreția incretinelor este dependentă de prezența produselor de digestie în tractul gastrointestinal. Prin modificările secreției incretinelor, IPE poate cauza instabilitate metabolică, cu modificări permanente ale dozelor insulinei, cu efecte negative pe termen lung. Suplimentarea exogenă cu GLP-1 la pacienții cu DZ tip 1 cauzează o descreștere a valorii postprandiale maxime ale glicemiei cu 45%, indiferent de funcția reziduală a β -celulelor pancreatice [178]. Cercetările științifice au confirmat o variabilitate glicemică postprandială redusă substanțial la pacienții la care se infuza intravenos GLP-1. Efectul glicemic se asociază cu inhibiția majorării nivelului de glucagon în sânge și supresia eliberării endogene de polipeptid pancreatic, încetinirea evacuării gastrice [179]. Trialurile clinice, care au cercetat utilizarea GLP-suplimentar insulinoterapiei la pacienții cu DZ tip 1, au demonstrat reducerea HbA1c cu 0,6%, comparativ cu lotul de control [180]. Suplimentarea cu enzime pancreatice influențează favorabil sistemul incretinic, contribuie la majorarea GLP-1 și, respectiv, la ameliorarea profilului glicemic al pacienților cu DZ [177].

Organizațiile internaționale de specialitate recomandă examinarea pacienților cu DZ în vederea depistării IPE. Terapia enzimatică de substituție cu fermenți pancreatici (TESP) este recomandată pacienților cu DZ și IPE diagnosticată. În opinia unor autori, fermenții pancreatici sunt indicați pacienților cu IPE indiferent de prezența sau lipsa simptomelor, sau de gradul steatoreei, tratament necesar pentru a preveni deficitul de micronutrienți [174]. Necesitatea terapiei de substituție în IPE asimptomatică este în continuare discutată, lipsind trialuri clinice randomizate. Totuși, rezultatele mai multor studii încurajează utilizarea fermenților pancreatici chiar în lipsa steatoreei și pierderii ponderale. Conform rezultatelor studiului prospectiv publicate de Ewald, în care a fost evaluat efectul TESP asupra pacienților cu DZ tip 1 și DZ tip 2 cu IPE, au fost ameliorate simptomele gastrointestinale și steatoreea. La pacienții din lotul cu TESP s-a remarcat reducerea episoadelor de hipoglicemie ușoară și moderată [174]. Review sistematic al 12

trialuri clinice randomizate a demonstrat că TESP reduce semnificativ excreția grăsimilor în masele fecale, comparativ cu placebo. Totodată, se obține ameliorarea calității vieții la acești pacienți [173]. Ținând cont de rezultatele cercetării publicate de Creutzfeldt, realizată pe un număr destul de mic de pacienți, este răspândită o formă ușoară sau moderată de IPE la pacienții cu DZ tip 1, care nu progresează în timp și nu necesită TESP costisitoare [255].

Literatura de specialitate recomandă TESP, deoarece aceasta ameliorează simptomele intestinale, este rezolvată insuficiența vitaminelor liposolubile, se reduce riscul osteoporozei, care este exprimat la pacienții cu DZ tip 1 [175]. Prin aplicarea TESP, se va obține ameliorarea stării de nutriție, adaos ponderal, reducerea instabilității metabolice și ameliorarea controlului glicemic [176].

Echilibrarea metabolismului va avea drept consecință reducerea complicațiilor microvasculare și neuropatiilor și, posibil, a celor macrovasculare [174], fiind demonstrată expunerea pacienților cu DZ și IPE la riscul de a dezvolta ateroscleroză și evenimente cardiovasculare fatale [14].

Analiza surselor bibliografice a permis formularea scopului și obiectivelor cercetării. În lucrarea de față s-a propus evaluarea particularităților clinice și a celor paraclinice la pacienții cu DZ tip 1 și IPE și elaborarea recomandărilor în vederea optimizării conduitei terapeutice a acestei categorii de pacienți. Pentru a atinge scopul cercetării, au fost trasate următoarele obiective: evaluarea funcției exocrine a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1;

- aprecierea statutului nutrițional și profilului biochimic al pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență exocrină pancreatică;
- diagnosticarea complicațiilor microvasculare diabetice la pacienții cercetați și stabilirea asocierilor dintre acestea și insuficiența exocrină pancreatică;
- determinarea corelației dintre severitatea insuficienței enzimatice exocrine a pancreasului și durata diabetului zaharat, gradul compensării glicemice și intensitatea controlului glicemic;
- elaborarea recomandărilor în vederea depistării precoce a insuficienței exocrine a pancreasului și a optimizării conduitei terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

1.5. Sinteza datelor din literatură

IPE este o condiție patologică frecvent întâlnită la pacienții cu DZ tip 1, întrucât există la acești pacienți multiple mecanisme fiziopatologice care contribuie la dezvoltarea IPE: reducerea producției enzimelor pancreatice, cauzată de lipsa țesutului funcțional (ca rezultat al reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină; ischemia pancreasului exocrin și fibroza, ca rezultat al microangiopatiei), care cauzează atrofia pancreasului exocrin; micșorarea stimulării neurohormonale endogene, alterarea reflexelor entero-pancreatice, ca rezultat al neuropatiei autonome diabetice; degradarea enzimatică prematură, ca rezultat al reducerii timpului de contact în dismotilitatea intestinală și sindromul intestinului subțire contaminat; afectarea autoimună a pancreasului exocrin [67].

Pacienții cu DZ tip 1 manifestă diverse simptome digestive care afectează calitatea vieții. Simptomele sunt cauzate atât de IPE, cât și de alte dereglări funcționale ale sistemului digestiv (neuropatie diabetică autonomă cu dismotilitate intestinală, pareză gastrică), iar tabloul clinic al IPE fiind unul nespecific, IPE rămâne adesea nediagnosticată. Dereglarea proceselor digestiei și absorbției micronutrienților, drept consecință a IPE, rezultă în manifestări severe care alterează calitatea vieții pacienților și influențează nefavorabil pronosticul pacienților cu DZ tip 1, prin accentuarea dereglărilor metabolice și majorarea riscului cardiovascular. Funcțiile extradigestive ale pancreasului sunt importante, influența DZ și angiopatiei diabetice asupra acestora creând un posibil cerc vicios, cu consecințe puțin elucidate.

Deși ghidurile actuale ale organizațiilor internaționale de gastroenterologie menționează DZ drept o posibilă cauză a IPE, nu există standarde medicale legate de abordarea terapeutică a pacienților cu DZ și IPE, care ar permite diagnosticarea precoce a acestei entități patologice și intervenția terapeutică optimă [31]. Ameliorarea calității vieții pacienților cu DZ tip 1 și majorarea speranței la viață a acestor persoane sunt probleme de o stringentă actualitate. Elucidarea aspectelor etiopatogenice ale IPE și precizarea factorilor de risc asociați acestei dereglări la pacienții cu DZ tip 1 ar permite optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu DZ tip 1, screeningul în termeni rezonabili al IPE și instituirea, la necesitate, a TESP, care ar aduce beneficii considerabile, contribuind la ameliorarea calității vieții și pronosticului [21].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Materialul și design-ul cercetării

Pentru realizarea obiectivelor propuse a fost efectuat un studiu transversal care a inclus pacienți cu DZ tip1 spitalizați în secția Endocrinologie din cadrul SCM „Sfânta Treime”. Cercetarea s-a desfășurat pe parcursul anilor 2014-2016 și a inclus un număr de 138 de persoane. Pacienții au făcut cunoștință cu detaliile referitoare la cercetare, expuse în acordul informat și au consimțit participarea în studiu prin semnarea formularului de acceptare. Cercetarea a fost aprobată la ședința Comitetului de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 20 din 10 martie 2014).

Volumul eșantionului a fost apreciat prin aplicarea următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde: P_0 = Conform datelor bibliografice proporția pacienților cu DZ care au insuficiență pancreatică exocrină constituie în mediu 50,0% ($P_0=0,50$).

P_1 = Presupunem, că proporția pacienților cu DZ care au insuficiența exocrină în lotul de cercetare va constitui 75,0% ($P_1=0,75$); $P = (P_0 + P_1)/2=0,625$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5,0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$; Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$; f = Proporția subiecților care ar putea să abandoneze studiului din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1). Întroducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 0.625 \times 0.375}{(0.50 - 0.75)^2} = 65$$

Astfel, pentru realizarea obiectivelor propuse a fost necesară crearea a două loturi: lotul de cercetare L_1 care ar include nu mai puțin de 65 de pacienți cu IPE și lotul de comparație L_2 care ar include nu mai puțin de 65 de pacienți fără IPE.

Criterii de includere în cercetare au fost:

- vârsta mai mare de 18 ani
- femei și bărbați

- DZ tip 1 (diagnosticat conform criteriilor ADA 2014) [181]
- durata DZ peste 3 ani

Criterii de excludere din cercetare au fost:

- stare somatică gravă
- patologie primară a sistemului digestiv
- anamnezic de intervenții chirurgicale pe sistemul digestiv
- abuz de alcool
- tabagism
- sarcină

Numărul total de pacienți incluși în studiu a fost 138 de subiecți care au fost cercetați clinic și paraclinic. Lotul de cercetare (L₁) a fost contituit din 67 pacienți cu DZ tip1 și semne de IPE. Lotul de comparație (L₂) a fost reprezentat de 71 pacienți cu DZ tip 1 cu funcția exocrină a pancreasului neschimbată (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Structura loturilor de cercetare

Parametru	Minim	Maxim	Media	L ₁ IPE (+)	L ₂ IPE (-)	p
Vârsta (ani)	18	58	34,2±0,83	37,5±1,31	31,1±0,90	>0,05
Durata diabetului zaharat (ani)	3	50	13,7±0,78	17,8±1,25	9,8±0,70	<0,05
Vârsta la debutul diabetului zaharat (ani)	4	36	20,5±0,74	19,6±1,09	21,3±1,01	>0,05
Doza zilnică de insulina (Un)	25	70	43,1±0,76	42,3±1,01	43,9±1,12	>0,05

Pentru realizarea studiului au fost selectați pacienții cu DZ tip 1 care au corespuns criteriilor de includere în cercetare, 85 bărbați (61,6%) și 53 femei (38,4%). Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 18 și 58 ani, iar vârsta medie a constituit 34,19±0,834 ani. Durata medie a DZ a fost 13,7±0,78 ani, pacienții incluși în cercetare având o durată a bolii de minim 3 ani, iar cea mai lungă durată fiind de 50 ani. Vârsta la debutul DZ a fost în mediu 20,5±0,74 ani. Majoritatea pacienților administrau insulina umană, 88 persoane (64%). Insulinoterapia cu analogi de insulină administrau 50 pacienți (36%), perioada medie de administrare fiind 5,47±0,484 ani. Doza zilnică de insulină administrată a variat între 25 și 70 unități, doza zilnică medie constituind 43,1±0,75 unități.

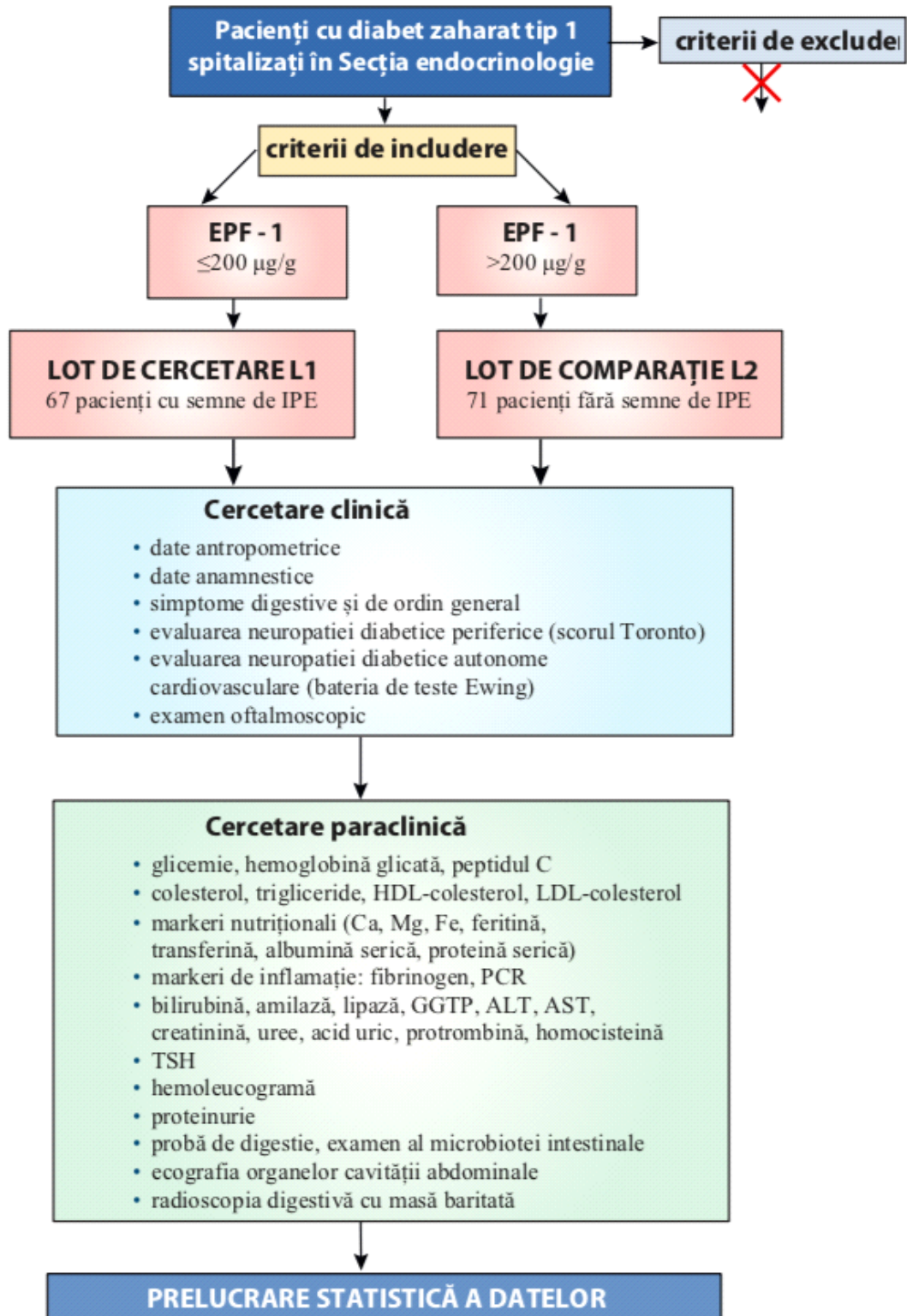


Fig. 2.1. Design-ul studiului

2.2. Metode de investigare utilizate în cadrul cercetării

Pacienții incluși în studiu au fost cercetați clinic, paraclinic și evaluați cu ajutorul chestionarului elaborat cu acest scop. Chestionarul a inclus mai multe compartimente: date anamnestice cu privire la patologiiile concomitente, evoluția DZ, simptomele prezente și date ce țin de calitatea autocontrolului glicemic. Au fost înregistrate datele antropometrice, evaluat profilul biochimic al subiecților și cercetată prezența complicațiilor microvasculare ale DZ: neuropatie diabetică periferică, retinopatie diabetică, nefropatie diabetică, neuropatie autonomă cardiovasculară (NAC). În acest sens au fost efectuate investigații paraclinice pentru excluderea patologiei organice a sistemului digestiv: radiosopia digestivă cu masă baritată, endoscopia digestivă superioară, examenul ecografic al organelor cavității abdominale.

2.2.1. Examinarea clinică

Simptome. Primul compartiment al studiului a fost dedicat simptomelor digestive și celor de ordin general. Astfel, s-au fixat datele referitoare la prezența următoarelor semne generale: fatigabilitate, palpitații cardiace, vertij, scădere ponderală. Simptomele digestive analizate au fost: grețuri, vome, balonare abdominală, durere în abdomen, eructații, pirozis, disfagie, senzație de plenitudine în epigastru, scaunul instabil. Pacienții au fost rugați să relateze dacă persistă simptome ale complicațiilor neurologice periferice ale DZ: durere, amorțeli, furnicături, slăbiciune și ataxie în membrele inferioare, simptome ale membrilor superioare.

Date anamnestice. Următoarea parte componentă a cercetării a cuprins informația ce ține de prezența condițiilor considerate de către mai mulți autori drept factori de risc pentru dezvoltarea IPE: durata DZ, doza zilnică de insulină administrată, gradul compensării DZ [182]. Datele ce ne permit evaluarea gradului de compensare a DZ: regularitatea autocontrolului glicemic și ajustarea dozelor insulinei, frecvența apariției complicațiilor acute ale DZ - stări de hipoglicemie și hiperglicemie.

Indici antropometrici. Evaluarea datelor antropometrice ale pacienților a reprezentat un alt compartiment al studiului. Toți pacienții au fost supuși examenului antropometric, fiind înregistrați următorii indicatori: talia (T), masa corporală (M), circumferința abdomenului (CA). A fost calculat indicele masei corporale (IMC), care reprezintă raportul dintre greutatea și pătratul înălțimii persoanei: $IMC (kg/m^2) = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie (m}^2\text{)}$. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, IMC, cunoscut drept indicele Quetelet, este un instrument util în evaluarea statutului nutrițional și aprecierea asocierilor gradului de nutriție cu riscurile de mortalitate și morbiditate

[185]. Valoarea IMC < 18,5% indică subnutriție, starea satisfăcătoare de nutriție fiind considerată la valori ale IMC cuprinse între 18,5 kg/m² și 24,9 kg/m² (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Caracteristica statutului nutrițional în funcție de IMC

IMC (kg/m ²)	Statut nutrițional
< 18,5	Subnutriție
18,5–24,9	Nutriție satisfăcătoare
25,0–29,9	Suprapondere
>30	Obezitate gradele I, II, III

Notă: * [185].

A fost măsurată CA pentru a evalua obezitatea centrală. Conform acordului Federației Internaționale de Diabet, obezitate centrală este considerată circumferința taliei ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei, cu referire la rasa caucaziană. Valorile, care depășesc aceste cifre, indică asocierea unui oarecare grad de insulinorezistență, care poate fi întâlnită și la pacienții cu DZ tip 1 [186].

2.2.2. Examinarea paraclinică: evaluarea funcției exocrine pancreatice și a microbiotei intestinale

Evaluarea elastazei pancreatice în materii fecale (EPF-1) a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică, care a permis depistarea atât a semnelor IPE la pacienți, cât și aprecierea severității acesteia. EPF-1 este o enzimă proteolitică cu greutate moleculară de 28 kDa, reprezentând 6% din totalul enzimelor secretate la nivelul pancreasului. Este activată în duoden de către tripsină și străbate intestinul subțire fără a fi degradată, concentrându-se în materiile fecale, în concentrație de cinci-șase ori mai mare decât concentrația pancreatică [4]. Specimen recoltat – materii fecale proaspete, emise spontan în orice moment al zilei. Stabilitatea probei este de șapte zile la 2-8°C. Testul nu interferează cu prezența altor enzime din tractul gastrointestinal, nu este afectat de administrarea unui tratament de substituție cu fermenți pancreatici și nu necesită întreruperea medicației [5].

În stările caracterizate de insuficiență a funcției pancreatice exocrine rezultă o scădere a concentrației enzimatică în materiile fecale. Interpretarea rezultatelor se face după cum urmează:

Valorile EPF-1 > 200 µg/g, materiile fecale se înregistrează atunci când funcția pancreasului exocrin este normală.

Valorile elastazei pancreatice ce variază între 101 și 200 µg/g, materiile fecale indică o insuficiență pancreatică ușoară sau moderată.

Valorile EPF-1 ≤ 100 µg/g, materiile fecale denotă o insuficiență severă a funcției exocrine pancreatice.

Examenul microscopic al materiilor fecale (proba de digestie) a fost efectuat pentru evaluarea eficienței digestiei alimentelor pe parcursul tranzitului intestinal. Cu acest scop au fost cercetați următorii parametri în materii fecale: fibrele musculare, grăsimile (grăsimile neutre – trigliceride, acizii grași liberi), sărurile de acizi grași (săpunuri și colesterol), amidonul și celuloza. Prezența acestor elemente într-o cantitate mare în scaun indică tulburări de digestie, absorbție sau tranzit intestinal. Condițiile de pregătire pentru investigație: trei zile anterior examenului coprologic, pacientul respectă un regim alimentar echilibrat, care include: 50-60 g unt, 100-200 g carne roșie, 500 g lapte, 200-300 g cartofi, 100 g pâine. Este recomandată excluderea consumului de alcool [187]. Timp de o săptămână înainte de recoltare, pacientului nu i se administrează bariu, uleiuri minerale, bismut, compuși de magneziu, laxative și nu utilizează supozitoare, creme, lubrifianti.

Valori de referință:

- fibre musculare nedigerate: lipsă;
- fibre musculare digerate: rare < 10 fibre/hpf (câmp microscopic de putere mare);
- grăsimi neutre (trigliceride): < 50 globule/hpf;
- acizi grași liberi, săpunuri: < 100 globule/hpf;
- amidon, celuloză: rare (5-10 granule/10-15 hpf) [187]. Conținut sporit de acizi grași în scaun, în special acizi grași liberi și săpunuri, este caracteristică sindromului de maldigestie. Majorarea cantității de grăsimi neutre și fibre musculare parțial digerate sau nedigerate în cantitate mare în scaun se asociază cu disfuncția exocrină a pancreasului sau tranzit intestinal accelerat. Cantitatea de fibre musculare corelează cu cantitatea de grăsimi în scaun. Cantitatea mare de amidon și celuloză în scaun este cauzată de IEP și tranzit intestinal accelerat.

Examinarea microbiotei intestinale. Prelevarea materialului pentru examinare s-a făcut după una-trei zile de regim alimentar, cu excluderea băuturilor alcoolice și alimentelor picante, în lipsa terapiei cu antibiotice. A fost utilizată metoda clasică de însămânțare pe medii de cultură cu

aprecierea cantitativă. Grupurile cercetate: flora fiziologică, bacteriile condiționat patogene și cele aerobe (clostridiile).

2.2.3. *Examinarea paraclinică: evaluarea parametrilor biochimici*

Examinările biochimice au fost efectuate utilizând analizatorul imunologic automat Immulite 2000, analizatorul automat fotometric CHEM WELL. Pentru a determina parametrii biochimici în sânge, au fost utilizate mai multe metode: chinetică standardizată IFCC, spectrofotometrică (enzimatică colorimetrică), coagulometrică, imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA), imunoturbidimetrică.

Astfel, au fost evaluați următorii parametri biochimici: alaninaminotransferaza (ALT; U/l), aspartataminotransferaza (AST; U/l), gama-glutamilttransferaza (GGTP; U/l), bilirubina ($\mu\text{mol/l}$), protrombina (%), fibrinogen (g/l), albumina (g/l), proteina (g/l); substanțele minerale: Mg (mmol/l), Ca (mmol/l), Fe ($\mu\text{mol/l}$) (cantitatea totală în ser); feritina ($\mu\text{g/l}$), transferina (g/l); amilaza (U/l), lipaza (U/l); Ac anti *Helicobacter pylori* IgG; proteina C reactivă (PCR; mg/l); TSH (mU/l); ureea (mmol/l), creatinina ($\mu\text{mol/l}$); acid uric ($\mu\text{mol/l}$); peptidul C (ng/dl).

Colesterolul total (mmol/l), HDL-colesterol (mmol/l) și trigliceride (mmol/l) au fost evaluate prin metoda spectrofotometrică. LDL-colesterol a fost estimat utilizând formula propusă de William T. Friedewald: $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - 0,2 \times \text{trigliceride}$.

Hemoleucograma cu evaluarea Hb (g/l), formulei leucocitare, VSH (mm/h) a fost efectuată cu analizator automat pe principiul citometriei în flux cu fluorescență. Au fost examinate formula leucocitară și valoarea limfocitelor. Conform datelor din acest domeniu, a fost evidențiat rolul limfocitelor ca un indicator al pierderii protecției imune, cauzată de afectarea statutului nutrițional [188].

Pentru evaluarea HbA1c prin metoda imunoturbidimetrică, a fost utilizat FIA8000 Quantitative Immunoassay Analyzer Getein Biotech.

Controlul diabetului zaharat. Valoarea hemoglobinei glicate (HbA1c), glicemia. Valoarea HbA1c <7% este recomandată drept țintă terapeutică pentru majoritatea pacienților cu DZ tip 1, iar valoarea HbA1c <6,5% - anumitor pacienți care nu reprezintă risc de hipoglicemie [183]. Aceste recomandări elaborate de ADA în 2014 sunt bazate pe rezultatele trialului clinic randomizat controlat prospectiv DCCT, care a demonstrat că un control glicemic bun este asociat cu reducerea ratei complicațiilor microvasculare diabetice. Studiul EDIC a confirmat beneficiul microvascular al controlului glicemic intensiv la pacienții cu DZ tip 1 [184].

2.2.4. *Investigații imagistice. Ecografia organelor abdominale.* Au fost examinate ecografic organele cavității abdominale, utilizând aparatul Hitachi HI VISION Avius. Aceasta a permis atât aprecierea dimensiunilor pancreasului, cât și examinarea organelor cavității abdominale cu scopul depistării unei eventuale patologii a organelor digestive. Ecografia este o metodă simplă și accesibilă, care permite depistarea modificărilor specifice pancreatitei cronice, cea mai frecventă cauză a IPE. Ecografia pancreasului este o metodă de diagnostic eficientă pentru depistarea modificărilor specifice pancreatitei cronice, permițând vizualizarea calcinatelor pancreatice patognomonice pentru pancreatită cronică, având o sensibilitate/specificitate bună (67% / 98%) [209]. O condiție fundamentală a fost excluderea unei patologii organice a pancreasului la pacienții incluși în cercetare. A fost examinat aspectul ecografic al pancreasului cu scopul evidențierii unor eventuale criterii morfologice specifice pancreatitei cronice: aspect lobular „fagure de miere”, aspect lobular fără „fagure de miere”, chisturi, ramuri dilatate ale ductelor dilatate, margini hiperecoice ale ductului pancreatic [189]. Totodată, s-au evaluat dimensiunile și ecogenitatea fiactului, dimensiunile venei portale și a venei lienale, precum și modificările colecistului. Ecografia abdomenului efectuată a jeun, după un repaus alimentar de minimum opt ore, a permis identificarea încetinirii pasajului gastric prin depistarea conținutului stomacal, care lipsește în normă.

2.2.5. *Evaluarea complicațiilor microvasculare diabetice*

O importantă etapă a cercetării a fost reprezentată de evaluarea complicațiilor microvasculare ale DZ: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, neuropatia diabetică periferică și neuropatia vegetativă cardiovasculară. Evaluarea integrității sistemului nervos autonom al tractului gastrointestinal a fost realizată indirect, prin evaluarea motilității gastrice și depistarea încetinirii evacuării gastrice, vizibilă la ecografie și radiosopia digestivă superioară cu masă baritată. *Radioscopia digestivă* cu masă baritată a fost efectuată folosind aparatul Shimadzu Flexavision F3. Această metodă de investigație a permis evaluarea motilității gastrice, diagnosticul stazei gastrice și încetinirii tranzitului pe intestinul subțire.

Aprecierea neuropatiei autonome cardiovasculare. Pentru diagnosticul NAC am utilizat testele funcționale vegetative, cunoscute drept bateria de teste a lui Ewing. Aceasta constă din cinci teste neinvazive, standardizate și reproductibile: variația frecvenței cardiace la hiperpnee, răspunsul frecvenței cardiace la trecerea la ortostatism, variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva, răspunsul tensiunii arteriale la ortostatism și al tensiunii arteriale la contracția izometrică

a mâinii. Testele respective fac parte din panelul propus de către CAN (cardiovascular autonom neuropathy) Subcommittee of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group pentru diagnosticarea NAC. Se recomandă screening-ul NAC la pacienții cu DZ tip 1, cu durata bolii peste cinci ani, în special la cei cu un control glicemic precar [193]. Bateria de teste Ewing este redată în Tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Bateria de teste reflexe cardiovasculare (Ewing) *

Testul	Interpretare		
	Normal	Borderline	Anormal
Variația frecvenței cardiace la respirație profundă	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,0$
Variația frecvenței cardiace la ortostatism (raportul R-R 30/15)	≥ 15 confracții/minut	11-14 confracții/minut	≤ 10 confracții/minut
Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva (RV)	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Variația tensiunii arteriale la trecerea în ortostatism	≤ 10 mmHg	11-29 mmHg	≥ 30 mmHg
Variația tensiunii arteriale la efort izometric	≥ 16 mmHg	11-15 mmHg	≤ 15 mmHg

Notă: * [193].

Pacienții au fost rugați să nu consume cafeină, alcool și nicotină pe o perioadă de 12 ore înainte de testare. De asemenea, se recomandă sistarea antihistaminicelor, neurolepticelor, antidepresantelor. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee, la trecerea în ortostatism și variația frecvenței contracțiilor cardiace, au fost teste efectuate cu ajutorul electrocardiografului, înregistrând derivațiile standard. Răspunsul tensiunii arteriale (TA) la ortostatism și la contracția izometrică a mâinii a fost cercetat utilizând tensiometrul. La pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă, manevra Valsalva nu a fost efectuată. Răspunsul patologic la fiecare test a fost apreciat cu două puncte, iar cel situat la limită - cu un punct. Scorul total de severitate reprezintă

suma scorurilor individuale și permite evaluarea gradului de NAC. Rezultatul pozitiv la un singur test cardiovagal indică o posibilă NAC sau NAC precoce, cel puțin două teste pozitive sunt necesare pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului de NAC. Prezența hipotensiunii ortostatice, concomitent cu anomaliile testelor de frecvență cardiacă, semnifică prezența unei NAC severe [193].

Clasificarea NAC în funcție de scorul Ewing: NAC ușoară - două-trei puncte; NAC moderată - patru-șase puncte; NAC severă - șapte-zece puncte [194].

Testele care reflectă activitatea parasimpatică a sistemului nervos vegetativ sunt: variabilitatea FCC la inspir profund, variația frecvenței cardiace la trecere în ortostatism (interval RR 30/15), variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva. Funcția simpatică vegetativă este caracterizată prin răspunsul TA la trecere în ortostatism și prin răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii.

Aprecierea neuropatiei diabetice periferice. Scorul Toronto a fost utilizat pentru diagnosticul neuropatiei diabetice periferice și aprecierea severității neuropatiei. Acesta este un instrument veridic și reproductibil. Evaluarea scorului clinic permite corelarea acestuia cu leziunile structurale ale nervilor periferici [191].

Evaluarea neuropatiei senzitiv-motorii periferice, conform scorului Toronto, cuprinde trei părți:

- simptomele prezente (durere, amorțeli, furnicături, slăbiciune și ataxie în membrele inferioare; simptome ale membrelor superioare);
- evaluarea reflexelor (rotulian și achilian);
- testele pentru sensibilitate termică (stimuli calzi/reci); sensibilitate presională (cu ajutorul monofilamentului Semmes-Weinstein); sensibilitate tactilă (atingere cu tampon de vată); sensibilitate vibratorie (cu diapazon 128 Hz), mioartrochinetică (simțul poziției).

Fiecare componentă a scorului a fost apreciată cu zero-unu puncte în funcție de prezență sau absență, cu excepția reflexelor, care au fost apreciate cu zero, cu unu sau două puncte (normal, redus sau absent). Scorul zero-cinci puncte semnifică lipsa neuropatiei diabetice periferice, șase-opt puncte denotă neuropatie diabetică periferică ușoară, 9-11 puncte găsim în cazul neuropatiei diabetice periferice moderate, iar peste 12 puncte atestă neuropatie diabetică periferică severă. Scorul maxim poate constitui 19 puncte [192].

Aprecierea retinopatiei diabetice. Pentru depistarea retinopatiei diabetice a fost efectuat examenul oftalmoscopic de către medicul oftalmolog, cercetarea fiind efectuată în secția Oftalmologie din cadrul SCM “Sfânta Treime”. Examenul oftalmoscopic a permis stadializarea retinopatiei diabetice după criteriile American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel Preferred Practice Pattern Guidelines [195]. Retinopatia diabetică neproliferativă (RDNP) poate fi minimă, moderată sau severă (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. Clasificarea retinopatiei diabetice *

Gradul retinopatiei diabetice	Semne depistate la oftalmoscopie
RDNP ușoară	doar anevrisme
RDNP moderată	microanevrisme și alte semne (hemoragii în flacără sau punctiforme, noduli cotoñoși, exsudate dure), dar mai puțin pronunțate decât RPDNP severă
RDNP severă	RPDNP moderată și oricare din următoarele semne: hemoragii intraretinale (≥ 20 în fiecare cadran); anomalii venoase în lanț în două cadrane; anomalii vasculare intraretinale (într-un cadran); fără semne de RPDNP
RDP	RPDNP severă și unul sau mai multe semne: neovascularizare; hemoragie în vitros sau preretinală

Notă: * [195]; RPDNP - retinopatie diabetică neproliferativă; RDP - retinopatie diabetică proliferativă.

Diagnosticul nefropatiei diabetice. A fost evaluată calitativ microalbuminuria la subiecții incluși în cercetare. Valoarea pozitivă a microalbuminuriei a fost considerat un criteriu pentru estimarea cantității nictimerale de proteină din urină. Funcția renală a fost evaluată folosind rata estimată a filtrării glomerulare (RFG) [196, 197].

Rata filtrării glomerulare a fost calculată prin formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation), validată pentru pacienții cu DZ [196]:

$RFG \text{ estimată (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times \text{creatinina serică}^{-1.154} \times \text{vârsta}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (pacienți de culoare)} \times 0.742 \text{ (femeie); (creatinina în mg/dl) [196].}$

Boala cronică de rinichi este definită prin albuminurie persistentă ($>300 \text{ mg/24 ore}$ sau $>200 \mu\text{g/min}$), confirmată cel puțin de două ori, timp de trei-șase luni și declinul progresiv al GFR. Valoarea normală a albuminei urinare este considerată $<30 \text{ mg/g}$.

Valoarea moderat majorată a albuminei urinare, considerată microalbuminurie (30-300 mg/g), este asociată cu un risc sporit de boală renală și BCV. ADA (American Diabetes Association), în recomandările practice din 2014, propune renunțarea la divizarea valorii proteinei urinare în microalbuminurie și macroalbuminurie, fiind recomandată utilizarea termenului de albuminurie persistentă. Aceasta include atât valorile de albumină de peste 300 mg/24 h, cât și 30–299 mg/24 h [196]. În Tabelul 2.5 a fost redată clasificarea actuală a nefropatiei diabetice după valoarea proteinuriei.

Tabelul 2.5. Clasificarea nefropatiei diabetice (2014)*

Stadiul	Raportul albumină/creatinină (mg/g)	RFG (ml/min/1.73 m ²)
Stadiul 1 (prenefropatie)	Normoalbuminurie (<30)	≥30
Stadiul 2 (incipient)	Microalbuminurie (30-299)	≥30
Stadiul 3 (nefropatie manifestă)	Macroalbuminurie (≥300) sau proteinurie persistentă	≥30
Stadiul 4	Orice valoare a albuminuriei	<30
Stadiul 5	Orice valoare a albuminuriei în condiții de hemodializă	<30

Notă: * [196].

Stadializarea bolii cronice de rinichi a fost făcută conform acordului KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), care stabilește cinci stadii pentru boala cronică de rinichi în cadrul „KDIGO Position Statement On The Definition and Classification Of Chronic Kidney Disease” (Tabelul 2.6).

Tabelul 2.6. Stadiile evolutive ale bolii cronice de rinichi*

Stadiul	Descriere	RFG (ml/min/1.73 m ²)
1	RFG normală sau majorată	≥90
2	RFG ușor redusă	60-89
3	RFG moderat redusă	30-59
4	RFG sever redusă	15-29
5	IR	<15 (sau hemodializă)

Notă: * [197]; RFG - rata filtrării glomerulare; IR - insuficiență renală.

2.2.6. *Examinări complementare.* Pacienții la care s-a depistat EPF-1 semnificativ redusă, cu suspexie la o cauză organică a IPE, în special pancreatită cronică, și o stare nesatisfăcătoare de nutriție au fost investigați suplimentar, fiind efectuată tomografia computerizată a organelor cavității abdominale. Această metodă permite determinarea cu exactitate a schimbărilor morfologice ale pancreasului, specifice pancreatitei cronice (calcinat, dilatarea ductului Wirsung). Am examinat markerii serologici ai bolii celiace la doi pacienți din lotul de cercetare, ambii având IPE severă și caracteristici clinice și paraclinice specifice atât IPE, cât și bolii celiace. Am examinat anticorpii antitransglutaminaza tisulară IgG și IgA prin metoda ELISA. Valorile de referință pentru anticorpii antitransglutaminaza tisulară IgG și IgA: <10 U/mL este considerat negativ; ≥10 U/mL este rezultat pozitiv.

La un lot de 30 de persoane a fost evaluată Hcy plasmatică, prin prelevarea à jeun a sângelui venos. Metoda de determinare a Hcy a fost realizată prin metoda imunoenzimatică cu detecție prin chemiluminiscență. Valorile de referință: 5-12 μmol/L. Limita de detecție – 0,5 μmol/L.

2.3. Metodele de analiză statistică

În acest context au fost elaborate chestionare standardizate, care au inclus date anamnestice și date antropometrice. Într-un formular special au fost codificate și introduse rezultatele examinărilor clinice și paraclinice efectuate, iar ulterior analizate statistic. Pentru analiza statistică s-au utilizat tabelele de contingență, în baza cărora au fost estimate diferențele între grupuri, folosind testul χ^2 Pearson. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică (M) ± devierea standard (DS), iar pentru compararea între aceste grupuri a fost aplicat criteriul t-Student. Semnificația statistică a diferențelor dintre valorile medii a fost considerată $p < 0,05$ și intervalul lor de încredere - 95%. Datele primare au fost prelucrate în programul SPSS (varianta 11.5). Toate chestionarele au fost valide și introduse în program. Calcularea șanselor (Odds Ratio, OR) și a intervalului de încredere (CI) egal cu 95% a fost utilizată pentru evaluarea capacității parametrilor de a repartiza subiecții în grupele cu valori normale sau anormale. În calitate de criteriu de semnificație statistică, a fost considerată valoarea $p < 0,05$, iar valoarea p cuprinsă între 0,05 și 0,1 a fost considerată tendință statistică. Metodele de analiză statistică a rezultatelor obținute au corespuns scopului și obiectivelor trasate în cercetare. Prelucrarea statistică a datelor a permis formularea unor concluzii veridice.

3. CARACTERISTICILE CLINICE ȘI PARACLINICE DE ORDIN GENERAL ALE SISTEMULUI DIGESTIV LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1

3.1. Particularități ale simptomelor digestive și de ordin general la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină

3.1.1. *Caracteristica generală a loturilor de studiu.* Persoanele cu DZ tip 1 prezintă simptome digestive mai frecvent, comparativ cu populația generală datorită mai multor mecanisme patogenetice ce implică sistemul digestiv, aceasta afectând calitatea vieții. Totodată, este comună o subdiagnosticare a stărilor patologice ale sistemului digestiv la pacienții cu DZ tip 1, iar lipsa unui diagnostic cert face dificilă abordarea terapeutică optimală a acestor pacienți. În capitolul ce urmează a fost analizată prezența simptomelor digestive și de ordin general la pacienții cu DZ tip 1 și a fost precizată dependența simptomelor de funcția pancreatică exocrină. Au fost examinați factorii care ar putea favoriza apariția IPE la pacienții cu DZ tip 1: durata DZ, vârsta pacienților, vârsta la debutul DZ.

În baza valorilor EPF-1 care au permis identificarea unei disfuncții a pancreasului exocrin, au fost create două loturi de cercetare. Lotul de bază a fost alcătuit din 67 de pacienți (40 de bărbați și 27 de femei), care au avut valoarea $EPF-1 \leq 200 \mu\text{g/g}$, un semn de reducere a funcției exocrine a pancreasului. Pacienții fără semne de IPE, 71 la număr, cu valoarea EPF-1 peste $200 \mu\text{g/g}$, au constituit lotul de comparație (45 de bărbați și 26 de femei). Valoarea $EPF-1 \leq 200 \mu\text{g/g}$ a fost depistată la 48,5% din numărul total de pacienți incluși în cercetare. Această prevalență a IPE la pacienții cu DZ tip 1 este similară datelor din domeniu, expuse în Capitolul 1 (Figura 3.1).

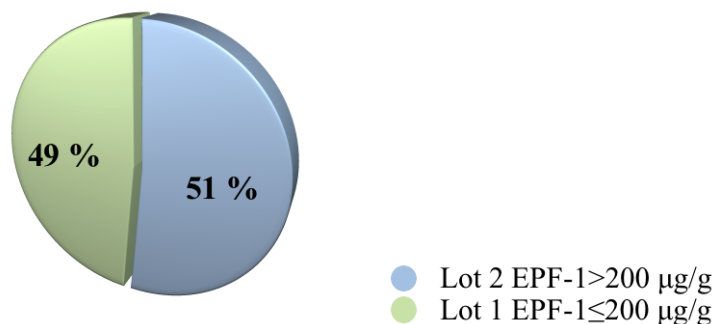


Fig. 3.1. Prevalența insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Au fost analizate rezultatele mai multor studii, care au evaluat corelațiile IPE cu diferiți factori: vârsta pacienților, durata DZ, vârsta pacienților la debutul DZ, doza de insulină, gender.

Datele din domeniu sunt contradictorii în această privință. Unii cercetători identifică asocieri între IPE și debutul precoce al DZ, precum și doza de insulină. Cavalot în cercetările sale nu a depistat o asociere a IPE cu vârsta, durata DZ sau vârsta la debutul DZ [115].

Tabelul 3.1 reprezintă datele cercetării proprii care reflectă legătura IPE cu durata DZ și vârsta la debutul bolii.

Tabelul 3.1. Caracteristicile generale ale loturilor de cercetare

Parametrul	EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$	EPF-1 > 200 $\mu\text{g/g}$	Valoarea p	χ^2
Vârsta la debutul DZ (ani)	19,5 \pm 0,91	21,3 \pm 0,67	>0,05	-
Durata DZ (ani)	17,84 \pm 1,252	9,80 \pm 0,699	<0,001	-
Vârsta la momentul cercetării (ani)	37,47 \pm 1,316	31,08 \pm 0,907	>0,05	-
Bărbați (n)	40	45	>0,05	0,197
Femei (n)	27	26	>0,05	0,197

Pacienții cu IPE (L1) au avut o durată medie a DZ de 17,8 \pm 1,25 ani, pe când subiecții din lotul fără semne de IPE (L2) o durată medie a DZ de 9,8 \pm 0,7 ani ($p < 0,001$). Hardt (2002) a demonstrat asocierea IPE cu durata mare a DZ. Rezultatele obținute de Larger et al. (2012) confirmă asocierea între durata DZ și IPE la pacienții cu tip 1 de DZ [113]. Rezultatele cercetării proprii au adeverit că pacienții cu o perioadă de timp mai mare de la momentul depistării DZ au înregistrat valori mai mici ale EPF-1. Evaluarea coeficientului de corelație Pearson a permis evidențierea unei corelații slabe negative între valoarea EPF-1 și durata DZ ($r = -0,391$; $p < 0,01$). Prin urmare, funcția exocrină a pancreasului regresează odată cu majorarea duratei DZ.

Conform rezultatelor publicate de Icks, există o dependență a IPE de vârsta pacienților [182]. Vârsta medie a persoanelor incluse în cercetare a constituit 34,19 \pm 0,83 ani. Vârsta mai tânără au avut pacienții fără semne de IPE (31,1 \pm 0,90 ani), comparativ cu persoanele din L1 (37,5 \pm 1,31 ani), diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$). Rezultatele cercetărilor efectuate de Icks au demonstrat asocierea IPE cu vârsta, nu și cu durata DZ sau cu vârsta pacienților la debutul DZ [114].

Nu a fost depistată o asociere a debutului mai precoce a DZ cu IPE ($r=0,055$; $p>0,05$). Vârsta medie la debutul DZ a constituit $20,5\pm 0,75$ ani. În lotul de cercetare, pacienții au avut o vârstă mai mică la debutul DZ ($19,6\pm 1,08$ ani), comparativ cu lotul cu funcție pancreatică exocrină neschimbată ($21,3\pm 1,01$ ani), fără a exista o diferență statistic semnificativă ($p>0,05$).

Dintre pacienții cu funcție exocrină redusă, au fost 43 de persoane (64%) cu $EPF-1\leq 100$ $\mu\text{g/g}$, ceea ce corespunde IPE severe. Pacienții din sublotul cu reducere severă a funcției exocrine pancreatice ($EPF-1\leq 100$ $\mu\text{g/g}$) au avut vârsta medie de $38,76\pm 1,717$ ani mai mare comparativ cu lotul cu funcție exocrină păstrată $31,1\pm 0,9$ ani ($p<0,05$). Nu au fost depistate diferențe semnificative comparând lotul fără semne de IPE cu vârsta medie $31,08\pm 0,907$ ani și lotul cu IPE moderată cu vârsta medie $35,17\pm 1,968$ ani ($p>0,05$). Nu a fost remarcată o dependență între prevalența IPE și vârsta la debut a DZ ($p>0,05$).

Rezultatele cercetării lui Icks au confirmat asocierea IPE cu sexul masculin [114], dar majoritatea studiilor prezintă rezultate contrare, existând mai multe date care neagă dependența funcției exocrine pancreatice de gender [182]. În cercetarea proprie au fost incluse 53 de femei, 27 dintre acestea (50,9%) având semne de IPE. Valoarea $EPF-1\leq 100$ $\mu\text{g/g}$, ceea ce corespunde unei IPE severe, a fost depistată la 16 femei (30,2%). Valoarea $EPF-1$, cuprinsă între 101 și 200 $\mu\text{g/g}$, a fost depistată la 11 femei, ceea ce a reprezentat 20,7% din numărul total de femei incluse în cercetare. Din cei 85 de bărbați incluși în cercetare, $EPF-1\leq 200$ $\mu\text{g/g}$ au avut 40 de persoane, ceea ce reprezintă 47%. Semne de IPE severă ($EPF-1\leq 100$ $\mu\text{g/g}$) au avut 27 de bărbați (31,7%). Alți 13 bărbați (15,3%) aveau valoarea $EPF-1$ în limitele 101-200 $\mu\text{g/g}$. Nu au fost observate diferențe statistic semnificative ale valorilor $EPF-1$ în funcție de gender ($p>0,05$), lipsind o diferență a prevalenței IPE la femei și bărbați (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Severitatea insuficienței pancreatice exocrine în funcție de gender

Parametru	$EPF-1\leq 100$ $\mu\text{g/g}$	$EPF-1$ 101-200 $\mu\text{g/g}$	$EPF-1>200$ $\mu\text{g/g}$	Valoarea p
Bărbați (n)	27	13	45	>0,05
Femei (n)	16	11	26	

3.1.2. *Caracteristica indicilor antropometrici ai pacienților cercetați.* Analiza datelor antropometrice ale pacienților a constituit următoarea etapă a studiului, fiind evaluați următorii

parametri: talia, masa ponderală, CA, IMC. Malnutriția din cadrul IPE poate contribui la reducerea masei corporale și IMC, acesta fiind un marker important al statutului nutrițional. Conform OMS, valoarea optimă a IMC este cuprinsă între 20 și 25 kg/m². Societatea Europeană de Nutriție Clinică și Metabolism a sugerat că criteriul de diagnostic al malnutriției ar trebui să fie IMC < 18.5 kg/m² sau pierdere neintenționată în greutate (>10%, indiferent de perioada de timp, sau >5% timp de trei luni). Cu toate acestea, malnutriția poate fi prezentă sub mai multe forme, sarcopenia și deficitul de nutrienți specifici pot surveni și în lipsa IMC redus sau a pierderii în greutate [151]. Surplusul ponderal poate fi una dintre cauzele IPE la pacienții cu DZ tip 2, steatoza pancreatică fiind frecvent întâlnită la acești pacienți, concomitent cu steatoza hepatică, și se află într-o corelație cu sindromul metabolic [198]. Pacienții cu DZ tip 1, spre deosebire de persoanele cu DZ tip 2, mai rar au surplus ponderal și un IMC sporit, deși este demonstrată posibilitatea asocierii insulinorezistenței la persoanele cu DZ tip 1 [199].

Valoarea minimă a CA în loturile de cercetare a constituit 63 cm, iar cea maximă - 110 cm. Valoarea medie a CA la pacienții incluși în studiu a fost 79,81±0,767 cm. În lotul de comparație a fost obținută valoarea CA 79,82±1,109 cm, iar în lotul de cercetare aceasta constituia 79,82±1,066 cm (p>0,05). La bărbați, media CA a fost 82,46±0,942 cm. În lotul cu IPE, valoarea medie a CA la bărbați a constituit 80,9±1,347 cm, iar CA la bărbații fără IPE - 83,84±1,296 cm. La femei valoarea medie a CA a constituit 75,58±1,086 cm. Contrar rezultatelor obținute la bărbați, la femeile cu IPE valoarea CA a fost depistată mai mare, comparativ cu cele cu funcția exocrină neschimbată (78,22±1,721 cm la femeile cu IPE și 72,846±1,102 cm la cele cu funcție pancreatică păstrată; p>0,05).

De asemenea am efectuat o repartizare a pacienților în subloturi, în funcție de IMC: persoanele supraponderale cu IMC>25 kg/m²; persoanele normoponderale cu IMC 20-24,9 kg/m²; persoanele cu deficit ponderal și IMC<18,5 kg/m². Valoare mai mică a EPF-1 a fost depistată în sublotul pacienților cu IMC mai mic. Din numărul total de pacienți incluși în cercetare, valoarea sub 18,5 kg/m² au avut-o opt persoane, dintre care cinci pacienți aveau EPF-1<200 μg/g. Greutate corporală normală (IMC 18,5-24,9 kg/m²) aveau 102 pacienți. Dintre persoanele normoponderale, EPF-1>200 μg/g au avut 51 de pacienți, iar EPF-1≤100 μg/g - 34. Alte 34 de persoane au avut EPF-1 ușor redusă: 101-200 μg/g. Pacienți cu surplus ponderal (IMC >25 kg/m²) au fost în total 28, iar IMC ≥30 kg/m², ceea ce corespunde obezității, au avut trei dintre aceștia. Majoritatea pacienților supraponderali au avut EPF-1>200 μg/g (17 persoane). Valoarea EPF-1≤100 μg/g au

avut-o cinci persoane supraponderale, iar șase pacienți supraponderali - valoarea EPF-1 cuprinsă între 101 și 200 $\mu\text{g/g}$. Dintre persoanele cu obezitate, la doi pacienți funcția pancreatică exocrină era păstrată, iar un pacient avea semne de IPE severă ($\text{EPF-1} \leq 100 \mu\text{g/g}$).

Rezultatele obținute au permis evidențierea tendinței de reducere a EPF-1 la pacienții cu IMC redus, deși diferențele au fost statistic ne semnificative (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. IMC la pacienții cercetați

IMC (kg/m^2)	EPF-1 ($\mu\text{g/g}$)			Valoarea p
	≤ 100	101-200	>200	
$<18,5$	4	1	3	$>0,05$
18,5-24,9	34	17	51	
>25	5	6	17	

În lotul pacienților cu IPE, greutatea corporală a fost depistată redusă ($65,7 \pm 1,45 \text{ kg}$), comparativ cu cei cu funcția pancreatică păstrată ($69,83 \pm 1,52 \text{ kg}$) ($p > 0,05$). IMC mai mic a fost înregistrat în lotul cu IPE. Tendința reducerii greutății corporale și IMC, odată cu progresarea IPE, o corelație directă pozitivă dintre acești parametri și EPF-1, deși statistic ne semnificativă ($p > 0,05$), este mai vizibilă dacă divizăm lotul de cercetare în două subploturi. Conform recomandărilor organizațiilor de specialitate, valoarea EPF-1 mai mică decât $100 \mu\text{g/g}$ corespunde IPE severe [67, 176, 31]. Sublotul pacienților cu $\text{EPF-1} \leq 100 \mu\text{g/g}$ a fost constituit din 43 de pacienți. Aceștia au avut greutatea și IMC mai mici, comparativ cu pacienții care au avut valoarea EPF-1 în limitele $101-200 \mu\text{g/g}$ și mai mici, comparativ cu rezultatele pacienților cu funcția exocrină pancreatică păstrată (Figura 3.2).

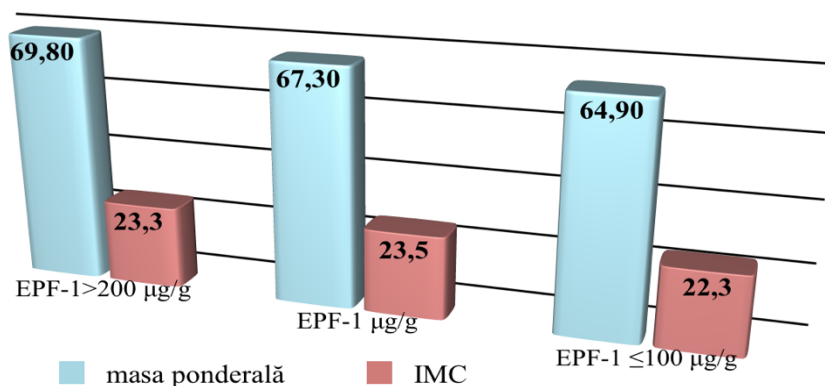


Fig. 3.2. Masa ponderală și IMC în loturile de cercetare

Notă: $p > 0,05$.

Analizând IMC în funcție de gender, au fost observate unele diferențe. Media IMC la bărbați a constituit $23,46 \pm 0,32 \text{ kg/m}^2$, iar la femei - $21,95 \pm 0,363 \text{ kg/m}^2$. La bărbații cu IPE a fost depistată valoarea medie a IMC $22,78 \pm 0,466 \text{ kg/m}^2$, iar, în lotul cu funcție pancreatică exocrină păstrată, această valoare a fost depistată mai mare: $24,05 \pm 0,424 \text{ kg/m}^2$. Nu se observă aceeași diferență la femei. Femeile cu IPE au avut valoarea medie a IMC $22,49 \pm 0,573 \text{ kg/m}^2$, iar femeile cu EPF-1 normală - media IMC de $21,48 \pm 0,427 \text{ kg/m}^2$. Posibil, IMC redus este un semn tardiv al IPE la pacienții cu DZ tip 1, manifestările clinice ale disfuncției exocrine debutând mai tardiv. Deseori, IMC redus indică o compensare nesatisfăcătoare a glicemiilor. Acesta este sugerat și de rezultatele publicate de Lee E.Y., care demonstrează, la pacienții cu DZ tip 1 cu $\text{IMC} < 21 \text{ kg/m}^2$, există o corelație negativă între IMC și HbA1c [200]. Rezultatele publicate de Hardt et al. au confirmat reducerea IMC la pacienții cu IPE [111]. Conform cercetărilor publicate de Cavalot și Icks, nu a fost demonstrată o asociere între IMC și funcția exocrină a pancreasului [114,139]. În studiul efectuat de Yilmaztepe (2005) nu a fost dovedită influența IPE asupra masei corporale la pacienții cercetați [121].

3.1.3. Evaluarea simptomatologiei pacienților. Următoarea parte componentă a cercetării a fost constituită din evaluarea simptomelor pacienților, utilizând chestionarul elaborat cu acest scop. Unul dintre criteriile de excludere din cercetare a fost prezența patologiei organice a sistemului digestiv sau anamneșticului de intervenții chirurgicale cu implicarea organelor sistemului digestiv. Cu toate acestea, raportarea diverselor simptome digestive a fost frecventă. Potrivit datelor din domeniu, manifestările gastrointestinale la pacienții cu DZ au o prevalență mare, până la 76% dintre pacienții cu DZ prezentând acuze de acest fel [10, 11]. Asocierea simptomelor digestive cu prezența IPE la pacienții cu DZ a fost demonstrată de către Hardt et al (2000) [116]. După rezultatele publicate de Bytzer, există o asociere între simptomele digestive și complicațiile DZ, în special neuropatia diabetică periferică, dar și cu un control glicemic precar [11].

Fiecare participant al studiului a fost chestionat cu privire la existența simptomelor digestive, precum și a manifestărilor de ordin general sau simptomelor legate de neuropatia diabetică. Reducerea toleranței la efort fizic a fost unul dintre simptomele cel mai frecvent depistate la pacienții cu IPE, 41 de persoane din lotul de cercetare (61,2%) având această manifestare. Dintre aceștia, 23 de persoane au menționat scăderea ușoară a toleranței la efort fizic, 16 - fatigabilitate moderată, iar două - fatigabilitate severă. În lotul de comparație, doar 20 de

pacienți (28,1%) au menționat scăderea toleranței la efort fizic, în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară (14 pacienți). Fatigabilitate moderată au avut cinci pacienți, iar fatigabilitate severă - un pacient din lotul de comparație. Diferența dintre prezența și intensitatea reducerii toleranței la efort fizic în loturile de cercetare a fost statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Palpitații cardiace au remarcat 30 de pacienți (21,7%). În lotul de cercetare, 25 de persoane (37,3%) au avut acest simptom, iar în cel de comparație doar cinci persoane (7,0%) au menționat palpitații cardiace ($p < 0,001$).

Un alt simptom general frecvent întâlnit a fost vertijul, care a fost raportat de 35 de persoane (25,4%). O pondere mai mare a pacienților, care au raportat vertij, a fost depistată în lotul de cercetare (29 de pacienți; 43,3% din lotul de cercetare), comparativ cu lotul cu funcția exocrină păstrată (șase pacienți; 8,5% din lotul de comparație). Diferența dintre cele două loturi a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Prezența crampelor musculare au menționat-o 51 de pacienți incluși în studiu (37,0%), majoritatea dintre aceștia făceau parte din lotul de cercetare (49,3% vs. 25,4%). Diferența dintre loturi a fost statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Din numărul total de paciente (53) incluse în cercetare, 24 au menționat ciclul menstrual neregulat (45,3%). A existat o diferență statistic semnificativă între loturile de cercetare ($p < 0,05$), în lotul pacientelor cu semne de IPE existând o proporție mai mare de femei care au menționat ciclul neregulat (16, 59%), comparativ cu L1, din care doar opt (30,8% dintre cele din L1) au avut ciclul neregulat.

Din numărul total de pacienți incluși în cercetare, disconfort sau durere în zona epigastrică au menționat 27, ceea ce a reprezentat 19,6%. Din lotul de cercetare au prezentat disconfort epigastric 16 pacienți (23,9%), iar în cel de comparație 11 (15,5%) au avut acest simptom ($p > 0,05$).

De asemenea au fost 44 de pacienți care au manifestat durere abdominală cu diferită localizare. Din lotul de cercetare, 26 de pacienți (38,8% din L1) au manifestat durere abdominală de intensitate ușoară (14 persoane) și moderată (11). În lotul de comparație au fost 18 persoane (25,3% din L2), care au menționat prezența durerii abdominale, doar patru din lotul de comparație menționând durere de intensitate moderată. La pacienții din lotul de comparație care au raportat durere abdominală, aceasta a fost predominant de intensitate ușoară (la 72,2%). Durere în hipocondrul drept au avut 14 pacienți, majoritatea acestora făcând parte din lotul de cercetare (11,

16%). Durere în hipocondrul stâng prezentau 14 pacienți, dintre care doar șase făceau parte din lotul de cercetare (8,9%), ceilalți opt din lotul cu funcție pancreatică neschimbată. Durere în ambii hipocondri a avut un singur pacient, cu EPF-1 redusă ($p>0,05$). Durere periodică “în centură” au menționat trei pacienți, doi dintre care cu IPE, iar unul cu funcția exocrină păstrată ($p>0,05$). Nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative ale prezenței și intensității durerii abdominale în loturile de cercetare ($p>0,05$).

Majoritatea pacienților (68 de persoane – 49,3%) au prezentat acuze la balonare abdominală de diferită intensitate. La 36 de pacienți (26%), intensitatea balonării abdominale era ușoară, iar nouă (6,5%) au raportat balonare severă. În lotul de comparație, balonare abdominală au raportat 29 de persoane (40,8% din L2), pe când în cel de cercetare balonarea s-a constatat la 39 (58,2% din L1), 19 având balonare de intensitate moderată, iar 16 raportând balonare abdominală severă. Deși balonarea abdominală a fost cel mai frecvent raportat simptom digestiv și s-a întâlnit la un număr mare de persoane din lotul de cercetare, nu a fost depistată o diferență statistic semnificativă între loturile de cercetare ($p>0,05$). Această constatare denotă existența la persoanele cu DZ tip 1 și a altor cauze ale balonării abdominale, una dintre ele fiind, posibil, SCBI.

Din numărul total de pacienți incluși în studiu, au raportat disfagie opt persoane (5,8%), majoritatea din lotul cu semne de IPE (șapte din L1; 10,4%). O singură persoană din lotul de comparație a menționat apariția periodică a disfagiei, ceea ce constituie 1,4% ($p<0,05$). Disfagia este unul dintre simptomele specifice dereglărilor motilității esofagiene, pe lângă pirozis și eructații.

Prezența pirozisului nu a fost identificată într-o dependență de funcția exocrină pancreatică ($p>0,05$). Din lotul de cercetare, 15 persoane au recunoscut apariția periodică a pirozisului, dintre care 13 (19,4%) - foarte rar, iar două (3%) - frecvent. Din lotul de comparație, doar nouă pacienți (12,7%) au menționat apariția ocazională, foarte rară, a pirozisului. Eructația a fost un simptom frecvent asociat cu IPE. În lotul de cercetare, pirozis a fost la 16 pacienți (23,9%), iar în lotul de comparație doar patru (5,6%) au relatat despre apariția eructației ($p<0,01$).

Inapetența a fost menționată de către 36 de pacienți (26,7%). Majoritatea pacienților cu inapetență făceau parte din lotul de cercetare (27; 42,2%). În lotul de comparație, inapetență au menționat nouă pacienți (12,7%). Între loturile de cercetare a fost depistată o diferență statistic semnificativă ($p<0,001$).

Scaun instabil, neregulat, au avut 27 de pacienți (19,6%), majoritatea acestora prezentând și semne de IPE (18 pacienți, 26,9% din lotul de cercetare). La acești pacienți alternează episoadele de scaun normal cu perioade de diaree sau constipație. Din lotul de comparație, doar nouă pacienți (12,7% din L2) au relatat prezența unui scaun neregulat ($p < 0,05$). Evaluarea EPF-1 a fost efectuată pe un scaun normal, nefiind acceptate analizele din scaunele diareice, raportate periodic de către unii dintre participanții studiului.

Prevalența simptomelor digestive în loturile de cercetare a fost reprezentată în Figura 3.3.

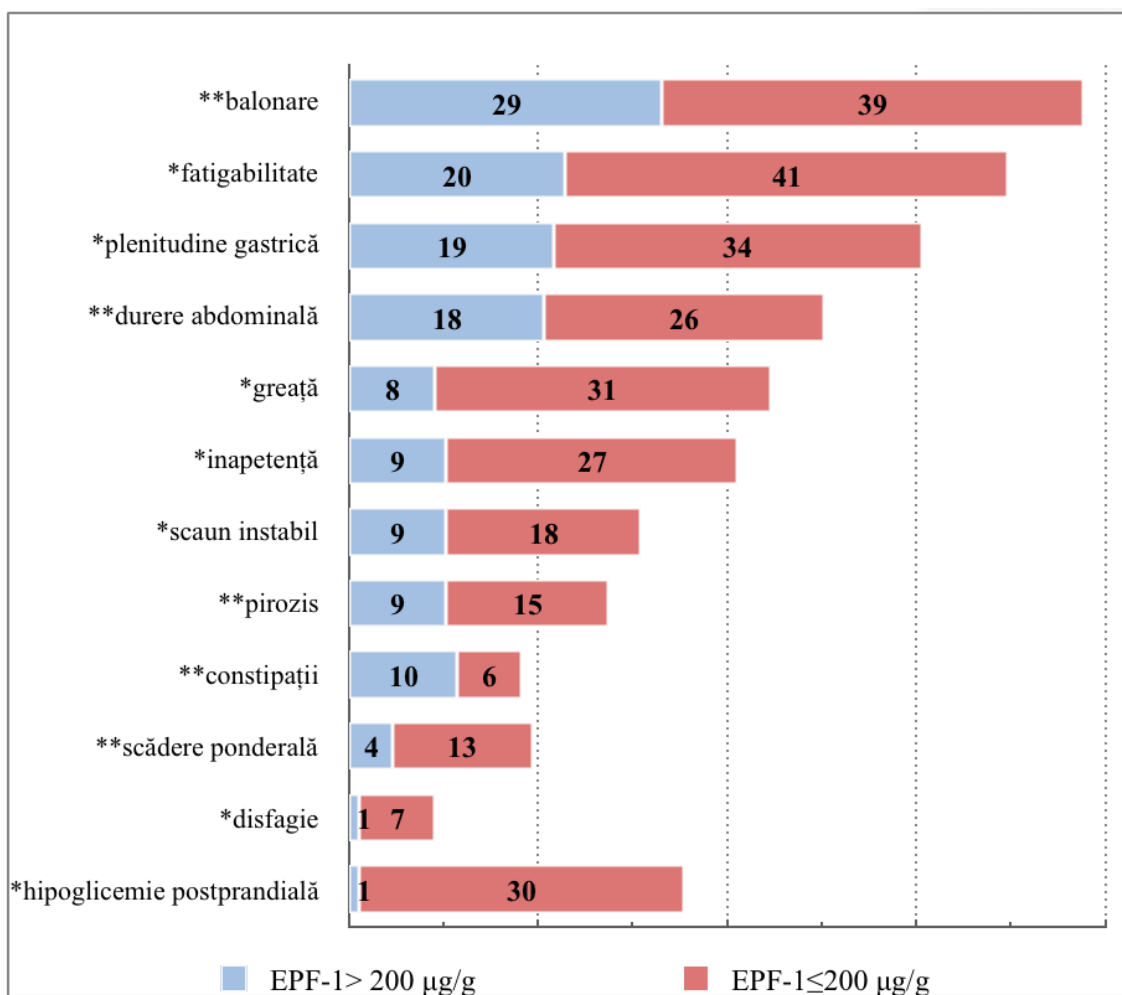


Fig. 3.3. Simptomele digestive și cele de ordin general în loturile de cercetare

Notă: * $p < 0,05$; ** $p > 0,05$.

Zece pacienți (14,1%) din lotul de comparație au raportat constipație mai frecvent, iar în lotul de cercetare șase (9%), fără diferență semnificativă între L1 și L2 ($p > 0,05$).

Un simptom digestiv frecvent identificat a fost greața. Aceasta a fost menționată de către 39 de participanți (28,3%), majoritatea făcând parte din lotul de cercetare – 31 (46,3% din L1).

Din lotul de comparație doar opt subiecți (11,3% din L2) au raportat stări de greață, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Senzație de plenitudine gastrică au menționat 53 de persoane (38,4%). Dintre acestea, 34 făceau parte din lotul de cercetare (50,7% din L1) și 19 din cel de comparație (26,8% din L2), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Scădere ponderală în ultima perioadă au menționat 17 pacienți (12,3% din subiecții de cercetare). Majoritatea subiecților, care au scăzut în greutate (13), făceau parte din lotul de cercetare, iar patru - din lotul de comparație (19,% vs. 5,6%; $p > 0,05$).

Participanții au fost chestionați despre frecvența hipoglicemiilor postprandiale. Se cunoaște relația hipoglicemiilor postprandiale cu pareză gastrică, condiție patologică cauzată de neuropatia autonomă digestivă și încetinirea pasajului gastric. Episoade de hipoglicemii postprandiale au raportat 31 dintre pacienții cercetați (22,5%), majoritatea acestora făcând parte din lotul cu IPE ($p < 0,001$). În lotul de cercetare au fost 21 de persoane (31,% din L1), la care hipoglicemia postprandială s-a manifestat o dată-de două ori/lună, iar opt (11,9% din L1) au hipoglicemie postprandială săptămânal. O singură persoană din L2 a menționat hipoglicemii postprandiale zilnic (1,5% din L2). Un singur pacient din lotul de comparație (1,4% din L2) a relatat hipoglicemie postprandială rar, o dată în lună.

Pacienții au fost interogați referitor la simptomele neuropatiei diabetice periferice (perestezii, disestezii, alodinie, durere de tip neuropat, senzație de picioare neliniștite). Din numărul total de persoane incluse în cercetare, 83 de pacienți au confirmat prezența simptomelor specifice neuropatiei diabetice în membrele inferioare (60,1%). Dintre aceștia au fost 54 de pacienți din lotul de cercetare (80,6% din L1) și 29 din lotul de comparație (40,8% din L2). O prevalență statistic semnificativă a simptomelor neuropatiei diabetice periferice a fost demonstrată în membrele inferioare în lotul de cercetare ($p < 0,001$). Intensitatea senzațiilor a fost ușoară în 54,1% din cazuri. Din totalitatea subiecților cu senzații de parestezii, disconfort de intensitate moderată au prezentat 35,3% dintre pacienți, iar manifestări severe, senzații puternice de disconfort în membrele inferioare au raportat 10,6%. În lotul de cercetare, intensitatea paresteziilor a fost mai mare, parestezii de intensitate moderată raportând 45,5% dintre persoane și cele de intensitate severă au fost înregistrate la 38,2%. Un număr considerabil de pacienți din lotul de cercetare (nouă; 16,4% din L1) au menționat existența

paresteziilor severe. În lotul de comparație, parestezii severe nu au fost raportate, intensitatea acestora fiind ușoară în 70% din cazuri, iar în 30% - parestezii de intensitate moderată (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Intensitatea paresteziilor în membrele inferioare, în loturile de cercetare

	Lotul 1 EPF-1 ≤ 200 μg/g		Lotul 2 EPF-1 > 200 μg/g		χ ²	Valoarea p
Parestezii ușoare (n, %)	24	45,5%	21	70,0%		
Parestezii moderate (n, %)	20	38,2%	9	30,0%		
Parestezii severe (n, %)	9	16,4%	0	0,0		

Luând în considerare datele din domeniu, polineuropatia diabetică periferică începe la membrele inferioare, membrele superioare fiind implicate mai tardiv în procesul patologic. Senzație de parestezii în membrele superioare s-a identificat la 36 de persoane (26,1%), cu o prevalență semnificativă în lotul de cercetare ($p < 0,05$). Au fost 24 de persoane (35,8% din L1) cu manifestări ale neuropatiei diabetice în membrele superioare (înțepături și amorțeală în membrele superioare). În lotul de comparație, doar 12 pacienți au relatat despre prezența unor asemenea simptome (16,9% din L2). Diferențele dintre cele două loturi în ceea ce privește intensitatea manifestărilor neuropatiei diabetice periferice la membrilor superioare au fost statistic ne semnificative ($p > 0,05$).

Din totalitatea subiecților incluși în cercetare au fost 31 de persoane (21,7%) cu hipertensiune arterială. Dintre pacienții cu hipertensiune arterială au fost 14 persoane cu hipertensiune arterială primară, iar 16 - cu hipertensiune arterială secundară. Majoritatea persoanelor hipertensive (25) făceau parte din grupul de cercetare, constituind 37,3 % din acest grup. Doar șase persoane din lotul de comparație erau hipertensive (8,4% din L2), cinci având hipertensiune arterială primară, iar o persoană - hipertensiune arterială secundară. Rezultatele obținute au demonstrat o prevalență statistic semnificativă a hipertensiunii arteriale în lotul de cercetare ($p < 0,05$), hipertensiunea arterială primară fiind la fel de frecventă ca și hipertensiunea arterială secundară în acest lot.

În afară de predominarea semnelor de neuropatie diabetică periferică în lotul de cercetare, am constatat o prevalență a simptomelor caracteristice neuropatiei diabetice autonome digestive în lotul cu semne de IPE (pirozis, eructații, disfagie, senzație de plenitudine gastrică). Simptomele respective însoțesc deseori încetinirea evacuării gastrice și dereglarea de motilitate esofagiană, cauzate de neuropatia diabetică autonomă. Acest fapt denotă rolul neuropatiei diabetice autonome în dezvoltarea IPE, atât prin dereglarea reflexelor enteropancreatice, cât și prin afectarea fazei gastrice a secreției pancreatice enzimatică.

3.2. Particularități paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină

Neuropatia diabetică autonomă este cauza cea mai frecventă a simptomelor digestive la pacienții cu DZ, afectarea inervației autonome a sistemului digestiv fiind o complicație frecvent identificată la pacienții cu DZ tip 1 [202]. Funcția autonomă a sistemului digestiv a fost examinată indirect prin evaluarea motricității gastrice și a sfincterului esofagian.

Termenul “gastroparesis diabeticorum“ fiind propus de Kassander în 1958, cercetările recente au demonstrat o prevalență de 30-50% a dereglării evacuării gastrice la pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2 [203, 204]. Gastropareza are o influență negativă atât asupra calității vieții, cât și asupra eficienței controlului glicemic, pacienții cu gastropareză înregistrând mai frecvent fluctuații glicemice mari [99,158]. Evacuarea gastrică la persoanele cu DZ poate fi perturbată în caz de hiperglicemie, când are loc încetinirea evacuării gastrice, sau poate avea loc accelerarea evacuării gastrice condiționată de hipoglicemie.

Corelația simptomelor digestive cu prezența dereglărilor de evacuare gastrică este considerată a fi minimă, conform unor cercetători [204]. Meta-analiza realizată de Vijayvargiya a demonstrat asocierea simptomelor digestive (greață, vomă, durere abdominală, sașietate precoce) cu dereglarea evacuării gastrice. De asemenea, a fost evidențiată asocierea dereglărilor de evacuare gastrică și sașietatea precoce cu existența DZ [205]. Neuropatia diabetică autonomă este considerată drept cauza principală a parezei gastrice, existând și alte mecanisme patogenetice: disfuncția celulelor interstițiale Cajal (cu implicarea sintazei oxidului nitric neuronal); dereglări ale celulelor sistemului imun *CD45*, *CD206*; reglarea hemoxigenazei-1 în macrofage, care influențează asupra neurotransmițătorului enteric, monoxidului de carbon [206]. Conform ghidurilor societăților internaționale specializate, „standardul de aur” pentru evaluarea pasajului

gastric este considerată scintigrafia, dar și testul respirator cu izotopi și ecografia abdominală sunt metode alternative acceptabile pentru diagnostic [209].

3.2.1. *Evaluarea motilității tractului digestiv.* Funcția autonomă a sistemului digestiv a fost cercetată indirect, prin evaluarea motricității gastrice și a sfincterului esofagian. Efectuarea ecografiei organelor abdominale la pacienții incluși în cercetare a permis evidențierea conținutului gastric pe nemâncate, după o perioadă de minimum opt ore de repaus alimentar. Semne de încetinire a evacuării gastrice și conținut gastric a jeun au fost depistate la 20 de pacienți (15,2%), cu o prevalență mai mare ($p < 0,05$) la cei din lotul de cercetare (14; 22,2% din L1), comparativ cu lotul de persoane fără semne de IPE (șase; 8,7% din L2). Figura 3.4 reprezintă caracteristicile evacuării gastrice, depistate la radioscopia digestivă cu masă baritată, în loturile cercetate.

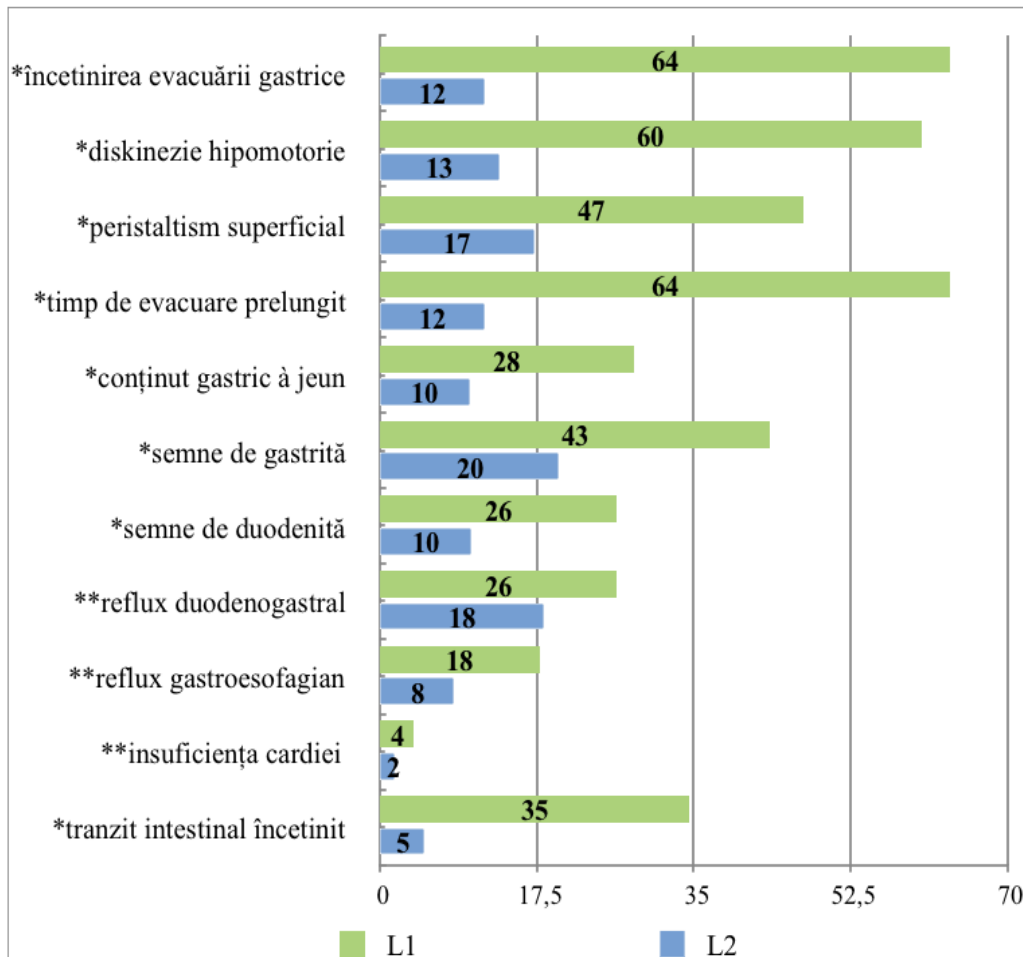


Fig. 3.4. Disfuncțiile sistemului digestiv, depistate la radioscopia cu masă baritată

Notă: * $p < 0,05$; ** $p > 0,05$.

O prevalență considerabilă a simptomelor de stază gastrică, depistate ecografic la pacienții din sublotul cu semne de IPE severă (EPF-1 < 100 μg/g) a existat, comparativ cu sublotul cu EPF-1 moderat redusă (EPF-1 101-200 μg/g), aceasta constituind 27,5% și, respectiv, 13,0% (p<0,05).

Examinarea tranzitului digestiv, prin radioscopia digestivă cu masă baritată, a demonstrat încetinirea evacuării gastrice la pacienții din lotul cu afectarea funcției exocrine pancreatice, comparativ cu L2 (p<0,001).

Din numărul total de pacienți cercetați s-a depistat încetinirea evacuării gastrice a masei baritate la 40 de persoane (35,7%). În lotul de cercetare au fost 33 de persoane cu prelungirea timpului de evacuare gastrică încetinită, iar în lotul de comparație – șapte (63,5% vs. 11,7%; p<0,001). La pacienții cu semne radioscopice de încetinire a evacuării gastrice a fost notată o prevalență mai mare a disfagiei și eructațiilor (p<0,05), aceste simptome ar putea fi considerate specifice neuropatiei digestive autonome, cu disfuncție gastrică hipomotorie.

Dischinezie gastrică hipomotorie a fost depistată la 40 de pacienți (35,4%) din loturile cercetate. În lotul cu semne de IPE au fost 32 de pacienți (60,4%) cu dischinezie hipomotorie, iar în cel de comparație - opt (13,3%) (p<0,01). Prevalența dischineziei gastrice hipomotorii a fost mai mare în sublotul cu IPE severă, comparativ cu sublotul cu IPE moderată și ușoară (66,7% vs. 47,1%; p<0,001).

Semne indirecte de gastrită la radioscopia digestivă cu masă baritată au fost observate la 35 de pacienți (31,0% dintre cei investigați). Majoritatea dintre aceștia făceau parte din lotul de cercetare (23), doar 12 persoane aparțineau lotului de comparație (43,4% vs. 20%; p<0,01). Comparând subloturile cu IPE severă și IPE moderată și ușoară, nu au fost depistate diferențe semnificative statistic (44,4% vs. 41,2%; p>0,05). Semne de duodenită la radioscopia digestivă cu masă baritată s-au remarcat la 20 de persoane incluse în studiu (17,9%). În lotul de cercetare a fost semnificativ mai mare prevalența semnelor indirecte de duodenită, comparativ cu L2 (26,4% vs. 10,2%; p<0,05). Diferențe între subloturile cu IPE severă și IPE moderată sau ușoară nu s-au remarcat (25% vs. 29,4%; p>0,05).

Insuficiența cardiacă a fost depistată la 12 pacienți (nouă cu insuficiență gr. I și trei cu insuficiență gr. II). Repartizarea în loturile de studiu a fost uniformă: șapte în lotul de cercetare și cinci în cel de comparație (3,8% vs. 1,7%; p>0,05). Reflux gastroesofagian s-a remarcat la 14 pacienți (12,4%), fără diferențe între loturile de cercetare (nouă în L1 și cinci în L2; 17% vs. 8,3%;

$p > 0,05$). Reflux duodenogastral a fost depistat la 25 de pacienți cercetați (22,1%). Din lotul de cercetare făceau parte 14 pacienți, iar din lotul de comparație - 11 (26,4% vs. 18,3%; $p > 0,05$).

Conținut gastric pe nemâncate a fost depistat la 21 dintre persoanele cercetate (18,6%), majoritatea (15) făcând parte din L1, în L2 doar șase (28,3% vs. 10%; $p < 0,05$). Prevalența a fost semnificativ mai mare ($p < 0,01$) în sublotul cu semne de IPE severă (13; 36,1%), comparativ cu sublotul cu semne de IPE moderată și ușoară (doi; 11,8%). Peristaltism gastric superficial au avut 35 de pacienți (31,5%). Majoritatea dintre aceștia (25) făceau parte din lotul de cercetare (47,2% vs. 17,2%, $p < 0,01$).

Timpul prelungit al evacuării gastrice a fost remarcat la 40 de persoane (35,7%). Din lotul de cercetare – 33 de persoane (63,5%), iar din lotul de comparație - șapte (11,7%) au avut această modificare. În sublotul cu semne de IPE severă a fost depistată încetinirea evacuării gastrice la 25 de persoane (69,4%), iar în sublotul cu semne de IPE moderată și ușoară - la opt (50,0%). Am obținut o diferență semnificativă a prevalenței gastrostazei în L1, comparativ cu L2 (63,5% vs. 11,7%; $p < 0,001$).

Încetinirea tranzitului pe intestinul subțire a fost observată la 21 de pacienți (18,8%), majoritatea din lotul de cercetare (18), iar în lotul de comparație doar trei (34,5% vs. 5%; $p < 0,001$). În sublotul cu IPE severă, încetinirea tranzitului pe intestinul subțire a fost depistată mai frecvent, comparativ cu sublotul cu IPE moderată și ușoară (15 și, respectiv, trei; 41,7% vs. 18,8%; $p < 0,001$).

Numeroase studii demonstrează încetinirea tranzitului intestinal la pacienții cu DZ [86]. Încetinirea tranzitului intestinului subțire poate fi depistat la o treime dintre pacienții cu DZ tip 1 de durată (peste zece ani), potrivit datelor livrate de Fari M. Prolungirea duratei tranzitului orocecal la acești pacienți a fost asociată cu indicatori antropometrici semnificativ reduși ($p < 0,05$). În cercetarea respectivă nu a fost identificată o asociere a încetinerii tranzitului intestinului subțire cu retinopatia diabetică, cu neuropatia periferică, cu încetinirea evacuării gastrice, cu HbA1c, cu sindromul colonului iritabil [86]. Atât ecografia, cât și radiosopia digestivă cu masă baritată au adeverit încetinirea evacuării gastrice la pacienții cu IPE, aceasta sugerând mecanisme patogenetice comune ale acestor dereglări, neuropatia autonomă fiind una dintre ele.

Hiperglicemia și stersul oxidativ provocat cauzează apariția apoptozei neuronilor enterici și, drept urmare, a dismotilității intestinale la pacienții cu DZ [207, 208]. Alterarea funcțiilor

motorie și senzitivă ale nervului vagal influențează și evacuarea gastrică, aceasta fiind realizată prin mecanisme de feedback.

3.2.2. *Evaluarea particularităților morfologice ecografice ale organelor digestive și a peptidului C la pacienții cu DZ tip 1 și IPE.* Meta-analiza publicată în 2017 de către Garcia T.S. et al a demonstrat reducerea volumului pancreasului la pacienții cu DZ, în special la cei cu DZ tip 1 [70]. Această modificare este condiționată de reducerea efectului trofic al insulinei asupra țesuturilor pancreasului. Pentru evaluarea particularităților și modificărilor structurale ale organelor digestive la pacienții incluși în studiu, am examinat ecografic pancreasul și organele cavității abdominale. Unul dintre criteriile de excludere a fost diagnosticul de boli organice ale sistemului gastrointestinal, în special pancreatita cronică, aceasta fiind principala cauză a IPE în populația generală [191].

La examenul ecografic nu s-au depistat modificări ale ductelor pancreatice sau ale parenchimului pancreatic, care ar corespunde criteriilor ghidurilor internaționale pentru diagnosticul pancreatitei cronice: aspect lobular “fagure de miere”, aspect lobular fără “fagure de miere”, zone hiperecoice fără umbre, chisturi, ramuri dilatate ale ductelor dilatate, margini hiperecoice ale ductului pancreatic [189].

Dimensiunile medii ale pancreasului: $1,76 \pm 0,017$ cm cap; $1,48 \pm 0,023$ cm corp; $1,72 \pm 0,021$ cm coadă. A fost identificată tendința de reducere a dimensiunilor pancreasului la pacienții cu semne de IPE. În lotul de cercetare, dimensiunile părților componente ale pancreasului cap-corp-coadă au fost: $1,75 \pm 0,026$ cm - $1,47 \pm 0,034$ cm - $1,68 \pm 0,029$ cm. În lotul de comparație, dimensiunile părților componente ale pancreasului au fost: $1,77 \pm 0,022$ cm - $1,5 \pm 0,031$ cm - $1,76 \pm 0,030$ cm. Doar după ultimul parametru (dimensiunea cozii pancreasului) s-au înregistrat diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare ($p < 0,05$).

Efectul trofic local al insulinei fiind considerat unul dintre mecanismele principale ale IPE la pacienții cu DZ tip 1, am cercetat valoarea peptidului C în sânge la pacienții incluși în studiu. Peptidul C reprezintă porțiunea de mijloc a insulinei și rezultă din clivajul proteolitic al moleculei precursoră - proinsulina. Evaluarea peptidului C reprezintă o metodă relevantă de apreciere a secreției restante endogene de insulină la pacienții cu DZ tip 1 [210].

Valoarea medie a C-peptidului a constituit $0,352 \pm 0,014$ ng/ml și am obținut o valoare mai mare în lotul de comparație ($0,391 \pm 0,02$ ng/ml), valoarea peptidului C în lotul de cercetare fiind $0,314 \pm 0,019$ ng/ml ($p < 0,01$). Comparând subploturile pacienților cu funcția exocrină a pancreasului

sever redusă (EPF-1<100 µg/g) și cu cea moderat sau ușor redusă (EPF-1 101-200 kg/g), am obținut valoarea peptidului C mai mică în sublotul cu IPE severă (0,297±0,022 vs. 0,348±0,034; p>0,05). Dependența valorii peptidului C de EPF-1 este evidentă, comparând sublotul cu IPE severă și L2, existând o diferență semnificativă între aceste grupuri de pacienți (0,297±0,022 vs. 0,39±0,02; p<0,01).

Divizarea lotului de cercetare în aceste două subloturi a permis evidențierea tendinței de reducere a dimensiunilor pancreasului la pacienții cu IPE moderată și cu cea severă, aceasta fiind reprezentată în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Dimensiunile pancreasului și valoarea peptidului C, în funcție de severitatea insuficienței pancreatice exocrine

Parametri	Media	Lotul 1		Lotul 2	p	p*	p**	p***
		Sublotul 1 EPF-1 <100 µg/g	Sublotul 2 EPF-1 101-200 µg/g	EPF-1 >200µg/g				
Cap (cm)	1,76 ±0,017	1,72±0,033	1,79±0,041	1,77±0,022	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Corp (cm)	1,48 ± 0,023	1,42±0,045	1,55±0,046	1,5±0,031	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Coadă (cm)	1,72 ± 0,021	1,63±0,036	1,77±0,03	1,76±0,030	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05
Peptid C (ng/dl)	0,35 ± 0,014	0,29±0,022	0,35±0,034	0,39±0,02	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05

Notă: p - diferența statistică între L1 și L2; p* - diferența statistică între sublotul 1 și sublotul 2; p** - diferența statistică între sublotul 1 și L2; p*** - diferența statistică între sublotul 2 și L2.

Date similare sunt furnizate și de literatură de specialitate. Valoarea peptidului C corespunde funcției β-celulare, scăzând odată cu sporirea duratei DZ și corelează invers cu vârsta la debutul DZ (p<0,001). Pacienții cu o vârstă mai tânără la debutul DZ înregistrează un declin mai rapid al funcției β-celulare cu reducerea progresivă a peptidului C [211, 212].

La pacienții cercetați a existat o corelație inversă slabă între valoarea peptidului C și durata DZ (r= -0,331, p<0,01). Totodată, nu s-au observat corelații între valoarea peptidului C și dimensiunile pancreasului la pacienții cercetați (p>0,05). Dimensiunile pancreasului au corelat cu

durata DZ, existând o corelație inversă între durata DZ și dimensiunea corpului pancreasului ($p < 0,05$; $r = -0,206$), precum și între durata DZ și dimensiunea cozii pancreasului ($p < 0,05$; $r = -0,231$). Ecogenitate crescută a pancreasului a fost depistată la toți pacienții din lotul de cercetare (100%) și 92,8% la cei din lotul de comparație ($p < 0,05$).

Pentru a evalua modificările în timp ale dimensiunilor pancreasului am analizat aceste valori în funcție de durata DZ, iar rezultatele le-am ilustrat în Figura 3.5.

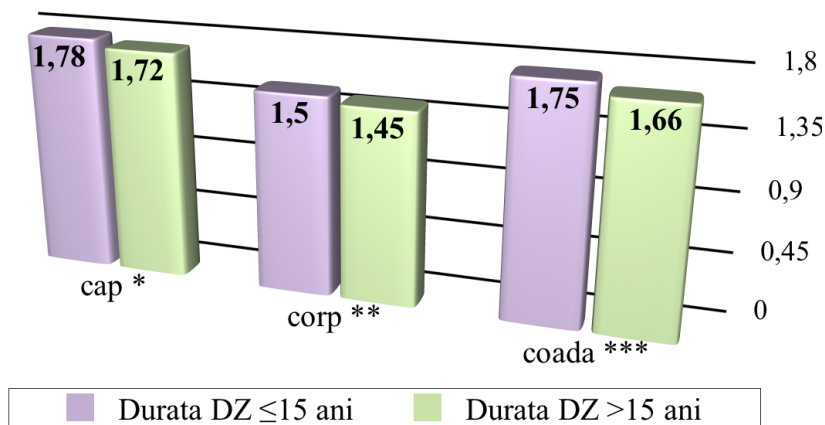


Fig. 3.5. Dimensiunile pancreasului, în funcție de durata diabetului zaharat tip 1

Notă: * $p > 0,05$; ** $p > 0,05$; *** $p < 0,05$.

Pacienții cu durata DZ mai mică de 15 ani au fost 88 de persoane, iar cei cu durata DZ peste 15 ani - 45. Am observat tendința de reducere a dimensiunilor părților componente ale pancreasului în lotul de pacienți cu o durată mai mare a DZ, comparativ cu aceste valori în lotul cu o durată mai mică a bolii: cap $1,72 \pm 0,03$ cm vs. $1,78 \pm 0,02$ cm ($p > 0,05$); corp $1,45 \pm 0,04$ cm vs. $1,5 \pm 0,03$ cm ($p > 0,05$); coadă $1,66 \pm 0,03$ cm vs. $1,75 \pm 0,03$ cm ($p < 0,05$).

La trei pacienți cu valori foarte reduse ale EPF-1 ($84 \mu\text{g/g}$; $40 \mu\text{g/g}$; $43 \mu\text{g/g}$) a fost efectuată tomografia computerizată a abdomenului, cu scopul de a depista o eventuală pancreatită cronică care ar putea fi cauza unor asemenea rezultate. Tomografia computerizată este o metodă de diagnostic mai sensibilă pentru depistarea modificărilor organice specifice pancreatitei cronice, comparativ cu ecografia pancreasului. La pacienții investigați nu s-au depistat semne de afectare a pancreasului la tomografia computerizată, acest fapt confirmând natura funcțională a modificărilor secreției exocrine a pancreasului la pacienții cu DZ tip 1.

Examinarea ecografică a organelor abdominale a permis evidențierea unor diferențe în loturile de cercetare. Conform datelor din literatură, patologia vezicii biliare se identifică mai frecvent la pacienții cu DZ tip 2, în special la persoanele cu dislipidemii și obezitate, cu o

prevalență mai mare la femei. Există o asociere a hipomotilității vezicii biliare cu neuropatia diabetică, tonusul vezicii biliare fiind reglat prin acțiunea hormonilor, neurotransmițătorilor eliberați de neuronii intrinseci și neuronilor căilor simpatice [213]. Dischinezia biliară este frecvent depistată la pacienții cu DZ. Există o afectare a motilității vezicii biliare cu reducerea contractilității în cazul hiperglicemiei și a neuropatiei autonome, prin afectarea sistemului vagal și reducerea eliberării de CCK. Stimularea secreției exocrine pancreatice și golirea postprandială a vezicii biliare sunt rezultatul funcției CCK eliberate postprandial. Hipomotilitatea vezicii biliare și staza biliară pot cauza formarea sludge-ului biliar. Aceste schimbări ale evacuării bilei ar putea influența procesul de digestie enzimatică, cu manifestările IPE. Cercetarea efectuată de Rai, care a inclus pacienți cu DZ tip 2, cu o durată mai mare de cinci ani, a demonstrat majorarea volumului vezicii biliare a jeun și reducerea contractilității vezicii biliare, comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$), ceea ce este o consecință a neuropatiei diabetice autonome [214].

Reducerea contractilității vezicii biliare predispozează la litogeneză și colecistită calculoasă. Calculi biliari au fost depistați la un singur pacient, care aparținea lotului cu semne de IPE. Colecistectomie au avut în antecedente cinci pacienți (trei din lotul de cercetare și doi din lotul de comparație). Deformarea vezicii biliare a fost depistată la 82% de pacienți cu IPE și 74,6% dintre pacienții fără IPE ($p > 0,05$). Totodată, semne de colecistită cronică, cu îngroșarea pereților colecistului, am depistat predominant în lotul pacienților cu IPE (16; 24,2%), comparativ cu lotul pacienților cu funcția exocrină păstrată (cinci; 7,5%), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,01$). Polipi biliari au fost depistați la 11 pacienți, fără a exista diferențe între loturile de cercetare (șase vs. cinci pacienți; $p > 0,05$). Staza biliară, nămol biliar s-au depistat la 1/3 dintre pacienții cercetați (36,7%), fără a exista diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare (36,1% vs. 37,3%; $p > 0,05$). Unii autori raportează o asociere a sludge-ului biliar cu regimul intensiv de insulinoterapie [215].

Nu au fost depistate diferențe între dimensiunile venei portale în loturile de cercetare și de comparație (media 1,08 în lotul de cercetare vs. 1,09 cm în lotul de comparație). Dimensiunile venei splenice au fost depistate similare ($p > 0,05$) în cele două loturi cercetate (mediile 0,58 vs. 0,55 cm).

3.2.3. Examenul microscopic al materiilor fecale. Examenul microscopic al materiilor fecale a fost efectuat la 114 pacienți (56 din lotul de cercetare și 58 din lotul de comparație). Unul dintre cei mai importanți parametri examinați reprezintă firele musculare nedigerate, care ar trebui

să lipsească, în mod normal, în masele fecale. Fibrele musculare nedigerate în cantitate mare au fost depistate predominant în lotul de cercetare. În lotul pacienților cu IPE au fost șapte pacienți (12,5% din L1), la care s-au depistat fibre musculare nedigerate, iar în lotul cu funcția exocrină neschimbată - niciun pacient nu a avut fibre musculare nedigerate în cantitate mare ($p < 0,05$). În subplotul pacienților cu IPE severă ($EPF-1 < 100 \mu\text{g/g}$), persoane cu fibre musculare nedigerate în cantitate mare au fost 13,5% (cinci pacienți), iar în subplotul cu FPE moderat sau ușor redusă ($EPF-1 \ 101-200 \mu\text{g/g}$) a constituit 10,5% (doi), existând o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Rezultatele examenului microscopic al materiilor fecale au fost redate în Tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Examenul coprologic la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Parametru	Lotul 1 EPF-1 $\leq 200 \mu\text{g/g}$ (număr pacienți, %)	Lotul 2 EPF-1 $> 200 \mu\text{g/g}$ (număr pacienți, %)	Valoarea p
Fibre musculare nedigerate frecvent	7 (12,5 %)	0	$< 0,05$
Fibre musculare digerate frecvent	14 (25 %)	18 (31 %)	$> 0,05$
Grăsimi neutre, trigliceride < 50	9 (16,1 %)	0	$< 0,01$
Acizi grași liberi > 100	6 (10,7 %)	3 (5,2 %)	$> 0,05$
Săpunuri frecvent	38 (67,9 %)	33 (56,9 %)	$> 0,05$
Amidon frecvent	3 (5,4 %)	5 (8,6 %)	$> 0,05$
Celuloză digerabilă frecvent	4 (7,1 %)	11 (19 %)	$> 0,05$

Fibre musculare nedigerate unice s-au depistat la 34 de pacienți din lotul de comparație (58,6%) și la 23 din lotul de cercetare (58,6%). La 41,4% din lotul de comparație și 46,4% din lotul de cercetare au lipsit fibre musculare nedigerate în scaun. Fibrele musculare digerate în normă sunt depistate în cantitate mică în materii fecale [< 10 fibre/hpf (câmp microscopic de putere mare)]. Nu am găsit diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare în ceea ce privește cantitatea de fibre musculare digerate ($p > 0,05$). În lotul de cercetare, 73,2% au avut fibre musculare digerate unice, 25% - în cantitate mare, iar la 1,8% nu s-au depistat. În lotul de

comparație, 58,6% au avut fibre musculare digerate unice, 31% - în cantitate mare, iar la 10,3% acestea au lipsit.

În normă, fibre musculare nedigerate sau parțial digerate nu se depistează în masele fecale sau se depistează într-un număr mic. Creșterea (prezența fibrelor musculare parțial digerate sau nedigerate în cantitate mare în masele fecale) pledează pentru o tulburare de digestie: obstrucție biliară, disfuncție pancreatică exocrină sau hiposecreție gastrică de acid clorhidric (insuficiența digestiei primare a țesutului conjunctiv de către sucii gastrici) sau tranzit gastrointestinal accelerat.

S-a constatat o asocieră între prezența fibrelor musculare și a grăsimilor în masele fecale cu existența IPE.

Grăsimi neutre (trigliceride) au fost depistate în proporție mai mare în lotul de cercetare ($p < 0,01$), datele din literatură confirmând asocieră dintre prezența unei cantități mari de grăsimi neutre în masele fecale (> 50 globule/hpf) cu deficitul de lipază pancreatică, dar și în patologii cu obstrucție biliară. În analizele pacienților din lotul de comparație nu s-au depistat grăsimi neutre (trigliceride) > 50 globule/hpf. În lotul de cercetare s-au depistat valori mari de grăsimi neutre la 16,1% din pacienți ($p < 0,01$), fără a identifica această modificare la pacienții din lotul cu funcție exocrină normală. În sublotul pacienților cu IPE severă (EPF-1 ≤ 100 $\mu\text{g/g}$), au fost 18,9% de pacienți la care s-a depistat o cantitate mare de grăsimi neutre (trigliceride) în masele fecale, iar, în sublotul cu IPE moderată sau ușor redusă (EPF-1 101-200 $\mu\text{g/g}$), această cifră a constituit 10,5% (doi pacienți), existând o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$).

O cantitate de acizi grași liberi a fost depistată mai mare în lotul de cercetare, 10,7% dintre pacienții cu IPE având acizi grași liberi > 100 globule/hpf, pe când în lotul de comparație doar 5,2% au avut o cantitate mare de acizi grași liberi în scaun. Săpunuri în cantitate mai mare s-au depistat în lotul de cercetare (67,9% vs. 56,9%), fără a exista o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Majorarea cantității de acizi grași liberi în scaun și a săpunurilor se asociază cu sindromul de malabsorbție. Comparând subloturile cu IPE severă și IPE moderată sau ușoară, observăm o prevalență mai mare a cantității sporite de acizi grași liberi în sublotul cu IPE severă, comparativ cu sublotul cu IPE moderată și ușoară (13,5% vs. 5,3%; $p > 0,05$).

Prezența unei cantități mari de amidon în materii fecale denotă un tranzit intestinal accelerat, dar și IPE. La pacienții din loturile de cercetare nu au fost depistate diferențe statistic semnificative în ceea ce privește cantitatea de amidon din materii fecale ($p > 0,05$). Majoritatea

pacienților din lotul de cercetare (92,9%) și din lotul de comparație (86,2%) au avut amidon în cantitate mică în scaun.

O cantitate de celuloză nu a fost atestată la 12,5% de pacienți din lotul de cercetare și 8,6 la cei din lotul de comparație. O cantitate mare de celuloză a fost depistată la 7,1% de pacienți din lotul de cercetare și 19% la cei din lotul de comparație. Se observă o tendință de majorare a cantității de celuloză în lotul pacienților fără IPE, o cantitate mare de celuloză este, mai frecvent, indicatorul unui tranzit intestinal accelerat [216]. Săpunuri au fost depistate la 62,3% dintre pacienții incluși în cercetare, predominant în lotul cu IPE (67,99% vs 56,9%; $p > 0,05$).

3.2.4. *Evaluarea microbiotei intestinale.* O altă parte componentă a examinării paraclinice a fost reprezentată de evaluarea maselor fecale pentru depistarea dismicrobismului intestinal. La pacienții incluși în cercetare nu s-au depistat specii patogene de *Enterobacteriaceae*. *Bifidobacteriile* în număr redus au fost depistate la 60,5% dintre pacienții examinați, fără a exista o diferență statistic semnificativă între loturile studiate ($p > 0,05$). În lotul de cercetare un număr redus de bifidobacterii au fost depistați la 55% de pacienți, iar în lotul de comparație - la 65,6% de pacienți.

Un număr redus de *Lactobacterii* a fost depistat la 23 de pacienți (18,7%) din totalul de persoane investigate. În lotul de cercetare au fost 15% pacienți, la care a fost atestat un număr redus de *Lactobacterii*, iar în lotul de comparație - 22,2% ($p > 0,05$).

Escherichia coli (*E. coli*) în număr redus a fost depistată la 43 de persoane (35,2%), fără a exista diferențe statistic semnificative între loturile studiate ($p > 0,05$). În lotul de cercetare a fost depistat un număr total de *E. coli* redus la 28,8% de pacienți, iar în lotul de comparație - la 41,3%. *E. coli* tipică reprezintă în normă 90-100% din numărul total de *E. coli*. La pacienții cercetați, un număr redus de *E. coli* tipică a fost depistat la 51,6%, fiind identificată reducerea *E. coli* tipică în proporție mai mare în lotul de cercetare, comparativ cu L2 (57,6% vs 46%), diferența nefiind statistic semnificativă ($p > 0,05$). Forma patogenă lactozo-negativă de *E. coli* a fost depistată în limitele admisibile (5-10%) la toți pacienții cercetați (5-10%). *E. coli* hemolizantă reprezintă în normă nu mai mult de 5-10 % din totalul *E. coli*. Dintre pacienții cercetați, 15,6% au avut majorarea proporției *E. coli* hemolizantă (peste 5-10%), cu o prevalență mai mare în lotul de cercetare (18,6%), decât în lotul de comparație (12,7%), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Hemolizina sintetizată de acest tip de microorganisme este un factor patogenetic agresiv în infecțiile extraintestinale cu *E. coli*.

Bacteriile din genul *Enterococcus* sunt parte componentă importantă a microflorei normale a tractului gastrointestinal. *Enterococcus faecalis* (90-95%) și *Enterococcus faecium* (10-5%) sunt cele două specii prezente atât la om, cât și la multe animale. Agenția pentru Protecția Mediului a propus *Enterococcus* în calitate de indicator bacterian al poluării mediului, apelor cu mase fecale [217]. Aceste microorganisme reprezintă un pericol pentru sănătatea populației, atunci când apare multidrog-rezistența. *Enterococcus* este frecvent depistat în culturile din ulcere plantare, focare de osteomielită la persoanele cu DZ, deși nu este pe deplin elucidat rolul său în evoluția procesului infecțios [218]. Un număr mai mare de *Enterococcus* ($>10^6$) a fost depistat la 9,0% dintre pacienții investigați în cadrul studiului, cu o predominare statistic nesemnificativă ($p>0,05$) la pacienții din lotul de comparație (11,1% vs. 6,8%).

Caracteristicile microbiotei intestinale în loturile de cercetare au fost redată în Tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Principalele tipuri de microorganisme intestinale la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu IPE și fără IPE

Parametru	Lotul 1 EPF-1 \leq 200 $\mu\text{g/g}$ (număr pacienți, %)	Lotul 2 EPF-1 $>$ 200 $\mu\text{g/g}$ (număr pacienți, %)	Valoarea p
<i>Candida</i>	14 (23,7 %)	10 (15,9 %)	$>0,05$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (10,2 %)	12 (19 %)	$>0,05$
<i>Proteus</i>	1 (1,7 %)	0 (0 %)	$>0,05$
<i>Enterobacter,</i> <i>Citrobacter</i>	9 (17 %)	11 (15,9 %)	$>0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (10,2 %)	9 (14,3 %)	$>0,05$
<i>Staphylococcus heamoliticus</i>	1 (1,7 %)	0 (0 %)	$>0,05$
<i>Clostridium</i>	4 (6,8 %)	9 (14,2 %)	$>0,05$

Dintre microorganismele condiționat patogene, *Proteus* a fost depistat, în titru admisibil ($<10^3$), la un singur pacient, aparținând lotului de cercetare.

Klebsiella pneumoniae este o bacterie care face parte din microbiota normală, un potențial rezervor de infecție, *K. pneumoniae* fiind unul dintre germenii care provoacă infecțiile nozocomiale. În studiul de cohortă prospectiv, realizat de Claire L., care a inclus pacienții spitalizați în Secția de terapie intensivă, *K. pneumoniae* a fost depistată la 6% dintre pacienții

spitalizați primar și la 19% dintre cei căror li s-a acordat asistență medicală anterior. La 48% din infecțiile cu *K. Penumoniae*, pacienții aveau colonizarea intestinală prealabilă, sursa infecției fiind propria microbiotă intestinală [219]. Conform rezultatele cercetării proprii, titru majorat de *Klebsiella* ($>10^3$) a fost depistat la 9,5% pacienți din lotul de comparație și la 5,1% din lotul de cercetare ($p>0,05$). *Klebsiella* în titru normal a fost atestată la 5,1% dintre pacienții din lotul de cercetare și la 9,5% din lotul de comparație.

Alte bacterii condiționat patogene au fost depistate la 20 de pacienți (16,4% dintre pacienții din ambele loturi de cercetare), *Enterobacter* și *Citrobacter* în proporție aproximativ egală la acești pacienți (12 pacienți - *Enterobacter*; opt pacienți - *Citrobacter*). Aproximativ 17,0% dintre pacienții din lotul de cercetare și 15,9% din lotul de comparație au avut *Enterobacter* sau *Citrobacter*. *Staphylococcus aureus* a fost depistat la 12,3% dintre pacienți, fără diferențe semnificative ($p>0,05$) între lotul de cercetare și lotul de comparație (10,2% vs. 14,3%). *Clostridium* a fost depistat în 10,7% de cazuri, fără diferențe statistic semnificative între lotul de cercetare și lotul de comparație (6,8% vs 14,2%). *Staphylococcus heamoliticus* a fost identificat la un singur pacient din lotul de cercetare, la fel și *Proteus* - la un singur pacient, care făcea parte din lotul de cercetare.

Candida în titru majorat a fost depistată la 19,7% pacienți, cu o prevalență mai mare în lotul de cercetare (23,7%), comparativ cu L2 (15,9%), diferența fiind statistic nesemnificativă ($p>0,05$). Fiind cercetat rolul bacteriilor în reglarea mecanismelor imunologice și în menținerea homeostaziei intestinale, abia în ultimii ani a devenit mai clară importanța virușilor și a fungilor din tractul gastrointestinal la buna desfășurare a acestor procese. Posibil, interacțiunea fungilor cu microorganismele tractului digestiv este nu doar o relație de comensalism, ci de simbioză, care contribuie la menținerea sănătății gazdei [220].

3.2.5. *Hemoleucograma*. Următoarea etapă a cercetării a fost examinarea parametrilor hemoleucogramei. În cercetarea sa, Dominguez-Munoz a demonstrat prezența anemiei la pacienții cu IPE, cauzată de pancreatita cronică [224]. Valoarea hemoglobinei (Hb) a fost depistată statistic semnificativ redusă în lotul pacienților cu DZ tip 1 și semne de IPE, comparativ cu lotul de pacienți cu funcția exocrină pancreatică păstrată ($p<0,01$). Conform rezultatelor proprii, valoarea medie a Hb a constituit $129,1 \pm 1,53$ g/l, valoarea minimă a fost depistată 76 g/l, iar valoarea maximă - 169 g/l. În lotul de cercetare, valoarea medie a Hb a constituit $124,5 \pm 2,35$ g/l, iar în lotul de comparație a fost estimată valoarea medie a Hb $133,39 \pm 1,868$ g/l. În subplotul cu IPE severă, valoarea medie a

Hb a constituit $124,54 \pm 2,981$ g/l, iar în subplotul cu IPE moderată și ușoară a fost $124,37 \pm 3,895$ ($p > 0,05$). Pacienții din subplotul cu IPE moderată și ușoară au avut valoarea Hb semnificativ mai redusă decât în lotul de comparație ($124,37 \pm 3,895$ vs. $133,39 \pm 1,868$ g/l; $p < 0,05$).

Valoarea medie a indicelui de culoare a fost determinată $0,881 \pm 0,007$, valoarea minimă fiind $0,58$, iar valoarea maximă - $1,05$. Indicele de culoare a fost depistat mai redus în lotul de cercetare, decât în lotul pacienților fără semne de IPE: $0,863 \pm 0,008$ vs. $0,897 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). Valoarea indicelui de culoare a fost depistată mai mică în subplotul cu IPE moderată și ușoară, comparativ cu subplotul cu IPE severă ($0,859 \pm 0,014$ vs. $0,867 \pm 0,009$; $p < 0,05$).

Valoarea leucocitelor plasmaticice, odată cu fibrinogenul, proteina C reactivă, se asociază cu un risc cardiovascular majorat. Fiind cunoscut faptul că leucocitele au un rol important în progresarea complicațiilor DZ, a fost comparată valoarea leucocitelor plasmaticice în loturile de studiu [221]. Valoarea medie a leucocitelor a constituit $6,67 \pm 0,143 \times 10^9/l$. În lotul de cercetare aceasta a constituit $6,72 \pm 0,232 \times 10^9/l$, iar în lotul de comparație valoarea leucocitelor a fost $6,63 \pm 0,172 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$). Comparând subplotul pacienților cu IPE severă și subplotul pacienților cu IPE moderată și ușoară, a fost depistată o diferență semnificativă între valorile leucocitelor plasmaticice $7,156 \pm 0,285 \times 10^9/l$ vs. $5,98 \pm 0,356 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$). În literatură sunt relevate diferențe ale formulei leucocitare la pacienții cu complicații ale DZ. Conform datelor lui Moradi, valoarea leucocitelor plasmaticice mai mare de $7,0 \times 10^9/l$ a fost depistată predominant la pacienți cu complicații ale DZ [222].

De asemenea, am examinat limfocitele plasmaticice la pacienții cercetați, acestea fiind considerate un indicator al pierderii protecției immune, cauzată de afectarea statutului nutrițional [188]. Valorile limfocitelor au fost încadrate în limitele $10 \times 10^9/l$ și $50 \times 10^9/l$. Valoarea medie a limfocitelor a constituit $30,15 \pm 0,76 \times 10^9/l$. În lotul de cercetare, valoarea limfocitelor plasmaticice a constituit $29,38 \pm 1,089 \times 10^9/l$, iar în lotul de comparație această valoare a fost $30,87 \pm 1,064 \times 10^9/l$ ($p > 0,05$). Nu am înregistrat diferențe semnificative ale valorilor limfocitelor plasmaticice în subploturile cu IPE severă și IPE moderată și ușoară ($28,548 \pm 1,471 \times 10^9/l$ vs. $30,833 \pm 1,524 \times 10^9/l$, $p > 0,05$). O corelație veridică între valoarea EPF-1 și limfocitele plasmaticice nu a fost demonstrată ($r = 0,049$; $p > 0,05$).

3.2.6. Indicatorii metabolismului fierului în loturile de studiu

La pacienții incluși în cercetare am evaluat Fe seric și indicatorii metabolismului Fe (ferritină, transferină, saturația transferinei). Valoarea medie a Fe seric la pacienții cercetați a constituit $13,6 \pm 0,45 \mu\text{mol/l}$, valoarea minimă fiind $5,3 \mu\text{mol/l}$, iar valoarea maximă atingând $41 \mu\text{mol/l}$. În lotul de comparație, valoarea Fe plasmatic a fost depistată mai mare decât în lotul de cercetare ($14,46 \pm 0,690 \mu\text{mol/l}$ vs. $12,73 \pm 0,573 \mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$), fără a exista o diferență statistic semnificativă. Valoarea Fe plasmatic în subplotul pacienților cu IPE severă a constituit $13,23 \pm 0,030 \mu\text{mol/l}$, iar în subplotul cu IPE moderată și ușoară - $11,81 \pm 0,568 \mu\text{mol/l}$, fără o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Comparând valoarea Fe seric în subplotul cu IPE moderată și ușoară cu L2, obținem o diferență statistic semnificativă a acestui parametru ($11,81 \pm 0,568 \mu\text{mol/l}$ vs. $14,46 \pm 0,690 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$).

Feritina extracelulară funcționează ca un transportor al Fe în celulă și depozitează Fe intracelular, fiind parametrul biochimic din ser, care ne permite evaluarea depozitelor de Fe din organism [226]. Valoarea redusă a feritinei serice indică un deficit de Fe, valori sub $12 \mu\text{g/l}$ fiind specifice anemiei feriptive. Valorile feritinei înregistrate au fost în limitele $4,0$ și $512,0 \mu\text{g/l}$, media constituind $88,62 \pm 7,68 \mu\text{g/l}$, fără diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare ($84,7 \mu\text{g/l}$ vs. $92,3 \mu\text{g/l}$; $p > 0,05$). Valoarea feritinei în subplotul pacienților cu IPE severă a constituit $88,63 \pm 17,222 \mu\text{g/l}$, iar în subplotul cu IPE moderată și ușoară această valoare a fost $77,28 \pm 12,618 \mu\text{g/l}$. Între aceste subploturi, precum și între fiecare dintre subploturi și lotul de comparație, nu au existat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$).

Un alt parametru care ne permite să estimăm depozitele de Fe din organism este transferina. Aceasta este o proteină plasmatică de legare a Fe, rata de sinteză a transferinei este invers proporțională cu depozitele de Fe din organism. O valoare majorată a transferinei depistăm în anemiile feriptive, iar reducerea valorii transferinei se întâlnește în sindroamele de supraîncărcare cu Fe. Valoarea minimă a transferinei depistată la pacienți a constituit $1,7 \text{ g/l}$, valoarea maximă - $5,5 \text{ g/l}$, iar media calculată a fost $3,46 \pm 0,648 \text{ g/l}$. În lotul de cercetare, valoarea transferinei a constituit $3,479 \pm 0,939 \text{ g/l}$, în lotul de comparație a fost $3,443 \pm 0,901 \text{ g/l}$ ($p > 0,05$). În subplotul pacienților cu IPE severă am obținut valoarea transferinei $2,59 \pm 0,092 \text{ g/l}$, iar în subplotul cu IPE moderată și ușoară această valoare a constituit $5,08 \pm 2,629 \text{ g/l}$. Comparând aceste două subploturi, precum și fiecare dintre subploturi cu L2, nu depistăm diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$).

Saturația transferinei (TfS) a fost calculată prin formula: $TfS (\%) = \frac{\text{Sideremia } (\mu\text{mol/l})}{\text{Transferina } (\text{g/l})} \times 3,98$. Valoarea normală a TfS este cuprinsă între 16 și 45%. Valoarea TfS este redusă în cazul anemiei feriprive, iar valori majorate sunt specifice sindroamelor de supraîncărcare cu Fe și anemiei hemolitice. Aceasta este redusă în anemia feriprivă. La pacienții noștri TfS a fost, în medie, $22,177 \pm 0,93\%$, în lotul de cercetare TfS a reprezentat $20,143 \pm 1,12\%$, iar în lotul de comparație a constituit $24,247 \pm 1,448\%$. Valoarea TfS a fost semnificativ redusă în lotul de cercetare, în comparație cu valoarea TfS în lotul cu funcția exocrină pancreatică păstrată ($p < 0,05$).

Indicatorii metabolismului Fe (ferritină, transferină, TfS, IC, hemoglobină) au fost redați în Tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Indicatorii metabolismului fierului în loturile de studiu

Parametru	Valoarea medie	EPF-1 $\leq 200 \mu\text{g/g}$	EPF-1 $> 200 \text{mcg/g}$	Valoarea p
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	$13,62 \pm 0,45$	$12,73 \pm 0,57$	$14,5 \pm 0,68$	$> 0,05$
IC	$0,88 \pm 0,007$	$0,86 \pm 0,008$	$0,897 \pm 0,01$	$< 0,01$
Hemoglobina (g/l)	$129,1 \pm 1,53$	$124,5 \pm 2,35$	$133,4 \pm 1,86$	$< 0,01$
Feritina ($\mu\text{g/l}$)	$88,61 \pm 7,68$	$84,69 \pm 11,98$	$92,28 \pm 9,8$	$> 0,05$
Transferina (g/l)	$2,59 \pm 0,06$	$2,59 \pm 0,09$	$2,593 \pm 0,08$	$> 0,05$
TfS (%)	$22,17 \pm 0,93$	$20,14 \pm 1,12$	$24,25 \pm 1,45$	$< 0,05$

Pentru elucidarea dependenței Hb de alți factori patogenetici ne-am propus analiza coeficientului de corelație Pearson, examinând relațiile dintre mai multe variabile. A fost analizată dependența Hb de: EPF-1, RFG, ferritină, transferină, TfS. Valoarea Hb a corelat cel mai bine cu RFG ($r = 0,598$; $p < 0,01$), existând o corelație medie directă între acești parametri. Corelația Hb cu Fe plasmatic a fost una directă slabă ($r = 0,35$; $p < 0,01$), la fel și între TfS și Hb s-a remarcat o corelație directă slabă ($r = 0,338$; $p < 0,01$). Corelația dintre Hb și EPF-1 a fost, practic, inexistentă ($r = 0,154$; $p > 0,05$).

3.2.7. *Evaluarea indicatorilor serici nutriționali.* Un alt parametru seric examinat a fost Mg. Conform Shahbah et al., în studiul de cohortă prospectiv care a inclus pacienți cu DZ tip1, prevalența hipomagnezemiei a constituit 28,2% [227]. Suplimentarea cu Mg la persoanele cu hipomagnezie a permis obținerea reducerii valorilor fracțiilor aterogene de lipide (LDL-colesterol, trigliceride) și majorarea HDL-colesterol ($p < 0,001$) [227].

Evaluând Mg seric la pacienții incluși în studiu, am depistat valori cuprinse între 0,4 și 1,08 mmol/l, valoarea medie fiind $0,807 \pm 0,0075$ mmol/l. Valoarea Mg în lotul de cercetare a fost $0,8 \pm 0,012$ mmol/l, iar în lotul de comparație a fost $0,813 \pm 0,009$ mmol/l ($p > 0,05$). În subplotul pacienților cu IPE severă, valoarea Mg seric a constituit $0,807 \pm 0,015$ mmol/l, iar în subplotul pacienților cu IPE moderată și ușoară această valoare a fost $0,787 \pm 0,019$ mmol/l. Deși în lotul cu IPE valoarea Mg a fost redusă comparativ cu L2, nu au fost atestate diferențe statistice semnificative, comparând rezultatele obținute în L2 și L1, nici comparând subploturile cu diferit grad de IPE ($p > 0,05$). Nu am depistat o corelație între valorile EPF-1 și Mg seric ($r = 0,11$; $p > 0,05$). De asemenea am evaluat corelația Mg cu NAC, această complicație diabetică fiind asociată cu un risc cardiovascular sporit. Există cercetări care demonstrează asocierea morții subite cardiace cu valori reduse ale Mg seric [145]. În cercetarea proprie nu a fost depistată o corelație semnificativă a Mg seric cu NAC ($r = -0,143$; $p > 0,05$). Valoarea Mg seric a corelat pozitiv cu HDL-c ($r = 0,293$; $p < 0,01$). Nu am depistat o corelație a Mg seric cu LDL-c ($r = -0,051$; $p > 0,05$), nici cu valoarea colesterolului total ($r = 0,149$; $p > 0,05$) sau cu trigliceridele ($r = 0,028$; $p > 0,05$). Totuși, evaluarea concentrației serice a Mg este o metodă specifică, dar nesensibilă, determinarea Mg în sânge nu reflectă cu acuratețe statusul intracelular al cationului [227]. Există o serie de cerințe necesare de respectat pentru obținerea rezultatelor veridice: recoltarea în poziție culcată; evitarea stazei venoase cu garoul; după recoltare, proba se centrifughează și se analizează imediat.

Hipocalcemia poate fi întâlnită în IPE și poate însoți hipomagnezemia, de aceea a fost un marker nutrițional evaluat la pacienții incluși în cercetare. Valoarea minimă a Ca seric a constituit 1,8 mmol/l, iar valoarea maximă - 2,6 mmol/l. La pacienții cu DZ incluși în cercetare, valoarea medie a Ca seric a fost $2,249 \pm 0,012$ mmol/l, aceasta este depistată mai mică în lotul de cercetare ($2,223 \pm 0,018$ mmol/l), decât în lotul de comparație ($2,274 \pm 0,015$ mmol/l), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Corelația dintre EPF-1 și Ca a fost una foarte slab pozitivă ($r = 0,184$; $p < 0,05$). Ca seric, a corelat pozitiv cu Mg seric ($r = 0,216$; $p < 0,05$).

Albumina este un alt important marker nutrițional, utilizat drept componentă a Scorului de Pronostic Glasgow, împreună cu alți parametri biochimici, printre care și PCR [228]. În cercetarea proprie, am obținut valorile albuminei plasmatică în limitele 27 g/l și 63 g/l. Valoarea medie a albuminei plasmatică a fost $40,94 \pm 0,48$ g/l, existând o diferență statistic semnificativă între loturile de cercetare ($38,51 \pm 0,573$ g/l în lotul de cercetare vs. $43,19 \pm 0,645$ g/l în lotul de comparație; $p < 0,01$). În subplotul cu IPE severă, valoarea albuminei plasmatică a fost ne semnificativ redusă, comparativ cu subplotul cu IPE moderată și ușoară ($38,08 \pm 0,711$ g/l vs. $39,26 \pm 0,966$ g/l; $p > 0,05$).

În Tabelul 3.9 au fost reprezentați indicatorii serici nutriționali, evaluați în loturile de cercetare.

Tabelul 3.9. Indicatorii serici nutriționali în loturile de cercetare

Parametru	Media	Lotul 1 EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$	Lotul 2 EPF-1 > 200 $\mu\text{g/g}$	Valoarea p
Albumina (g/l)	$40,94 \pm 0,48$	$38,51 \pm 0,573$	$43,19 \pm 0,645$	$< 0,001$
Proteina (g/l)	$70,31 \pm 0,51$	$68,99 \pm 0,727$	$71,54 \pm 0,701$	$< 0,05$
Hb (g/l)	$129,1 \pm 1,53$	$124,5 \pm 2,35$	$133,4 \pm 1,86$	$< 0,01$
Mg (mmol/l)	$0,807 \pm 0,0075$	$0,8 \pm 0,012$	$0,813 \pm 0,009$	$> 0,05$
Ca (mmol/l)	$2,249 \pm 0,012$	$2,223 \pm 0,018$	$2,274 \pm 0,015$	$< 0,05$

Analizând valoarea albuminei plasmatică, obținem o diferență importantă între subplotul cu semne de IPE severă și lotul de comparație ($38,08 \pm 0,711$ g/l vs. $43,193 \pm 0,645$ g/l; $p < 0,001$). Există și o diferență statistic semnificativă între valoarea albuminei plasmatică în subplotul cu IPE moderată și ușoară și lotul de comparație ($39,26 \pm 0,966$ g/l vs. $43,19 \pm 0,645$ g/l; $p < 0,01$). Valoarea albuminei plasmatică a corelat pozitiv cu valoarea EPF-1 ($r = 0,336$; $p < 0,01$). Valoarea albuminei plasmatică a corelat pozitiv cu masa corporală ($r = 0,25$; $p < 0,01$), cu talia ($r = 0,233$; $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,177$; $p < 0,05$). Totodată, am depistat o corelație negativă a albuminei din plasmă cu NAC ($r = -0,438$; $p < 0,01$). Albumina a corelat negativ cu markerii inflamației: pentru PCR, $r = -0,287$ ($p < 0,01$), iar pentru fibrinogen, $r = -0,22$ ($p < 0,05$). A existat o corelație pozitivă a valorii albuminei plasmatică cu Fe seric și Ca seric ($r = 0,252$ și $r = 0,398$; $p < 0,01$).

Valorile proteinei totale serice au fost cuprinse între 52,0 g/l și 85,0 g/l, valoarea medie a proteinei plasmatice constituind $70,31 \pm 0,51$ g/l. Valoarea proteinei totale a fost apreciată mai mică în lotul pacienților cu semne de IPE, comparativ cu L2 ($68,99 \pm 0,727$ g/l vs. $71,54 \pm 0,701$ g/l; $p < 0,05$).

În subplotul cu IPE severă, valoarea proteinei totale serice a fost depistată mai mica, comparativ cu subplotul cu IPE moderată și ușoară ($68,28 \pm 0,976$ g/l vs. $70,19 \pm 1,026$ g/l; $p > 0,05$). Valoarea proteinei totale serice în subplotul cu IPE severă a fost considerabil redusă, comparativ cu L2 ($68,28 \pm 0,976$ g/l vs. $71,54 \pm 0,701$ g/l; $p < 0,01$). În același timp, am obținut o corelație pozitivă slabă între valoarea proteinei totale plasmatice și valoarea EPF-1 ($r = 0,280$; $p < 0,01$). Proteina plasmatică a corelat negativ cu NAC ($r = -0,256$; $p < 0,05$) și cu PCR ($r = -0,192$; $p < 0,05$). A existat o corelație pozitivă a proteinei plasmatice cu Ca plasmatic ($r = 0,327$; $p < 0,01$) și cu albumina plasmatică ($r = 0,431$; $p < 0,01$).

3.2.8. *Evaluarea lipidogramei.* Dislipidemia aterogenă și LDL majorat sunt caracteristici mai puțin specifice pacienților cu DZ tip 1, comparativ cu DZ tip 2. Conform lui Hero, pentru persoanele fără terapia cu preparate hipolipemiante, drept factor predictiv semnificativ al evenimentelor CV poate fi raportul colesterol total la HDL-c. Acesta trebuie utilizat în calitate de marker al riscului CV în profilaxia primară [229]. Anormalități ale profilului lipidic cu majorarea fracției de LDL-colesterol cu potențial aterogen s-a înregistrat la pacienții cu DZ tip 1, cu un control glicemic precar, comparativ cu pacienții cu control glicemic optim [230]. Colesterolul plasmatic este utilizat ca parametru al depleției calorice și considerat de unii autori ca un marker nutrițional mai exact decât albumina, care reflectă cu acuratețe funcția pancreasului exocrin [231, 232, 188].

De asemenea, a fost evaluată lipidograma desfășurată la pacienții incluși în studiu, colesterolul total, trigliceridele, HDL-colesterolul. Valoarea LDL-colesterol a fost calculată utilizând formula Friedewald: $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - (\text{trigliceride totale} \div 2.19)$.

Valorile colesterolului total au fost cuprinse între 1,4 și 8,4 mmol/l, valoarea medie constituind $4,71 \pm 0,096$ mmol/l. În subplotul pacienților cu semne de IPE severă au fost înregistrate valori mai mici ale colesterolului total, comparativ cu subplotul cu IPE moderată și ușoară ($4,797 \pm 0,172$ mmol/l vs. $4,99 \pm 0,27$ mmol/l; $p > 0,05$). Valoarea colesterolului total în lotul de cercetare a constituit $4,87 \pm 0,146$ mmol/l. Nu au fost diferențe între valorile colesterolului total din

lotul de cercetare și lotul de comparație ($4,87 \pm 0,146$ mmol/l vs. $4,56 \pm 0,124$ mmol/l; $p > 0,05$). Nu am observat o corelație între valoarea colesterolului total și EPF-1 ($r = -0,08$; $p > 0,05$). De asemenea nu am depistat diferențe statistic semnificative ale valorilor colesterolului între subloturile de cercetare și lotul de comparație ($p > 0,05$).

Valorile trigliceridelor au fost cuprinse între 0,47 și 3,8 mmol/l, valoarea medie fiind apreciată $1,39 \pm 0,052$ mmol/l. Valoarea trigliceridelor în lotul de comparație a constituit $1,284 \pm 0,68$ mmol/l, iar în lotul de cercetare - $1,507 \pm 0,077$ mmol/l, fără a exista o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). În sublotul cu IPE severă, valoarea trigliceridelor a fost mai mica, comparativ cu valoarea trigliceridelor în sublotul cu IPE moderată și ușoară ($1,497 \pm 0,106$ mmol/l vs. $1,524 \pm 0,107$ mmol/l; $p > 0,05$). A existat o corelație slabă negativă între valoarea trigliceridelor și EPF-1 ($r = -0,199$; $p < 0,05$). Nu s-au remarcat corelații semnificative între valoarea EPF-1 și alte fracții lipidice (HDL-c, LDL-c, colesterol total).

Valoarea HDL în lotul de cercetare a constituit $1,315 \pm 0,044$ mmol/l, iar în lotul de comparație această valoare a fost $1,423 \pm 0,042$ mmol/l ($p > 0,05$).

Diferențe statistic semnificative ale valorilor lipidelor în loturile studiate am obținut doar la capitolul trigliceride ($p < 0,05$). Valoarea trigliceridelor în lotul de cercetare a constituit $1,507$ mmol/l, iar în lotul de comparație a reprezentat $1,284$ mmol/l. Comparând valoarea colesterolului total în loturile de cercetare, în lotul pacienților cu IPE am observant o tendință de majorare a valorilor colesterolului total și LDL-c, precum și o reducere a HDL-c, comparativ cu lotul pacienților cu funcția exocrină neschimbată. IPE la pacienții noștri a fost însoțită de o tendință de majorare a fracțiilor aterogene ale lipidelor, ceea ce corespunde și rezultatelor din domeniu (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Fracțiile lipidelor în loturile de cercetare

Parametru	Lotul 1 EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$	Lotul 2 EPF-1 > 200 $\mu\text{g/g}$	Valoarea p
Colesterol-t (mmol/l)	$4,867 \pm 0,146$	$4,56 \pm 0,124$	$> 0,05$
Trigliceride (mmol/l)	$1,507 \pm 0,077$	$1,284 \pm 0,68$	$< 0,05$
LDL-c (mmol/l)	$2,947 \pm 0,163$	$2,637 \pm 0,107$	$> 0,05$
HDL-c (mmol/l)	$1,32 \pm 0,044$	$1,42 \pm 0,042$	$> 0,05$

Valoarea LDL-c minimă a constituit $1,02$ mmol/l, valoarea maximă - $5,9$ mmol/l, iar media LDL-c a fost $2,77 \pm 0,093$ mmol/l. Valoarea LDL-c în lotul de cercetare a fost $2,947 \pm 0,163$ mmol/l,

iar în lotul de comparație - $2,637 \pm 0,107$ mmol/l ($p > 0,05$). Nu am depistat diferențe între valorile LDL-c în subplotul cu IPE severă și subplotul cu IPE moderată și ușoară ($2,951 \pm 0,12$ mmol/l vs. $2,939 \pm 0,295$ mmol/l; $p > 0,05$). O corelație statistic semnificativă între LDL și EPF-1 nu am depistat ($r = -0,153$; $p > 0,05$).

Potrivit unor cercetări, există o corelație pozitivă a valorii HDL-colesterol cu Mg și o corelație negativă LDL-c cu Mg. Calcularea coeficientului de corelație Pearson a permis evidențierea unei corelații pozitive între Mg și HDL-c la pacienții cercetați ($r = 0,293$; $p < 0,01$). În lotul bărbaților, această corelație a fost mai evidentă ($r = 0,333$; $p < 0,01$). Nu am evidențiat corelații statistic semnificative între valoarea Mg seric și celelalte fracții lipidice (HDL-c, trigliceride, colesterol total).

3.2.9. Fermentații pancreatice în sânge. Un alt compartiment al cercetării a constituit evaluarea fermenților pancreatici din sânge. Oh H.-C. a demonstrat reducerea fermenților pancreatici în sânge atât în cazul pancreatitei cronice calculoase, cât și în pancreatita necalculoasă, reducerea acestor fermenți indicând o afectare a pancreasului, conform rezultatelor cercetării sale [233].

Valorile amilazei pancreatice în sânge au fost cuprinse în limitele 9-156 U/l, valoarea medie constituind $55,42 \pm 2,05$ U/l. Valori mai mici ale amilazei au predominat la pacienții din lotul cu IPE ($49,843 \pm 3,121$ U/l), pacienții din lotul de comparație având valori mai mari ale amilazei serice ($60,493 \pm 2,567$ U/l), diferențele dintre cele două grupuri fiind statistic semnificative ($p < 0,05$). Între subplotul cu IPE severă și subplotul cu IPE moderată și ușoară nu au existat diferențe semnificative ale valorilor amilazei ($49,01 \pm 4,293$ U/l vs. $51,550 \pm 3,747$ U/l; $p > 0,05$). Amilaza pancreatică a fost considerabil mai mare în lotul de comparație, în raport cu subplotul cu IPE severă ($60,49 \pm 2,567$ U/l vs. $49,01 \pm 4,293$ U/l; $p < 0,001$). A fost semnificativă și diferența amilazei serice la pacienții din lotul de comparație și subplotul cu IPE moderată și ușoară ($60,493 \pm 2,567$ U/l vs. $51,55 \pm 3,747$ U/l; $p < 0,05$).

Valorile lipazei serice au fost înregistrate în limitele 14 U/l și 99 U/l, valoarea medie a constituit $41,40 \pm 1,52$ U/l. Valoarea lipazei pancreatice în lotul de cercetare a fost $35,47 \pm 1,942$ U/l, iar în lotul de comparație - $47,06 \pm 2,113$ U/l ($p < 0,01$). Compararea valorilor fermenților pancreatici în subploturile pacienților cu IPE severă (EPF-1 ≤ 100 $\mu\text{g/g}$), moderată (EPF-1 101-200 $\mu\text{g/g}$) și funcție pancreatică exocrină păstrată (EPF-1 > 200 $\mu\text{g/g}$) a permis evidențierea reducerii valorilor fermenților pancreatici în sânge, direct proporțională cu avansarea IPE, valoarea lipazei în subplotul

cu IPE severă fiind $32,95 \pm 2,578$ U/l, iar în lotul cu IPE moderată și ușoară constituind $40,381 \pm 2,489$ U/l (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Valorile plasmatice ale fermenților pancreatici în loturile de cercetare

Parametru	Media	Lotul 1		Lotul 2	p	p*	p**	p***
		Sublotul 1 EPF-1 ≤100 μg/g	Sublotul 2 EPF-1 101-200 μg/g	EPF-1 >200 μg/g				
Amilaza (U/l)	55,42 ±2,05	49,01 ±4,293	51,55 ±3,747	60,49 ±2,567	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Lipaza (U/l)	41,40 ±1,52	32,95 ±2,578	40,38 ±2,489	47,06 ±2,113	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05

Notă: p - diferența statistică între L1 și L2; p* - diferența statistică dintre sublotul 1 și sublotul 2; p** - diferența statistică dintre sublotul 1 și L2; p*** - diferența statistică dintre sublotul 2 și L2.

Numeroase cercetări prezintă rezultate similare, observându-se reducerea nivelului fermenților pancreatici în sânge la pacienții cu modificări fibro-inflamatorii ale țesuturilor pancreatice în cadrul pancreatitelor cronice. Reducerea amilazei și lipazei în sânge este considerată un indicator al descreșterii capacității secretorii exocrine, valorile fermenților corelând cu severitatea modificărilor organice ale pancreasului și cu capacitatea funcțională reziduală [233, 234]. Valorile plasmatice ale enzimelor pancreatice au corelat pozitiv cu EPF-1. Calcularea coeficientului de corelație Pearson a permis stabilirea unei corelații pozitive între valoarea EPF-1 și amilază ($r = 0,233$; $p < 0,01$) și o corelație pozitivă mai semnificativă între EPF-1 și lipază ($r = 0,345$; $p < 0,01$). Pacienții incluși în studiu nu au avut modificări organice specifice pancreatitei cronice la examenul ecografic. Cu toate acestea, a fost depistată reducerea enzimelor pancreatice în sânge la pacienții cu IPE.

3.2.10. Markerii de inflamație în loturile de cercetare. Un alt compartiment al studiului a fost cercetarea proteinei C reactive (PCR), a fibrinogenului și VSH, a reactanților de fază acută care permit detectarea inflamației și aprecierea intensității acesteia.

PCR este sintetizată în ficat ca răspuns la un proces inflamator, infecțios sau autoimun. Se cunoaște asocierea valorilor sporite ale PCR cu un risc cardiovascular majorat. Valoarea medie a PCR la subiecții cercetați a constituit $2,23 \pm 0,207$ mg/l, valorile minimă și cea maximă fiind 0,1 mg/l și, respectiv, 22,7 mg/l. La pacienții din lotul de cercetare a fost depistată valoarea PCR

considerabil mai mare decât la pacienții din lotul de comparație ($3,03 \pm 0,372$ mg/l vs. $1,46 \pm 0,147$ mg/l; $p < 0,001$).

Diferențele valorilor markerilor de inflamație în loturile de cercetare au fost reprezentate în Tabelul 3.12.

Tabelul 3.12. Valorile plasmatice ale markerilor inflamației în loturile de cercetare

Parametru	Media	Lotul 1 EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$	Lotul 2 EPF-1 > 200 $\mu\text{g/g}$	Valoarea p
Fibrinogen (g/l)	$3,21 \pm 0,074$	$3,39 \pm 0,130$	$3,04 \pm 0,07$	$< 0,05$
PCR (mg/l)	$2,23 \pm 0,207$	$3,03 \pm 0,372$	$1,46 \pm 0,147$	$< 0,001$
VSH (mm/h)	$15,98 \pm 1,08$	$20,28 \pm 1,664$	$11,92 \pm 1,218$	$< 0,001$

În subplotul cu IPE severă am obținut cea mai mare valoare a PCR, care a constituit $3,52 \pm 0,548$ mg/l, în subplotul cu IPE moderată și ușoară această valoare a fost $2,15 \pm 0,276$ mg/l ($p < 0,05$). O diferență semnificativă am atestat comparând lotul fără semne de IPE cu subplotul cu IPE severă ($1,46 \pm 0,147$ mg/l vs. $3,52 \pm 0,548$ mg/l; $p < 0,001$). Există o corelație negativă între valorile PCR și EPF-1 ($r = -0,325$; $p < 0,01$).

VSH este un alt reactant de fază acută, detectat majorat în afecțiuni cronice inflamatorii, boli autoimune, fiind util pentru aprecierea indirectă a gradului de inflamație. Valoarea medie a VSH a constituit $15,98 \pm 1,08$ mm/h, valoarea minimă - 2,0 mm/h, iar cea maximă - 72 mm/h. Valoarea VSH în lotul de cercetare a fost $20,28 \pm 1,664$ mm/h, iar în lotul de comparație - $11,92 \pm 1,218$ mm/h ($p < 0,001$). Valoarea VSH la pacienții din subplotul cu IPE severă a fost nesemnificativ mai mare, comparativ cu valoarea VSH în subplotul cu IPE moderată și ușoară ($21,97 \pm 2,304$ mm/h vs. $17,33 \pm 2,091$ mm/h; $p > 0,05$). În subplotul cu IPE moderată și ușoară, valoarea VSH a fost mai mare, comparativ cu lotul fără IPE ($17,33 \pm 2,091$ mm/h vs. $11,92 \pm 1,218$ mm/h; $p < 0,05$). Valoarea VSH în subplotul cu IPE severă a fost semnificativ mai mare, comparativ cu valoarea VSH în lotul de comparație ($21,97 \pm 2,304$ mm/h vs. $11,92 \pm 1,218$ mm/h; $p < 0,001$). Astfel, am stabilit o corelație negativă între valorile VSH și EPF-1 ($r = -0,316$; $p < 0,01$).

Cercetarea publicată de Kaya T. în 2018 demonstrează asocierea VSH majorat cu deficitul de vitamina D la pacienții cu DZ, existând o corelație inversă între acești doi parametri ($p < 0,001$) [135]. Deficitul de vitamina D, frecvent depistat la persoanele cu DZ, este asociat cu majorarea valorilor markerilor de inflamație.

Valorile fibrinogenului plasmatic au variat în limitele 2,1 g/l și 6,3 g/l, media fiind de $3,21 \pm 0,074$ g/l. În lotul de cercetare, valoarea fibrinogenului a constituit $3,39 \pm 0,130$ g/l, iar în lotul de comparație a fost $3,04 \pm 0,07$ g/l ($p < 0,05$). Valoarea fibrinogenului în subplotul cu IPE severă a fost depistată mai mare, comparativ cu subplotul cu IPE moderată și ușoară ($3,54 \pm 0,174$ g/l vs. $3,09 \pm 0,161$ g/l; $p > 0,05$). Valoarea fibrinogenului în subplotul cu IPE severă a fost semnificativ mai mare, comparativ cu valoarea fibrinogenului la pacienții din lotul de comparație $3,54 \pm 0,174$ g/l vs. $3,04 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,01$). O corelație negativă slabă a existat între valorile fibrinogenului și EPF-1 ($r = -0,193$; $p < 0,05$).

Conform cercetărilor actuale, și feritina reprezintă un marker sensibil al inflamației, dar și al proceselor autoimune, proceselor fiziologice și patologice însoțite de angiogeneză și procese maligne [235, 236]. Nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative ale valorilor feritinei în cele două loturi de cercetare ($p > 0,05$), în lotul cu IPE feritina constituind $84,7$ μ g/l, iar în lotul de comparație - $92,3$ μ g/l. Calculând coeficientul de corelație pentru feritină și EPF-1, nu am obținut un rezultat veridic ($r = -0,056$; $p > 0,05$).

Corelații semnificative am depistat între markerii inflamației la pacienții cercetați. Valoarea PCR a corelat cu VSH ($r = 0,282$; $p < 0,01$) și cu leucocitele din sânge ($r = 0,181$; $p < 0,05$). Am depistat o corelație pozitivă a fibrinogenului cu VSH ($r = 0,435$; $p < 0,01$) și a fibrinogenului cu leucocitele ($r = 0,226$; $p < 0,05$).

A existat o corelație negativă a PCR cu Fe seric ($r = -0,207$; $p < 0,05$). Am obținut corelații negative ale PCR cu proteina plasmatică și albumina plasmatică ($r = -0,192$; $p < 0,05$; $r = -0,287$; $p < 0,01$). Totodată, PCR a corelat negativ cu masa corporală ($r = -0,19$; $p < 0,05$).

3.2.11. Examinări biochimice. Pentru a stabili o eventuală patologie a ficatului și a vezicii biliare, am evaluat transaminazele, bilirubina și GGTP. Nu am depistat sindromul citolitic sau colestatic la pacienții incluși în cercetare, deși la ecografia organelor abdomenului s-au identificat unele diferențe morfologice ale sistemului hepatobiliar la pacienții cu semne de IPE. În lotul de cercetare la examenul ecografic s-au depistat în proporție mai mare semne de colecistită cronică, cu îngroșarea pereților colecistului. Din lotul cu semne de IPE au fost 15 pacienți (24,2%) cu semne de colecistită. În lotul de comparație au fost doar cinci persoane (7,5%) cu semne de colecistită ($p < 0,01$).

Valorile ALT au variat în limitele 6 U/l și 71 U/l, valoarea medie a ALT a fost determinată $26,75 \pm 1,043$ U/l. Nu am depistat diferențe semnificative ale valorilor ALT în lotul de cercetare și

în cel de comparație ($28,39 \pm 1,555$ U/l vs. $25,19 \pm 1,388$ U/l; $p > 0,05$). Valoarea coeficientului de corelație Pearson, calculată pentru ALT și EPF-1, a fost neveridică ($p > 0,05$; $r = -0,146$). Valorile AST au variat între 4 U/l și 94 U/l, valoarea medie AST a fost determinată $24,05 \pm 1,01$ U/l. Nu au existat diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare ($26,03 \pm 1,664$ U/l vs. $22,18 \pm 1,143$ U/l; $p > 0,05$). O corelație semnificativă statistic între valoarea AST și EPF-1 nu am depistat ($r = -0,152$; $p > 0,05$).

Valorile GTP au fost cuprinse în limitele 10 U/l și 116 U/l, valoarea medie a GGTP a fost $30,32 \pm 1,777$ U/l. Nu am atestat diferențe semnificative între loturile de cercetare și de comparație ($31,24 \pm 2,347$ U/l vs. $29,47 \pm 2,639$ U/l; $p > 0,05$). Lipsa unei corelații între EPF-1 și GGTP a fost demonstrată și calculând coeficientul de corelație Pearson ($r = 0,032$; $p > 0,05$).

Valorile bilirubinei au fost în limitele 3 și 30 $\mu\text{mol/l}$, valoarea medie a bilirubinei totale a fost $11,6 \pm 0,473$ mmol/l, fără diferențe între cele două loturi de cercetare ($11,4 \pm 0,6$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $11,7 \pm 0,729$ $\mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$). Valoarea medie a protrombinei a constituit $94,55 \pm 0,65$ %, fără diferențe între loturile de cercetare ($94,29 \pm 0,929\%$ vs. $94,79 \pm 0,905$; $p > 0,05$).

TSH a fost depistat în limitele 0,3 mUI/l și 11 mUI/l, valoarea medie constituind $2,62 \pm 0,171$ mUI/l. În lotul de comparație și în cel de cercetare nu am obținut diferențe statistic semnificative referitor la TSH ($2,51 \text{V} 0,237$ mIU/l vs. $2,72 \pm 0,246$ mUI/l; $p > 0,05$). Corelații între TSH și valoarea EPF-1 nu am depistat ($r = 0,015$; $p > 0,05$).

3.2.12. Evaluarea simptomelor digestive în raport cu prezența anticorpilor anti Helicobacter pylori IgG. Am cercetat prezența anticorpilor anti Helicobacter pylori IgG, fiind bine cunoscută răspândirea largă a infecției cu acest microorganism în populația generală. Prevalența infecției cu Helicobacter pylori este mai mare la pacienții cu DZ tip 1 și tip 2, comparativ cu populația generală, de asemenea este mai mare rata reinfectării după eradicarea infecției cu Helicobacter pylori la pacienții cu DZ [103]. În majoritatea cazurilor, aceasta este asimptomatică, dar pot persista unele simptome digestive, inapetență, eructații, grețuri, scădere ponderală, durere abdominală, balonare abdominală [100].

La pacienții incluși în cercetare a fost evaluat Ac anti Helicobacter pylori IgG. Ulterior a fost examinat gradul de corelație a simptomelor digestive cu prezența Ac anti Helicobacter pylori IgG, precum și cu valoarea EPF-1. Ac anti Helicobacter pylori IgG a fost depistat pozitiv la 42 pacienți (30,4%), într-o proporție semnificativ mai mare la persoanele cu IPE ($p < 0,05$). În lotul de cercetare, Ac anti Helicobacter pylori IgG a fost depistat pozitiv la 40,3% de pacienți (27 de

persoane), iar în lotul de comparație - la 15 persoane - 21,1% ($p < 0,05$). Prevalența Ac anti Helicobacter pylori IgG a fost proporțională cu severitatea IPE, în subplotul cu IPE severă această cifră constituind 41,9% (18 persoane), iar în subplotul cu IPE moderată și ușoară a constituit 37,5% (nouă persoane), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Prevalența Ac anti Helicobacter pylori IgG la pacienții cu DZ tip 1, în funcție de severitatea IPE, a fost redată în Tabelul 3.13.

Tabelul 3.13. Prevalența Ac anti Helicobacter pylori IgG la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Anticorpi anti Helicobacter pylori IgG	Lotul 1		Lotul 2	Valoarea p
	Sublotul 1 EPF-1 ≤ 100 $\mu\text{g/g}$	Sublotul 2 EPF-1 101-200 $\mu\text{g/g}$	EPF-1 > 200 $\mu\text{g/g}$	
nr	18	9	15	$< 0,05$
%	41,9	37,5	21,1	

A existat o dependență a simptomelor gastrointestinale de prezența în ser a anticorpilor anti Helicobacter pylori Ig G. Apariția durerii în epigastru au relatat mai frecvent pacienții cu Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv: 33,3% vs 13,5% pacienți cu testul la Ac anti Helicobacter pylori IgG negativ ($p < 0,05$). Dintre persoanele cu Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv au menționat existența disconfortului sau durerii în hipocondriul drept sau stâng 47,6%, iar dintre persoanele cu testul la Helicobacter pylori negativ doar 9,4% au relatat asemenea simptome ($p < 0,05$).

Balonare abdominală de diferită intensitate au raportat 73,8 % dintre pacienții cu test pozitiv la Ac anti Helicobacter pylori IgG. Dintre pacienții cu testul la Helicobacter pylori negativ au relatat balonare abdominală doar 38,5% ($p < 0,001$). Dintre pacienții cu disfagie, 8 la număr, au fost șase persoane cu Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv ($p < 0,01$). Nu am depistat o asociere între prezența Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv și scăderea în greutate, diferența între loturi fiind ne semnificativă ($p > 0,05$).

Prezența eructațiilor au menționat 20 de persoane. Majoritatea au avut Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv (14 persoane). Din grupul Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv, prezența eructațiilor a fost atestată la 33,3%, într-o proporție semnificativ mai mare, comparativ cu lotul pacienților cu Ac anti Helicobacter pylori IgG negativ, dintre care doar 6,3% au relatat prezența eructațiilor ($p < 0,01$). Greață au raportat 50% dintre pacienții cu Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv, pe când în lotul pacienților cu Ac anti Helicobacter pylori IgG negative, greață au menționat doar 18% dintre persoane ($p < 0,001$). Senzație de plenitudine gastrică și inapetență s-a

remarcat mai frecvent la persoanele cu Ac anti Helicobacter pylori IgG pozitiv ($p < 0,05$). Prevalența senzației de plenitudine gastrică a fost 29,2% vs. 59,5% în aceste două loturi, iar prevalența inapetenței a constituit 19,4% vs. 42,9%.

Unele simptome gastrointestinale au fost asociate cu încetinirea evacuării gastrice, depistată la radioscopia digestivă cu masă baritată. Din totalul pacienților cu încetinirea evacuării gastrice au menționat disconfort în hipocondri 40% dintre pacienți, iar dintre pacienții cu evacuarea gastrică normală, au fost doar 11,1% ($p < 0,01$). Durere în epigastru au relatat 30% dintre persoanele cu încetinirea evacuării gastrice și doar 16,7% dintre pacienții cu evacuarea gastrică normală ($p > 0,05$).

Astenia a corelat cu dereglarea evacuării gastrice ($p < 0,01$). Au fost 30,6% dintre pacienții cu evacuarea gastrică normală care au menționat un anumit grad de fatigabilitate, pe când dintre persoanele cu semne de pareză gastrică au fost 77,5% de pacienți care au relatat reducerea toleranței la efort. Balonarea abdominală a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu încetinirea evacuării gastrice, comparativ cu cei fără afectarea motilității gastrice (70% vs. 37,5%; $p < 0,05$). Disfagia a fost un simptom mai frecvent relatat de către pacienții cu încetinirea evacuării gastrice, comparativ cu pacienții la care nu s-au depistat semne de dischinezie gastrică hipomotorie (15,0 vs. 1,4%; $p < 0,05$).

Pacienții la care s-a depistat stază gastrică, conținut alimentar în stomac după repaus alimentar de minimum opt ore au prezentat o serie de simptome. Durere în centură au relatat doi dintre 20 de pacienți (10%), comparativ cu 1% dintre pacienții fără semne de stază gastrică la ecografie ($p < 0,05$). Astenia a predominat în grupul pacienților cu stază gastrică (80% vs. 37,5%; $p < 0,001$).

Balonarea abdominală a fost mai frecvent raportată de către pacienții cu stază gastrică (75% vs. 36,4%) $p < 0,05$. Grețuri 60% vs. 23,2% $p < 0,001$. Senzație de plenitudine gastrică postprandială au menționat majoritatea persoanelor cu stază gastrică (75% vs. 32,1%, $p < 0,001$). Inapetență au relatat preponderent persoanele din lotul de cercetare (55% vs. 22%; $p < 0,01$).

Erucții au fost mai frecvent raportate de către pacienții cu încetinirea evacuării gastrice (27,5% vs 15,3%; $p < 0,01$). Scaun neregulat au raportat în proporție egală atât pacienții cu încetinirea evacuării gastrice, cât și cei cu evacuarea gastrică nemodificată (27,5% vs. 15,3%; $p > 0,05$).

Grețuri au fost mai frecvent raporate de către pacienții cu încetinirea evacuării gastrice, comparativ cu pacienții cu evacuarea gastrică nemodificată (52,5% vs. 15,3%; $p < 0,001$).

Persoanele cu încetinirea evacuării gastrice au înregistrat mai frecvent decât pacienții cu evacuarea gastrică nemodificată următoarele simptome: scădere ponderală (20,0% vs. 6,9%; $p < 0,001$), senzație de plenitudine gastrică (77,5% vs. 22,2%; $p < 0,001$) și inapetență (47,5% vs. 14,1%; $p < 0,001$). Repartizarea simptomelor în funcție de prezența Ac anti *Helicobacter pylori* IgG, de IPE și hipochinezia gastrică a fost ilustrată în Figura 3.6.

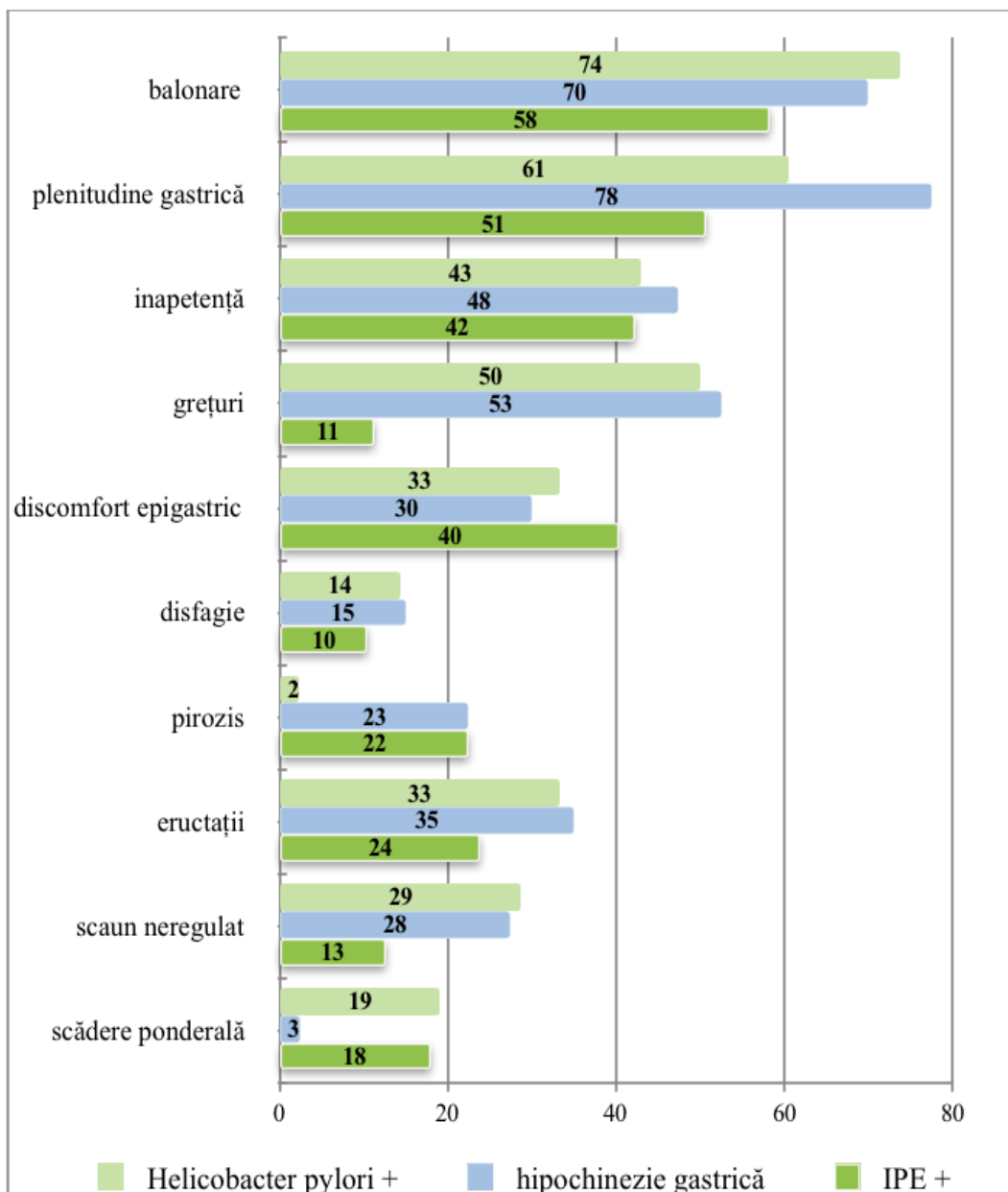


Figura 3.6. Simptome digestive, în funcție de semnele de IPE, de prezența Ac anti *Helicobacter pylori* IgG pozitiv și hipochinezie gastrică

3.3. Sinteza rezultatelor obținute - caracteristicile clinice și paraclinice de ordin general și ale sistemului digestiv la pacienții cu diabet zaharat tip 1

Pentru a aprecia prevalența IPE la adulții cu DZ tip 1, pentru a evalua particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu DZ tip 1 și IPE, precum și a estima factorii predispozanți pentru dezvoltarea IPE la pacienții cu DZ tip 1, am realizat un studiu transversal care a inclus 138 de pacienți cu DZ tip 1, spitalizați în Secția Endocrinologie din cadrul SCM „Sfânta Treime” în perioada anilor 2014-2016.

Loturile de studiu au fost constituite din 85 de bărbați (61,6%) și 53 de femei (38,4%). La pacienții incluși în cercetare, am examinat valoarea EPF-1. Rezultatul EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$ a fost considerat un semn al IPE și pacienții cu un asemenea rezultat au alcătuit lotul de cercetare (L1). Astfel, lotul de cercetare a fost reprezentat de 67 de pacienți (40 de bărbați și 27 de femei) care au avut valoarea EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$. Pacienții cu valoarea EPF-1 peste 200 $\mu\text{g/g}$, 71 la număr (45 de bărbați și 26 de femei), au format lotul de comparație (L2).

Conform rezultatelor obținute, valoarea EPF-1 ≤ 200 $\mu\text{g/g}$ a fost depistată la 48,5% din numărul pacienților cu DZ tip 1 incluși în cercetare. Acest rezultat nu este diferit de datele existente în literatură. În opinia lui Larger, prevalența IPE la pacienții cu DZ tip 1 este 34% [113]. Rezultatele publicate de Hardt demonstrează o prevalență mai mare a IPE la pacienții cu DZ tip 1, care este 56,7% [116]. Potrivit aceluiași autori, IPE severă, cu valoarea EPF-1 < 100 $\mu\text{g/g}$, se întâlnește la 19-30% dintre pacienții cu DZ tip 1. Dintre pacienții cu IPE incluși în cercetarea proprie, au fost 64% (43 de pacienți) cu semne de IPE severă (EPF-1 ≤ 100 $\mu\text{g/g}$). Astfel, rezultatele cercetării proprii au demonstrat prevalența semnelor de IPE severă la 31% dintre pacienții cu DZ tip 1.

Luând în considerare rezultate controversate cu privire la asocierea IPE cu o serie de factori (durata DZ, vârsta, vârsta la debutul DZ, gender), am efectuat o analiză pentru a elucida aceste aspecte. Conform rezultatelor publicate de Icks, există o dependență a funcției exocrine pancreatice de vârsta pacienților cu DZ [182]. În studiul propriu nu am depistat diferențe statistice semnificative în ceea ce privește vârsta pacienților în loturile de cercetare ($p > 0,05$). Rezultatele publicate de Cavalot, de asemenea, infirmă existența unei dependențe a funcției exocrine pancreatice de vârsta pacienților cu DZ [115].

Am depistat o asociere a valorii reduse a EPF-1 cu durata mare a DZ. Pacienții cu IPE (L1) au avut o durată medie a DZ de $17,8 \pm 1,25$ ani, iar subiecții din lotul fără semne de IPE (L2) - o durată medie a DZ de $9,8 \pm 0,7$ ani ($p < 0,001$). Rezultatele cercetării proprii au demonstrat că pacienții cu o perioadă de timp mai mare de la momentul depistării DZ au înregistrat valori mai

mici ale EPF-1, existând o corelație negativă slabă între valoarea EPF-1 și durata DZ ($r=-0,391$; $p<0,01$). Rezultatele publicate de Larger, la fel, au confirmat asocierea dintre durata DZ și IPE la pacienții cu tip 1 de DZ [113]. În opinia lui Hardt, nu există o dependență a funcției exocrine pancreatice de durata DZ [116]. Kangrga nu a depistat o asociere statistic semnificativă a disfuncției exocrine pancreatice cu durata DZ [4]. Rezultatele publicate de Cavalot neagă existența unei asocieri a IPE cu durata DZ, cu vârsta pacienților sau cu vârsta la debutul DZ [115]. Este important de menționat limitările acestor studii, care ar fi putut compromite veridicitatea rezultatelor: inexactitatea criteriilor de includere în cercetare și neexcluderea unor factori de risc pentru IPE.

De asemenea nu am depistat o dependență între prevalența IPE și vârsta la debut a DZ ($r=0,055$; $p>0,05$). Vârsta medie la debutul DZ a constituit $20,5\pm 0,75$ ani. În L1 pacienții au avut o vârstă mai mică la debutul DZ ($19,6\pm 1,08$ ani) decât în L2 ($21,3\pm 1,01$ ani), fără a fi depistată o diferență statistic semnificativă ($p>0,05$).

Deși rezultatele cercetării lui Icks au demonstrat asocierea IPE cu sexul masculin, majoritatea cercetărilor prezintă rezultate contrare, existând mai multe studii care neagă dependența IPE de gender [114, 182]. Rezultatele cercetării proprii au atestat o prevalență similară a IPE la femei și bărbați, estimarea valorilor EPF-1 în funcție de gender oferind diferențe statistic ne semnificative ($p>0,05$).

Următoarea etapă a cercetării a fost evaluarea caracteristicilor antropometrice ale pacienților. Nu am înregistrat diferențe statistic semnificative ale indicilor antropometrici în loturile de cercetare. A existat o diferență, în funcție de gender, la bărbații din lotul cu IPE înregistrându-se o tendință de reducere a valorilor IMC și CA, comparativ cu bărbații din lotul fără semne de IPE. Am depistat valori mai reduse ale masei corporale și IMC în lotul pacienților cu afectarea funcției exocrine pancreatice, dar rezultatele au fost statistic ne semnificative ($p>0,05$). Conform datelor din literatură, cercetările publicate de Cavalot și Icks nu au demonstrat o asociere între IMC și funcția exocrină a pancreasului [114,139]. În cercetarea efectuată de Yilmaztepe (2005), nu a fost confirmată dependența IMC de valoarea IPE la pacienții cu DZ [121]. Lipsa unei diferențe statistic semnificative a IMC în loturile de cercetare ar putea fi cauzată de influența unor factori adiacenți: catabolismul proteic și pierderea masei corporale în cazul compensării insuficiente a DZ, dar și asocierea insulinorezistenței și adipozității excesive la pacienții cu DZ tip 1.

Existența unei asocieri a simptomelor digestive cu prezența IPE la pacienții cu DZ a fost demonstrată de către Hardt et al (2000) [116]. Rezultatele cercetării proprii au permis evidențierea simptomelor digestive mai frecvent întâlnite la pacienții cu DZ tip 1. Acestea au fost: balonare abdominală, plenitudine gastrică, disconfort sau durere abdominală, greață, inapetență, scaun instabil. Nu au existat diferențe statistic semnificative ale prevalenței durerii abdominale și balonării abdominale în loturile de cercetare ($p > 0,05$), deși balonarea abdominală a fost cel mai frecvent raportat simptom digestiv și s-a întâlnit la un număr mare de persoane din lotul de cercetare. Constatarea respectivă denotă existența, la persoanele cu DZ tip 1, și a altor cauze ale simptomelor digestive, acestea nefiind specifice IPE.

Simptome digestive (inapetență, eructații, dereglare de scaun, grețuri, senzație de plenitudine gastrică) și de ordin general (fatigabilitate, palpitații cardiace, vertij, crampe musculare, hipoglicemii postprandiale) am depistat mai frecvent la pacienții cu IPE, decât la persoanele cu DZ tip 1 cu funcția pancreatică nemodificată ($p < 0,05$). Simptome neuropate la membrele inferioare am observat mai frecvent la pacienții cu DZ tip 1 și IPE, decât în lotul de comparație. Intensitate mai pronunțată a simptomelor este specifică categoriei de pacienți cu DZ și semne de IPE.

Disfagia, eructația, instabilitatea scaunului și inapetența au fost raportate predominant de către pacienții din lotul de cercetare ($p < 0,05$).

Examinarea ecografică a sistemului digestiv și evaluarea pasajului gastric prin radioscopia digestivă cu masă baritată la pacienții cu DZ tip 1 au evidențiat semne ale neuropatiei autonome digestive (încetinirea evacuării gastrice, peristaltism gastric superficial, conținut gastric a jeun) la pacienții cu IPE mai frecvent decât la pacienții fără modificarea funcției exocrine pancreatice.

Conform rezultatelor publicate de Bytzer, există o asocieră între simptomele digestive și complicațiile DZ, în special cu neuropatia diabetică periferică, dar și cu un control glicemic precar [11]. Meta-analiza realizată de Vijayvargiya a demonstrat asocieră simptomelor digestive (greață, vomă, durere abdominală, sațietate precoce) cu dereglarea evacuării gastrice la persoanele cu DZ [205]. Semne de încetinire a evacuării gastrice la radioscopia digestivă cu masă baritată am depistat la 20 de pacienți (15,2%), cu o prevalență mai mare la pacienții din lotul de cercetare (14 pacienți; 22,2% din L1), comparativ cu lotul de pacienți fără semne de IPE (6 pacienți; 8,7% din L2), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). La pacienții cu semne radioscopice de încetinire a evacuării gastrice, am notat o prevalență mai mare a disfagiei și eructațiilor ($p < 0,05$), aceste

simptome ar putea fi considerate specifice neuropatiei digestive autonome cu disfuncție gastrică hipomotorie. Conținut gastric pe nemâncate am depistat la 21 dintre persoanele cercetate (18,6%), majoritatea (15 pacienți) făcând parte din L1, în lotul de comparație doar șase pacienți având semne de conținut gastric pe nemâncate (28,3% vs. 10%; $p < 0,05$). O încetinire a tranzitului pe intestinul subțire am observat la 21 de pacienți (18,8%), majoritatea din L1 (18 pacienți), în L2 fiind doar trei cu semne de încetinire a tranzitului pe intestinul subțire (34,5% vs. 5%; $p < 0,001$). Numeroase studii adevărate încetinirea tranzitului intestinal la pacienții cu DZ [86]. Încetinirea tranzitului intestinului subțire poate fi depistat la o treime dintre pacienții cu DZ tip 1 de durată (peste zece ani), conform datelor prezentate de Fari M [86].

Cercetarea ecografică a dimensiunilor pancreasului a permis evidențierea tendinței de reducere a acestora la pacienții cu semne de IPE severă ($p < 0,05$). Meta-analiza publicată în 2017 de către Garcia T.S. et al. a demonstrat reducerea volumului pancreasului la pacienții cu DZ tip 1, ca rezultat al reducerii efectului trofic local al insulinei [70]. Dimensiunile pancreasului au corelat cu durata DZ, existând o corelație inversă atât între durata DZ și dimensiunea corpului pancreasului ($p < 0,05$; $r = -0,206$), cât și între durata DZ și dimensiunea cozii pancreasului ($p < 0,05$; $r = -0,231$). După datele din literatură, valoarea peptidului C corespunde funcției β -celulare și scade odată cu sporirea duratei DZ [211, 212]. La pacienții cercetați a existat o corelație inversă slabă între valoarea peptidului C și durata DZ ($r = -0,331$, $p < 0,01$). În lotul de comparație, valoarea peptidului C a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu IPE severă ($0,39 \pm 0,02$ vs. $0,297 \pm 0,022$; $p < 0,01$). Reducerea dimensiunilor pancreasului în lotul pacienților cu IPE, precum și valoarea mai mică a peptidului C în acest lot de cercetare, denotă o minimalizare a efectului trofic local al insulinei în pancreas la acești pacienți, comparativ cu lotul de pacienți cu funcția exocrină păstrată.

De asemenea am demonstrat reducerea valorilor fermenților pancreatici (lipaza și amilaza) în sânge la pacienții cu semne de IPE. Valoarea medie a amilazei la pacienții din lotul cu IPE a constituit $49,84 \pm 3,121$ U/l, iar la pacienții din lotul de comparație - $60,493 \pm 2,567$ U/l ($p < 0,05$). Valoarea lipazei pancreatice am depistat-o semnificativ mai mare în lotul de comparație, decât în lotul de cercetare ($47,06 \pm 2,113$ U/l vs. $35,47 \pm 1,942$ U/l; $p < 0,01$). Valorile plasmatică ale enzimelor pancreatice au corelat pozitiv cu EPF-1. Au existat corelații pozitive între valoarea EPF-1 și amilază ($r = 0,233$; $p < 0,01$) și una mai importantă între EPF-1 și lipază ($r = 0,345$; $p < 0,01$). Reducerea valorilor plasmatică ale fermenților pancreatici corelează cu capacitatea funcțională

reziduală a pancreasului [233, 234]. Oh H.-C. a atestat o reducere a fermenților pancreatici în sânge atât în cazul pancreatitei cronice calculoase, cât și în pancreatita necalculoasă, reducerea acestor fermenți indicând o afectare a pancreasului, conform rezultatelor cercetării sale [233]. În cazul pacienților cu DZ, reducerea fermenților pancreatici în sânge, în lipsa modificărilor specifice pancreatitei cronice, poate fi considerată o consecință atât a angiopatiei diabetice, cât și a diminuării efectului trofic local al insulinei. În cercetarea efectuată de Kangrga, severitatea IPE a corelat pozitiv cu valoarea C-peptid, lipaza ($p < 0,05$), dar nu a fost depistată o asociere statistic semnificativă a disfuncției exocrine pancreatice cu amilaza pancreatică în sânge [4]. Rezultatele publicate recent de Madole denotă o reducere a valorilor amilazei și lipazei la pacienții cu DZ tip 1 și DZ tip 2, dar și o asociere negativă a valorilor fermenților pancreatici cu glicemia [257]. Aceste date confirmă existența unei perturbări a funcției pancreasului exocrin la pacienții cu DZ.

Cercetarea efectuată de Rai, care a inclus pacienți cu DZ tip 2 cu o durată mai mare de cinci ani, adevărată o majorare a volumului vezicii biliare a jeun și o reducere a contractilității vezicii biliare, comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$), ceea ce este o consecință a neuropatiei diabetice autonome [214]. Semne de colecistită cronică, îngroșarea pereților colecistului au fost depistate predominant în lotul pacienților cu IPE (24,2%, comparativ cu lotul pacienților cu funcția exocrină păstrată (7,5%), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,01$). Atât modificările evacuării gastrice depistate la ecografia abdomenului și la radiosopia digestivă cu masă baritată, cât și modificările vezicii biliare pot fi o consecință a neuropatiei diabetice autonome și au fost identificate la pacienții din lotul cu semne de IPE.

Examenul microscopic al materiilor fecale a permis evidențierea conținutului sporit de fibre musculare nedigerate în cantitate mare ($p < 0,05$) și de grăsimi neutre (trigliceride) depistate într-o proporție mai mare în lotul de cercetare ($p < 0,05$). Aceste caracteristici sunt specifice deficitului de lipaza pancreatică și reducerii funcției exocrine pancreatice. Datele din literatură confirmă asocierea dintre o cantitate mare de grăsimi neutre în masele fecale (> 50 globule/hpf) cu IPE. Nu am depistat particularități distinctive ale microbiotei intestinale în loturile de cercetare.

Ulterior am examinat parametrii hemoleucogramei la pacienții incluși în studiu. În opinia lui Moradi, valoarea leucocitelor plasmatică mai mare de $7,0 \times 10^9/l$ a fost depistată predominant la pacienții cu complicații ale DZ [222]. În cercetarea proprie, valori mai mari ale leucocitelor în sânge s-au întâlnit la pacienții din L1, comparativ cu pacienții din L2 ($6,72 \pm 0,232 \times 10^9/l$ vs. $6,63 \pm 0,172 \times 10^9/l$; $p < 0,05$).

O valoare Hb am depistat statistic semnificativ redusă în L1, comparativ cu L2 ($p < 0,01$). În lotul de cercetare, valoarea medie a Hb a constituit $124,5 \pm 2,35$ g/l, iar în lotul de comparație - $133,39 \pm 1,868$ g/l. Conform rezultatelor lui Dominguez-Munoz, la pacienții cu pancreatită cronică și IPE este prezentă anemia [224]. IC l-am depistat mai redus în lotul de cercetare, decât în lotul fără IPE ($0,863 \pm 0,008$ vs. $0,897 \pm 0,01$; $p < 0,01$). Valoarea IC a fost depistată mai mică în sublotul cu IPE moderată și ușoară, comparativ cu sublotul cu IPE severă ($0,859 \pm 0,014$ vs. $0,867 \pm 0,009$; $p < 0,05$).

Absorbția intestinală a Fe decurge fără a fi necesară funcția pancreatică exocrină păstrată, deși există puține studii care au cercetat acest aspect. Potrivit unor date, o treime dintre pacienții cu boală celiacă și IPE au deficit de Fe. Totodată, mai mulți cercetători afirmă că IPE este însoțită de majorarea absorbției de Fe, absorbția excesivă a Fe datorându-se, posibil, diminuării secreției de bicarbonat de sodiu și reducerii pH-ului duodenal [223]. În lotul de comparație s-a obținut valoarea Fe plasmatic mai mare decât în lotul de cercetare ($14,46 \pm 0,690$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $12,73 \pm 0,573$ $\mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$). La pacienții incluși în cercetare, valoarea medie a TfS în lotul de cercetare a reprezentat $20,14 \pm 1,12\%$, iar în lotul de comparație a constituit $24,25 \pm 1,448\%$ ($p < 0,05$). Valoarea Hb a corelat cu RFG ($r = 0,598$; $p < 0,01$), existând o corelație medie directă între acești parametri. Corelația Hb cu Fe plasmatic a fost una directă slabă ($r = 0,35$; $p < 0,01$), la fel și între TfS și Hb s-a remarcat o corelație directă slabă ($r = 0,338$; $p < 0,01$). Corelația dintre Hb și EPF-1 a fost, practic, inexistentă ($r = 0,154$; $p > 0,05$). Așadar, nu există o dependență a valorii Hb de valoarea EPF-1.

De asemenea am examinat valoarea Mg în sânge, fiind cunoscute rezultatele mai multor cercetări, care demonstrează o prevalență mare a hipomagnezemiei la pacienții cu DZ tip1, dar și asocierea hipomagnezemiei cu aterogeneza și sporirea riscului cardiovascular [227].

Mg este considerat unul dintre indicatorii utilizați pentru aprecierea statutului nutrițional și se asociază cu IPE, conform rezultatelor publicate de Lindkvist și de alți autori [151, 65]. În cercetarea proprie nu au existat diferențe statistic semnificative ale valorilor Mg la pacienții din cele două loturi de cercetare, nici o corelație între valorile EPF-1 și Mg seric ($r = 0,11$; $p > 0,05$).

Este cunoscut faptul că hipocalcemia este frecvent întâlnită concomitent cu deficitul de Mg. Valoarea Ca plasmatic am depistat-o mai mică în lotul de cercetare ($2,22 \pm 0,018$ mmol/l), decât în lotul de comparație ($2,27 \pm 0,015$ mmol/l), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Corelația dintre EPF-1 și Ca a fost una foarte slabă pozitivă ($r = 0,184$; $p < 0,05$). Mg a corelat pozitiv cu Ca seric ($r = 0,216$; $p < 0,05$).

Ulterior am depistat modificări ale altor indicatori ai statutului nutrițional: proteină și albumină plasmatică. Valoarea medie a albuminei plasmatice a fost $40,94 \pm 0,48$ g/l, existând o diferență statistic semnificativă ($p < 0,01$) între loturile de cercetare ($38,51 \pm 0,573$ g/l în L1 vs. $43,19 \pm 0,645$ g/l în L2). Comparând valoarea albuminei plasmatice în subplotul cu semne de IPE severă și în lotul fără IPE, obținem o diferență importantă ($38,07 \pm 0,711$ g/l vs. $43,19 \pm 0,645$ g/l; $p < 0,001$). Există și o diferență statistic semnificativă între valoarea albuminei plasmatice în subplotul cu IPE moderată și ușoară și în lotul de comparație ($39,26 \pm 0,966$ g/l vs. $43,19 \pm 0,645$ g/l; $p < 0,01$). A existat o corelație pozitivă a valorii albuminei plasmatice cu alți indicatori nutriționali: Fe seric și Ca seric ($r = 0,252$ și $r = 0,398$; $p < 0,01$).

Valoarea albuminei plasmatice a corelat pozitiv cu valoarea EPF-1 ($r = 0,336$; $p < 0,01$) și cu masa corporală ($r = 0,25$; $p < 0,01$), cu talia ($r = 0,233$; $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,177$; $p < 0,05$). Concomitent cu markerii de inflamație, am depistat o corelație negativă a albuminei, valoarea $r = -0,287$ ($p < 0,01$) reprezentând corelația albuminei cu PCR, iar valoarea $r = -0,22$ ($p < 0,05$) -corelația albuminei cu fibrinogenul.

Valorile proteinei totale serice au fost cuprinse între $52,0$ g/l și $85,0$ g/l, valoarea medie a proteinei plasmatice constituind $70,31 \pm 0,51$ g/l. O valoare a proteinei totale mai mică am depistat în lotul pacienților cu semne de IPE, comparativ cu L2 ($68,99 \pm 0,727$ g/l vs. $71,54 \pm 0,701$ g/l; $p < 0,05$).

În subplotul cu IPE severă, am depistat o valoare mai mică a proteinei totale, comparativ cu subplotul cu IPE moderată și ușoară ($68,28 \pm 0,976$ g/l vs. $70,19 \pm 1,026$ g/l; $p > 0,05$). Valoarea proteinei totale serice în subplotul cu IPE severă a fost considerabil redusă, comparativ cu L2 ($68,28 \pm 0,976$ g/l vs. $71,54 \pm 0,701$ g/l; $p < 0,01$). De asemenea am atestat o corelație pozitivă slabă între valoarea proteinei totale plasmatice și valoarea EPF-1 ($r = 0,280$; $p < 0,01$). A existat o corelație pozitivă a proteinei plasmatice cu Ca plasmatic ($r = 0,327$; $p < 0,01$) și cu albumina plasmatică ($r = 0,431$; $p < 0,01$).

Rezultatele cercetării au demonstrat valori majorate ale markerilor inflamației (fibrinogen, PCR, VSH) la pacienții cu IPE, în comparație cu pacienții din lotul cu funcția exocrină pancreatică nemodificată ($p < 0,05$). A existat o corelație negativă între valorile PCR și EPF-1 ($r = -0,325$; $p < 0,01$). Am stabilit o corelație negativă între valorile VSH și EPF-1 ($r = -0,316$; $p < 0,01$). O corelație negativă slabă am depistat între valorile fibrinogenului și EPF-1 ($r = -0,193$; $p < 0,05$). Valoarea PCR a corelat cu VSH ($r = 0,282$; $p < 0,01$) și cu leucocitele ($r = 0,181$; $p < 0,05$). Am atestat

și o corelație pozitivă a fibrinogenului cu VSH ($r=0,435$; $p<0,01$) și a fibrinogenului cu leucocitele ($r=0,226$; $p<0,05$). Aceste modificări denotă un statut proinflamator mai exprimat la pacienții cu DZ tip 1 și semne de IPE, aspect deloc neglijabil dacă luăm în considerare și datele care demonstrează asocierea riscului cardiovascular cu IPE la pacienții cu DZ.

Ac anti *Helicobacter pylori* IgG a fost depistat pozitiv la 30,4% dintre pacienți (42 pacienți), într-o proporție semnificativ mai mare la pacienții cu IPE ($p<0,05$). A existat o dependență a simptomelor digestive cu prezența în ser a anticorpilor anti *Helicobacter pylori* Ig G ($p<0,05$). Printre aceste simptome figurează: disconfort sau durere în abdomen, balonare abdominală, disfagie, eructații, greață, senzație de plenitudine gastrică. Manifestările digestive la pacienții cu DZ tip 1 nu sunt specifice IPE, întrucât există mai multe cauze care le pot determina.

4. CARACTERISTICILE DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ EXOCRINĂ ASOCIATĂ

4.1. Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată

Complicațiile microvasculare ale DZ se dezvoltă progresiv. Caracterul evoluției și severitatea acestora depind de durata de DZ, de gradul de compensare glicemică și de labilitatea glicemiilor. Aceste constatări au fost rezultatul celor mai importante trialuri clinice, care au inclus pacienții cu DZ: UKPDS, ACCORD, VADT [245].

Datele mai multor cercetări pledează pentru existența legăturii între complicațiile microvasculare ale DZ și IPE, unul dintre mecanismele patogenetice ale IPE fiind dereglarea reflexelor enteropancreatice, drept urmare a neuropatiei autonome diabetice. Există o corelație între diverse tipuri de complicații microvasculare, prezența uneia dintre ele sugerând necesitatea unui screening pentru alte complicații diabetice. Meta-analiza efectuată în 2019 a demonstrat o asociere între retinopatia diabetică și nefropatia diabetică [odds ratio (OR): 4,64 95%CI: 2,47–8,75; $p < 0,01$]. Retinopatia diabetică se asociază cu neuropatia diabetică periferică (OR: 2,22 95% CI: 1,70–2,90; $p < 0,01$) [245]. Din aceste considerente, următoarea etapă a cercetării a fost diagnosticarea complicațiilor microvasculare ale DZ și stabilirea asocierii lor cu IPE, existând suficiente date care plasează neuropatia diabetică autonomă drept cauză principală a IPE.

4.1.1. Retinopatia diabetică. Pentru depistarea retinopatiei diabetice, pacienții au fost examinați oftalmoscopic de către medicul oftalmolog, cercetarea fiind efectuată în secția Oftalmologie din cadrul SCM “Sfânta Treime”. Retinopatia diabetică a fost depistată la 84 pacienți (60,9%) dintre subiecții incluși în cercetare, ceea ce corespunde și datelor din literatură, conform cărora prevalența retinopatiei diabetice este aproximativ 56% la pacienții cu DZ tip 1 [246].

În lotul de cercetare s-a remarcat o prevalență mai mare a retinopatiei diabetice, decât în în lotul de comparație ($p < 0,001$). Majoritatea pacienților din lotul de cercetare (53 de persoane; 79,1%) aveau modificări ale vaselor retiniene specifice retinopatiei diabetice, iar în lotul de comparație la 31 de persoane (43,7%) au fost depistate oftalmoscopic modificări retiniene.

Prevalența retinopatiei diabetice în loturile de cercetare a fost reprezentată în Figura 4.1.

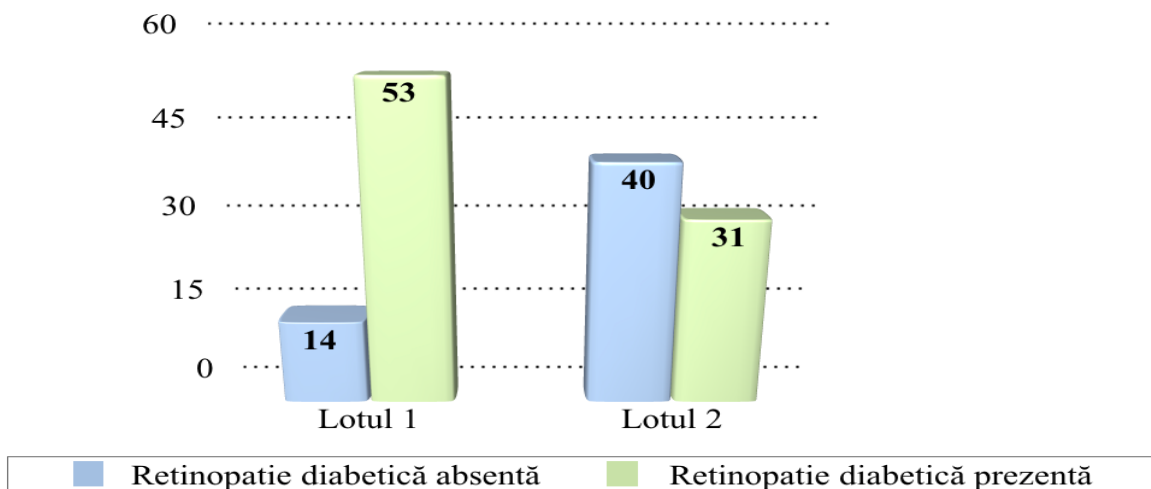


Fig.4.1. Prevalența retinopatiei diabetice în loturile de cercetare

Notă: $p < 0,001$.

În loturile de cercetare, am observat diferențe statistic semnificative ($p < 0,01$) ale severității retinopatiei diabetice. Un singur pacient din lotul de comparație avea retinopatie diabetică proliferativă, iar în lotul de cercetare - 15 pacienți. Majoritatea subiecților din lotul de comparație aveau forme mai puțin severe de RD: 18 pacienți cu retinopatie diabetică neproliferativă ușoară și nouă cu retinopatie diabetică neproliferativă moderată. La pacienții din lotul de cercetare am depistat forme mai avansate ale retinopatiei diabetice. Au fost 18 pacienți cu retinopatie diabetică neproliferativă severă și 15 cu retinopatie diabetică proliferativă) Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Stadiile retinopatiei diabetice în loturile de cercetare

RD	Lotul 1 EPF-1 ≤ 200 µg/g	Lotul 2 EPF-1 > 200 µg/g	Valoarea p	χ^2
RD neproliferativă ușoară (n, %)	13 (24,5%)	18 (29%)	<0,01	19,426
RD neproliferativă moderată (n, %)	7 (13,2%)	9 (29%)		
RD neproliferativă severă (n, %)	18 (34%)	3 (9,7%)		
RD proliferativă (n, %)	15 (28,3%)	1 (3,2%)		

Notă: RD - retinopatie diabetică.

La pacienții cu semne de IPE severă ($EPF-1 \leq 100 \mu\text{g/g}$), retinopatia diabetică a fost depistată mai frecvent decât la pacienții cu IPE moderată și ușoară ($EPF-1 101-200 \mu\text{g/g}$). În sublotul cu IPE severă au fost 36 pacienți cu retinopatie diabetică, ceea ce reprezintă 83,7%. În lotul cu IPE moderată și ușoară au fost 17 pacienți cu retinopatie diabetică, ceea ce reprezintă 70,8% ($p < 0,001$).

Edem retinal a fost depistat la 26 din pacienții incluși în cercetare, ceea ce reprezintă 18,8% din numărul total, existând o prevalență semnificativă în lotul de cercetare ($p < 0,001$). Din lotul de cercetare, edemul retinal a fost diagnosticat la 22 de pacienți (32,8%), iar în lotul de comparație doar patru (5,6%) aveau această modificare patologică. Nu au existat diferențe între sublotul cu IPE severă și sublotul cu IPE moderată și ușoară în ceea ce privește existența edemului retinal (32,6% vs. 33,3%, $p > 0,05$).

În Figura 4.2 este reprezentată prevalența stadiilor retinopatiei diabetice în loturile de cercetare, stadii mai avansate ale retinopatiei diabetice fiind depistate la pacienții din lotul cu semne de IPE ($p < 0,01$).

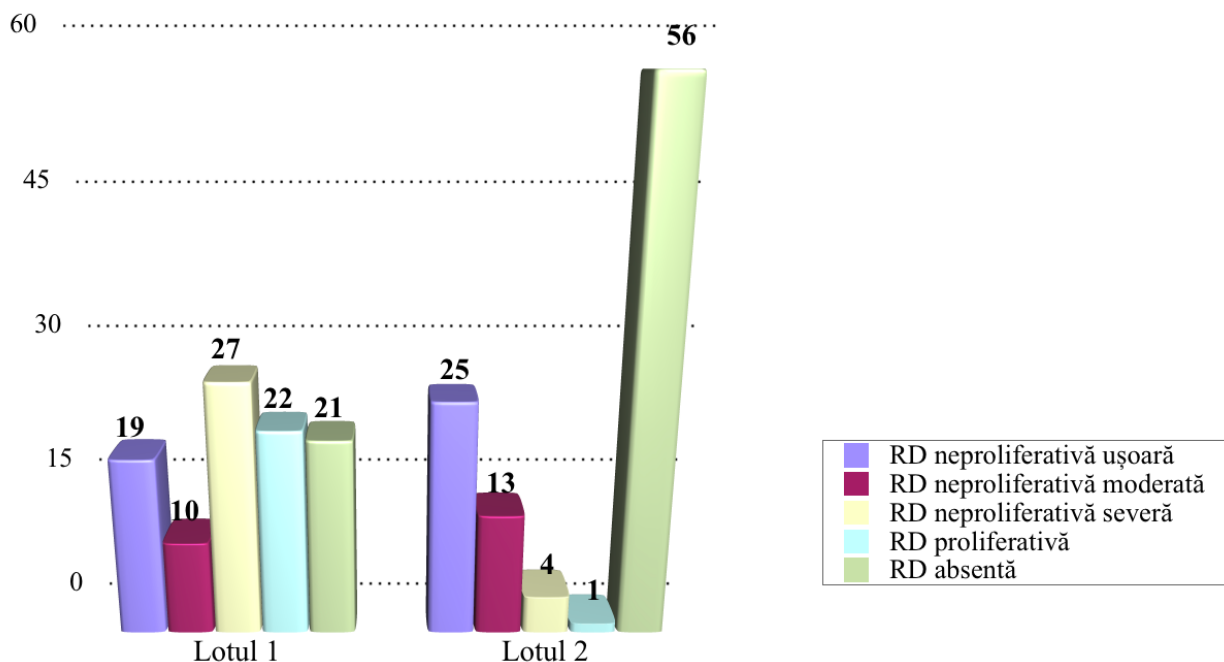


Fig. 4.2. Prevalența retinopatiei diabetice la pacienții cu și fără semne de IPE

Notă: RD - retinopatie diabetică; $p < 0,01$.

S-a constatat că prezența retinopatiei diabetice la pacienții cu DZ tip 1 reprezintă un factor de risc pentru IPE ($\chi^2=18,18$; $p < 0,001$; $RR=2,49$; 95% CI: 1,51-3,93).

4.1.2. *Nefropatia diabetică*. Pentru a evalua nefropatia diabetică, am cercetat microalbuminuria și cantitatea de proteină în urina nictemerală la pacienții cu testul la microalbuminurie pozitiv. Prezența microalbuminuriei și proteinuriei a fost constatată la 79 pacienți din numărul total (57,2%), cu o predominare semnificativă în lotul de cercetare. În L1, frecvența microalbuminuriei și proteinuriei a fost 71,6% (48 de pacienți). În lotul de comparație, proteinuria a fost depistată la un număr mai mic de pacienți (31; 43,7%), existând o diferență statistic semnificativă între aceste loturi ($p < 0,01$).

Valoarea proteinei nictemerale a corelat negativ cu valoarea EPF-1 la pacienții cercetați ($r = -0,265$; $p < 0,01$).

Valoarea proteinei urinare peste 0,03 g/24 ore a permis stabilirea diagnosticului de nefropatie diabetică gradul III, conform clasificării Mogensen. Valoarea maximă înregistrată a proteinei nictemerale a constituit 5,3 g/24 ore, valoarea medie la subiecții cercetați fiind $0,29 \pm 0,06$ g/24 ore. La pacienții din lotul de cercetare s-au depistat valori mai mari ale proteinei urinare nictemerale, decât valoarea medie a proteinuriei nictemerale în lotul de comparație ($0,07 \pm 0,017$ g/24 ore vs. $0,51 \pm 0,12$ g/24 ore; $p < 0,01$). Această diferență a fost reprezentată în Figura 4.3.

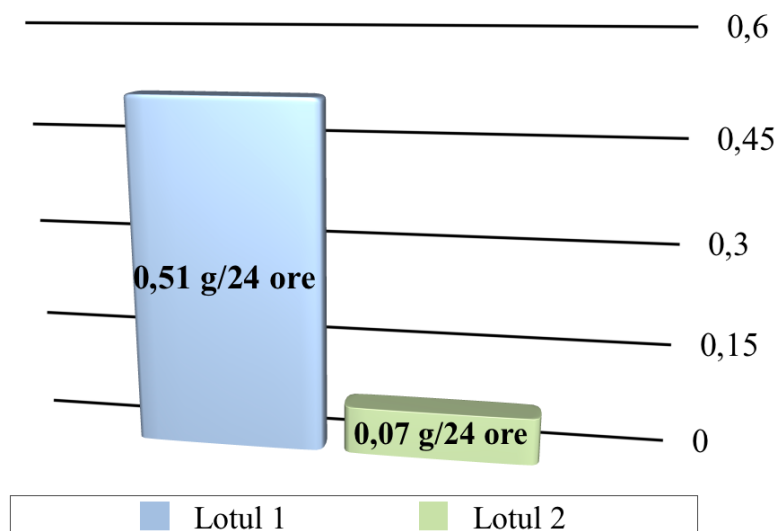


Fig. 4.3. Valorile medii ale proteinuriei nictimerale în loturile de cercetare

Notă: $p < 0,001$

Stadializarea nefropatiei diabetice în funcție de RFG (conform clasificării KDIGO) a permis evidențierea asocierii nefropatiei diabetice cu IPE, cu o predominare semnificativă a stadiilor avansate ale nefropatiei diabetice și reducerea RFG la pacienții cu semne de IPE (Figura 4.4).

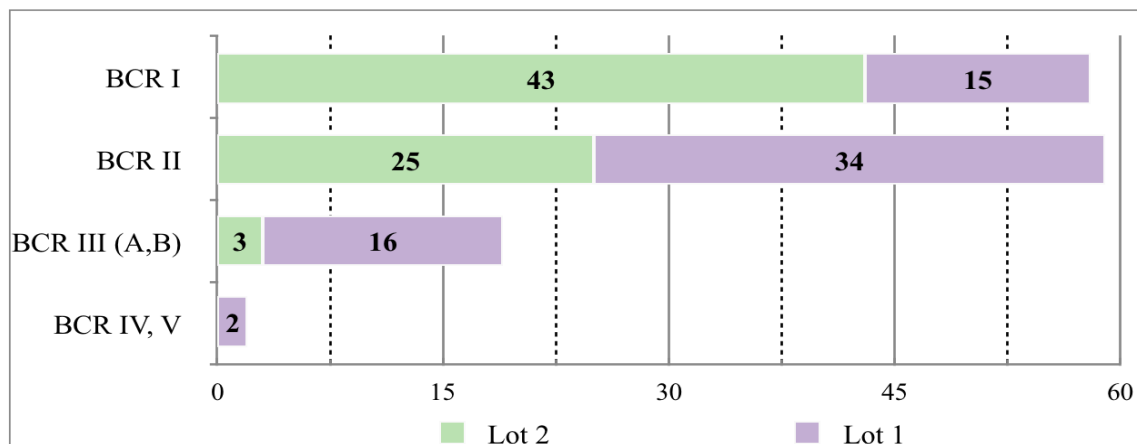


Fig. 4.4. Stadializarea nefropatiei diabetice în loturile de cercetare, conform KDIGO

Notă: $p < 0,001$.

Din numărul total de pacienți incluși în cercetare, valoarea RFG sub $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ au avut 80 de pacienți. Majoritatea făceau parte din lotul cu IPE ($\text{EPF-1} \leq 200 \text{ } \mu\text{g/g}$), în lotul de comparație înregistrându-se predominant valori ale RFG peste $80 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Stadii avansate ale nefropatiei diabetice cu $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ s-au depistat la 21 de pacienți. Dintre aceștia, 18 pacienți erau din lotul de cercetare (26,9%), dintre care doi aveau BCR gr V și se aflau la tratament cronic cu hemodializă. În lotul de comparație, doar trei pacienți (4,2%) erau cu stadii avansate de nefropatie diabetică, BCR stadiul III KDIGO (Tabelul 4.2)

Tabelul 4.2. Rata filtrării glomerulare, în funcție de valoarea EPF-1

RFG (ml/min/1.73 m^2)	Lotul 1		Lotul 2	Valoarea p
	Sublotul 1 EPF-1 $\leq 100 \text{ } \mu\text{g/g}$ (n, %)	Sublotul 2 EPF-1 101-200 $\mu\text{g/g}$ (n, %)	EPF-1 $> 200 \text{ } \mu\text{g/g}$ (n, %)	
≥ 90	8 (18,6%)	7 (29,2%)	43 (60,6%)	$< 0,01$
69-89	22 (51,2%)	12 (50,0%)	25 (35,2%)	
30-59	11 (25,6%)	5 (20,8%)	3 (4,2%)	
15-29	0	0	0	
< 15	2 (4,6%)	0	0	

Rezultatele cercetării au demonstrat că existența nefropatiei diabetice cu proteinurie de peste 30 mg/24 ore este un factor de risc pentru dezvoltarea IPE ($\chi^2=12,715$; $p < 0,01$; $\text{RR}=2,05$;

95% CI: 1,31-3,2). Diminuarea RFG sub 89 ml/min/1,73 m², la fel, reprezintă un factor de risc pentru existența IPE ($\chi^2=20,619$; $p<0,001$; $RR=2,51$; 95% CI: 1,58-4,0).

Valoarea proteinei urinare nictemerale a corelat negativ cu EPF-1 ($r=-0,263$; $p<0,01$). Valoarea creatininei plasmatică a corelat slab negativ cu EPF-1 ($r=-0,221$; $p<0,01$). A existat o corelație negativă slabă și între EPF-1 și ureea plasmatică ($r=-0,222$; $p<0,01$).

4.1.3. Neuropatia autonomă cardiovasculară. Următoarea etapă a cercetării a fost evaluarea NAC, utilizând pentru acest scop bateria de teste propuse de Ewing.

Din totalul pacienților incluși în cercetare, prezența NAC a fost depistată la 94 de persoane (68,2%), 54 dintre aceștia făcând parte din lotul de cercetare. NAC severă au înregistrat 17 pacienți din lotul de cercetare (25,4%) și trei pacienți din lotul de comparație (4,2%). NAC moderată a fost depistată la 27 subiecți din lotul de cercetare (40,3%) și la nouă din lotul de comparație (12,7%). Doar opt pacienți din lotul de cercetare nu au înregistrat NAC (11,9%), pe când în lotul de comparație ponderea pacienților fără semne de NAC a fost semnificativ mai mare (36 de persoane; 50,7%). Este evidentă o prevalență mai mare a NAC în lotul de cercetare, existând o corelație directă între severitatea NAC și IPE (Figura 4.5).

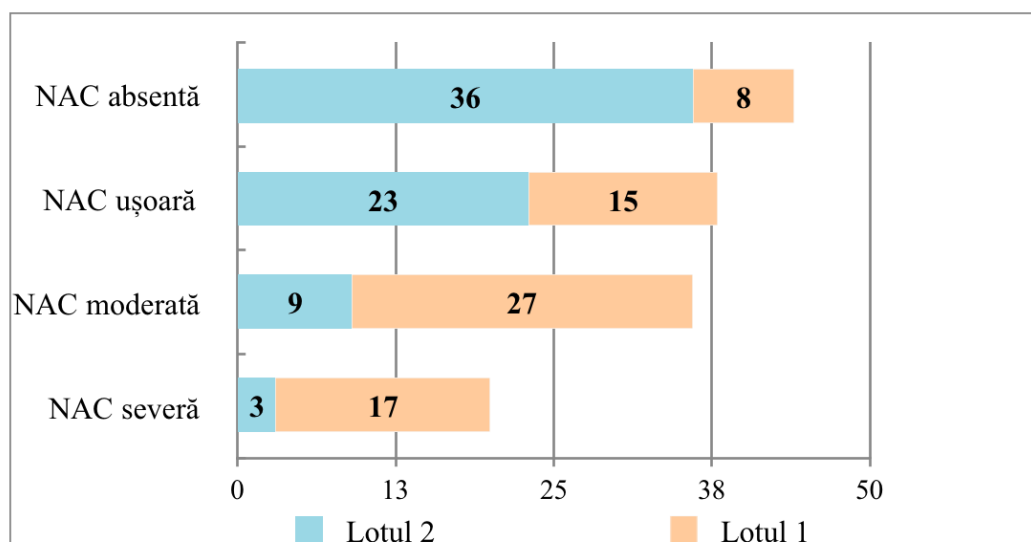


Fig. 4.5. Stadiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare în loturile de cercetare

Notă: $p<0,001$.

Tahicardie în repaus a fost constatată la 20 de pacienți. Din lotul de cercetare au fost 19 pacienți cu tahicardie în repaus (28,4%), iar în lotul de comparație doar un pacient a avut această modificare patologică (1,4%), diferența între loturi fiind statistic semnificativă ($p<0,001$).

Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva a fost efectuată la 117 pacienți, prezența retinopatiei diabetice avansate fiind o contraindicație pentru acest test. Răspuns normal am obținut preponderent în lotul de comparație, în care au fost 34 de pacienți cu răspuns normal și doar 18 din lotul de cercetare au înregistrat răspuns normal la manevra Valsalva (79,4% vs. 36,7%). Răspuns intermediar am obținut preponderent la pacienții din lotul de cercetare (24; 49% vs. 11 pacienți; 16,2%). Răspuns patologic am obținut la șapte pacienți din lotul de cercetare și trei din lotul de comparație (14,3% vs. 4,4%). Am observat o diferență statistic semnificativă între loturile de cercetare ($p < 0,001$).

Variația frecvenței cardiace la inspir profund a fost în limitele normei la 23 de pacienți din L1 (35,4%) și la 53 din L2 (75,7%). Un rezultat intermediar am obținut predominant în lotul de cercetare (18; 27,7% vs. 12 pacienți; 17,1%). Un rezultat patologic am depistat la 24 de pacienți din L1 și la cinci din L2 (36,9% vs. 7,1%), diferența între loturile de cercetare fiind statistic semnificativă ($p < 0,001$).

La fel ca și celelalte două teste precedente, variația frecvenței cardiace la trecere în ortostatism (interval RR 30/15) este un test funcțional, care demonstrează integritatea funcției sistemului autonom vegetativ parsimpatic. Răspuns normal la acest test au avut 22 de pacienți din lotul de cercetare și 45 din lotul de comparație (32,8% vs. 63,4%). Răspuns intermediar au avut 24 pacienți din L1 și 21 din L2 (35,8% vs. 29,6%). Răspuns patologic am înregistrat la 21 de pacienți din L1 și la cinci din L2 (31,4% vs. 7,0%). Astfel, am demonstrat o diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Răspunsul TA la trecere în ortostatism a fost depistat normal la 29 de pacienți din L1 și la 58 din L2 (43,3% vs. 81,7%). Răspuns intermediar am obținut la 31 de pacienți din L1 și la 13 din L2 (46,3% vs. 18,3). În total, un răspuns patologic am obținut la șapte pacienți, toți făcând parte din lotul de cercetare (10,4% vs. 0%). Și în cazul acestui test, am înregistrat o diferență statistic semnificativă între loturile de cercetare ($p < 0,001$).

Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii a fost depistat normal la 13 pacienți din L1 și la 24 din L2 (19,4% vs. 33,8%). Răspuns intermediar am depistat la 30 de pacienți din L1 și la 37 din L2 (44,8% vs. 52,1%). Un răspuns patologic am obținut de la 24 de pacienți din L1 și de la zece din L2 (35,8% vs. 14,1%), existând o diferență statistic semnificativă între loturile de cercetare ($p < 0,01$). Afectarea sistemului nervos simpatic și a celui parasimpatic cardiovascular predominant în lotul cu semne de IPE este un alt argument care pledează pentru existența unei

dependențe majore a funcției exocrine pancreatice de sistemul nervos autonom intact, fiind cunoscut faptul că în neuropatia autonomă diabetică are loc afectarea porțiunii parasimpatice a sistemului nervos cu afectarea nervului vag, iar ulterior și a porțiunii simpatice. Aceste rezultate demonstrează o afectare a funcției autonome parasimpatice la pacienții cu IPE (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Rezultatele testelor Ewing în loturile de cercetare

Parametru (n, %)	Lotul 1 (n, %)	Lotul 2 (n, %)	p
<i>Manevra Valsalva</i>			
Normal	18 (36,7%)	54 (79,4%)	<0,001
Intermediar	24 (49%)	11 (16,2%)	
Patologic	7 (14,3 %)	3 (4,4%)	
<i>Variația FC la inspir profund</i>			
Normal	23 (35,4%)	53 (75,7%)	<0,001
Intermediar	18 (27,7%)	12 (17,1%)	
Patologic	24 (36,9%)	5 (7,2%)	
<i>RR 30/15</i>			
Normal	22 (32,8%)	45 (63,4%)	<0,001
Intermediar	24 (35,8%)	21 (29,6%)	
Patologic	21 (31,4%)	5 (7%)	
<i>Răspunsul TA la trecere în ortostatism</i>			
Normal	29 (43,3%)	58 (81,7%)	<0,001
Intermediar	31 (46,3%)	13 (18,3%)	
Patologic	7 (10,4%)	0 (0%)	
<i>Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii</i>			
Normal	13 (19,4%)	24 (33,8%)	<0,01
Intermediar	30 (44,8%)	37 (52,1%)	
Patologic	24 (35,8%)	10 (14,1%)	

Cercetarea a demonstrat că prezența NAC la pacienții cu DZ tip 1 reprezintă un factor de risc pentru IPE ($\chi^2=23,85$; $p<0,001$; $RR=3,45$; 95% CI: 1,81–6,59).

4.1.4. *Neuropatia diabetică periferică.* Neuropatia diabetică periferică am evaluat-o, utilizând scorul Toronto. Acesta a cuprins evaluarea simptomelor, a reflexelor la membrele inferioare (rotulian și achilian) și testelor de sensibilitate. Scorul Toronto, calculat pentru lotul de cercetare, a constituit $8,0\pm 0,7$ puncte, ceea ce corespunde unei neuropatii periferice moderate- ușoare. Scorul calculat pentru lotul de comparație a constituit $2,25\pm 0,37$ puncte, valori ale scorului între 0 și 5 puncte semnificând lipsa neuropatiei periferice. Diferența dintre scorurile Toronto ale loturilor de cercetare a fost statistic semnificativă ($p<0,001$). Evaluarea neuropatiei periferice efectuată prin scorul Toronto a permis stabilirea unei corelații negative medii a scorului cu EPF-1 ($r=-0,488$; $p<0,01$).

De asemenea am determinat coeficientul de corelație Pearson pentru NAC și neuropatia diabetică periferică. Acesta a constituit 0,782, $p<0,01$, ceea ce denotă o corelație puternică între aceste complicații diabetice.

IPE este corelată cu prezența neuropatiei diabetice periferice, la pacienții cu DZ tip 1 și EPF-1 redusă, fiind înregistrat un scor Toronto mai mare decât la pacienții fără semne de IPE (Figura 4.6).

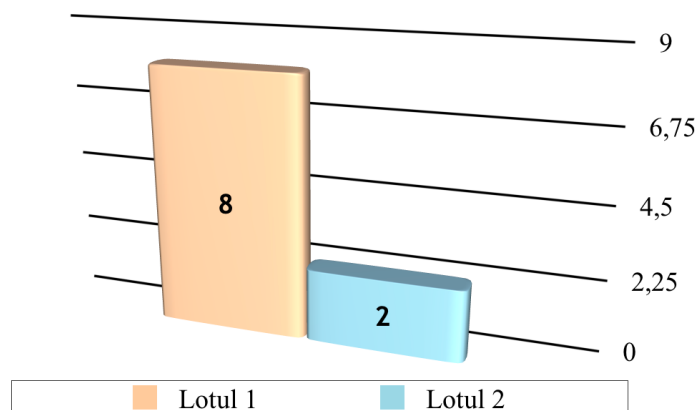


Fig. 4.6. Scorul Toronto în loturile de cercetare

Notă: $p<0,001$.

Calcularea riscului relativ a permis evidențierea neuropatiei diabetice periferice drept factor de risc pentru dezvoltarea IPE ($\chi^2=29,601$; $p<0,001$; $RR=2,76$; 95% CI: 1,82 - 4,17).

4.1.5. *Corelația complicațiilor microvasculare ale DZ cu simptomele digestive și de ordin general.* Simptomele digestive înregistrate la pacienții incluși în cercetare, deși au corelat cu

valoarea EPF-1, nu sunt specifice IPE și se întâlnesc în cazul diferitor modificări patologice și complicații microvasculare diabetice. Am calculat coeficientul de corelație Pearson pentru neuropatia diabetică periferică și NAC cu simptomele gastrointestinale și de ordin general. Simptomele caracteristice neuropatiei diabetice autonome digestive (senzația de plenitudine gastrică, grețurile, hipoglicemiile postprandiale) au corelat cu NAC și cu neuropatia diabetică periferică, confirmându-se asocierea acestor complicații microvasculare diabetice (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Asocierea complicațiilor diabetice cu simptomele digestive și generale

Parametru	Disfagie (r)	Balonare (r)	Eructații (r)	Plenitudine gastrică (r)	Grețuri (r)	Hipoglicemii post-prandiale (r)	Scădere ponderală (r)	Palpitații (r)	Vertij (r)	Astenie (r)
NAC	0,296*	0,302*	0,434*	0,464*	0,427*	0,434*	0,228*	0,498*	0,471*	0,552*
NDP	0,385*	0,294*	0,372*	0,517*	0,522*	0,526*	0,288*	0,633*	0,567*	0,664*

Notă: *p<0,05; **p<0,01; NDP - neuropatie diabetică periferică.

Pentru a preciza existența unei corelații a valorilor markerilor nutriționali cu complicațiile microvasculare diabetice, am calculat coeficientul de corelație Pearson (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Asocierea complicațiilor diabetice cu markerii nutriționali

	Fier	Calciu	Magneziu	Albumina serică	Proteina serică
NAC	-0,232**	-0,327**	-0,143**	-0,438**	-0,246**
NDP	-0,24**	-0,316**	-0,042	-0,488**	-0,361**
Proteinuria	-0,200*	-0,410**	-0,056	-0,337**	-0,253**

Notă: *p<0,05; **p<0,01; NDP - neuropatie diabetică periferică.

4.2. Particularități ale compensării glicemice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină asociată. Examinări complementare

4.2.1. Particularități ale compensării glicemice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină asociată. O parte componentă a chestionarului a cuprins datele referitoare la eficiența controlului glicemic al pacienților. Persoanele incluse în studiu au relatat despre stările de decompensare a DZ cu cetoacidoză metabolică, care au necesitat tratament specializat în condiții de staționar. Majoritatea episoadelor de cetoacidoză au fost raportate de către pacienții din lotul de cercetare. Episoade rare de cetoacidoză, mai puțin decât un episod/an sau lipsa acesteia au menționat 107 pacienți (78,1% din numărul total). Prevalența episoadelor rare de cetoacidoză în lotul de cercetare a fost 70,1%, pe când în lotul de comparație - 85,7%. Episoade mai frecvente de cetoacidoză, de unu-două ori/an, au raportat 18 pacienți din lotul de cercetare (26,9% din L1) și zece din lotul de comparație (14,3% din L2). Episoade frecvente - mai mult decât două în an au raportat doar doi pacienți, ambii din lotul cu semne de IPE (3% din L1).

Dintre toți pacienții, ajustarea dozelor de insulină au menționat 88 de persoane (63,8%), majoritatea făcând parte din lotul de comparație (56 de persoane). Ajustarea dozelor insulinei prandiale pentru un control glicemic mai bun este efectuată mai frecvent de pacienții din lotul fără semne de IPE. Ajustarea regulată a dozelor de insulină la glicemii și cantitatea de glucide consumate au declarat 56 de pacienți din lotul cu funcție exocrină păstrată (78,9%) și 32 (47,8%) dintre pacienții cu IPE ($p < 0,001$).

Ajustarea dozelor de insulină este o condiție necesară pentru terapia cu insulină, atingerea țintelor terapeutice a glicemiilor și HbA1c și, astfel, prevenirea complicațiilor DZ, fiind recomandată de ghidurile de specialitate [247]. Autocontrolul glicemic neregulat și neajustarea dozelor insulinei sunt cauze ale unui control glicemic insuficient.

Autocontrol glicemic mai frecvent de două ori în zi au menționat 53 dintre pacienții incluși în cercetare (38,4%). Ponderea mai mare a pacienților cu un control glicemic mai intensiv au constituit-o pacienții din L2 (33 pacienți), comparativ cu subiecții cu IPE (20 de persoane) (46,5% vs. 29,9%; $p < 0,01$). Au fost 20 de pacienți (29,9%) din lotul de cercetare și 29 (40,8%) din lotul de comparație, care au menționat control glicemic de o dată-două ori/zi. Lipsa controlului glicemic zilnic, cu o frecvență de câteva ori în săptămână, au declarat 27 de persoane din lotul de cercetare (40,5%) și nouă din lotul de comparație (12,7%). Pacienții din lotul cu semne de IPE au avut o frecvență mai redusă a autocontrolului glicemic, decât pacienții fără semne de IPE (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare

Parametru	Lotul 1 EPF-1≤200 µg/g	Lotul 2 EPF-1>200 µg/g	p	χ^2
Autocontrol glicemic > 2 ori/zi (n,%)	20 (29,9 %)	33 (46,5 %)	<0,01	15,215
Autocontrol glicemic 1-2 ori/zi (n,%)	20 (29,9 %)	29 (40,8 %)		
Autocontrol glicemic < 1 dată/zi (n,%)	27 (40,5 %)	9 (12,7 %)		
Cetoacidoză ≤ 1 episod/an (n,%)	47 (70,1 %)	60 (85,7 %)	>0,05	5,802
Cetoacidoză 1-2 ori/an (n,%)	18 (26,9 %)	10 (14,3 %)		
Cetoacidoză >2 ori/an (n,%)	2 (3 %)	0 (0 %)		
Ajustarea regulată a dozelor insulinei (n,%)	32 (47,8 %)	56 (78,9 %)	<0,001	14,442
HbA1c (%)	8,4±0,17	7,8±0,13	<0,05	-
Glicemia bazală (mmol/l)	8,4±0,33	7,2±0,19	<0,01	-

Un control glicemic precar în lotul de cercetare au confirmat și valorile HbA1c, care au fost mai mari la pacienții din L1, decât la cei din lotul de comparație ($p<0,05$). Valoarea medie a HbA1c în lotul de cercetare a constituit $8,36\pm 0,17\%$, iar în lotul de comparație a fost determinată media HbA1c de $7,8\pm 0,13\%$. Valoarea medie a HbA1c la pacienții incluși în studiu a constituit $8,09\pm 0,1\%$. Am depistat o corelație negativă între valoarea HbA1c și EPF-1 ($r=-0,255$; $p<0,01$).

O corelație negativă am observat și între valorile EPF-1 și glicemia bazală ($r=-0,227$; $p<0,01$). Valoarea medie a glicemiei bazale a constituit $7,79\pm 0,194$ mmol/l, în lotul de cercetare au fost înregistrate valori mai mari ale glicemiei bazale, decât în lotul de comparație ($8,4\pm 0,33$ mmol/l vs. $7,2\pm 0,19$ mmol/l, $p<0,01$).

Doza de insulină medie, administrată în 24 de ore, a constituit $43,1 \pm 0,76$ unități, ceea ce reprezintă $0,63$ Un/kg. În lotul de cercetare, doza zilnică de insulină a constituit $42,3 \pm 1,01$ unități, iar în lotul de comparație - $43,87 \pm 1,12$ unități, diferențele fiind statistic ne semnificative ($p > 0,05$). Sensibilitatea la insulină a fost aceeași în loturile de cercetare: necesarul de insulină, în funcție de greutatea corporală, fiind $0,642$ unitate/kg în lotul de cercetare și $0,623$ unitate/kg în lotul de comparație.

Corelația dintre EPF-1 și doza zilnică de insulină administrată nu a fost depistată ($r = 0,024$; $p > 0,05$). Doza zilnică de insulină a corelat pozitiv rezonabil cu masa ponderală a pacienților ($r = 0,484$; $p < 0,01$), cu înălțimea pacienților ($r = 0,741$; $p < 0,01$) și cu CA ($r = 0,798$; $p < 0,01$).

4.2.2. Boala celiacă la pacienții cu DZ tip 1. Pacienții cu DZ tip 1 pot dezvolta și alte maladii autoimune, având predispoziția genetică pentru acestea. Una dintre aceste patologii este boala celiacă, caracterizată prin intoleranță la gluten. Deseori, pacienții cu boală celiacă sunt atipici sau asimptomatici, în special adulții. Simptomele gastrointestinale, caracteristice bolii celiace, sunt comune IPE: malnutriție, anorexie, balonare abdominală, durere abdominală, diaree. În populația generală, prevalența bolii celiace este $0,5-1\%$, iar la pacienții cu DZ tip 1 prevalența este majorată, atingând $4,4-11,1\%$. Cu toate că pancreasul exocrin nu este afectat la persoanele cu boală celiacă, atrofia vilozităților duodenale cauzează reducerea cantității de CCK eliberată, ceea ce influențează asupra contracției vezicii biliare și asupra secreției pancreatice exocrine. IPE cu reducerea valorii EPF-1 este frecvent întâlnită la pacienții cu boală celiacă, dar în acest caz IPE este reversibilă pe fond de regim alimentar fără gluten [238].

Ulterior am examinat markerii serici ai celiachiei la doi pacienți din lotul de cercetare, ambii având semne de IPE severă și caracteristici clinice și paraclinice specifice atât IPE, cât și bolii celiace. Valorile EPF-1 au constituit $48 \mu\text{g/g}$ și $84 \mu\text{g/g}$. Examinarea anticorpilor antitransglutaminaza tisulară IgG și IgA a fost efectuată prin metoda ELISA. La primul pacient, valoarea anticorpilor antitransglutaminază tisulară IgA a constituit $6,964$ U, intervalul de referință < 20 fiind considerat negativ. Anticorpii antitransglutaminază tisulară IgG la același pacient au constituit $1,45$ U (valoarea < 20 fiind considerată negativă). Al doilea pacient a avut valoarea Ac antitransglutaminaza tisulară IgG - $6,22$ U, iar valoarea Ac antitransglutaminaza tisulară IgA a fost $3,42$ U.

În pofida valorii reduse a IMC, care este un important indicator al malabsorbției, precum și a prezenței simptomelor gastrointestinale specifice bolii celiace, acești pacienți nu au avut Ac

specifici bolii celiace, starea de nutriție scăzută fiind cauzată de IPE, nu și de afectarea mucoasei intestinale.

4.2.3. *Homocisteinemia la pacienții cu DZ tip cu IPE și fără IPE.* Există o asociere între IPE și HHcy, datele din literatură demonstrând prevalența mai mare a HHcy la pacienții cu pancreatită cronică și afectarea funcției exocrine pancreatice [249]. Rezultatele cercetărilor din ultimii ani accentuează rolul HHcy în progresarea bolilor aterosclerotice și sporirea mortalității de cauză cardiovasculară. IPE este considerată o condiție patologică, care se asociază cu un risc cardiovascular sporit. Totodată, am demonstrat o corelație mai puternică între HHcy și evenimentele cardiovasculare la pacienții cu DZ, comparativ cu persoanele fără DZ [248]. Am cercetat valoarea Hcy plasmatică la 30 dintre pacienți incluși în studiu (20 de bărbați și 10 femei).

Valoarea medie a Hcy a constituit $14,97 \pm 1,792 \mu\text{mol/l}$. Valoarea Hcy mai mare de $12 \mu\text{mol/l}$ este considerată majorată, valorile de referință încadrându-se în limitele $5-12 \mu\text{mol/l}$. O valoare majorată a Hcy (mai mare de $12 \mu\text{mol/l}$) am atestat la 12 pacienți (nouă bărbați și trei femei). Valoare normală a Hcy au avut 11 bărbați și șapte femei. Nu am demonstrat o diferență statistic semnificativă a prezenței Hhcy, în funcție de sex ($p > 0,05$).

Vârsta medie a pacienților cercetați a fost $34,3 \pm 2,53$ ani în lotul cu HHcy și $36,2 \pm 2,5$ ani în lotul cu Hcy normală, fără a exista diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$), vârsta medie constituind $35,1 \pm 1,8$ ani. Deși s-a observat o vârstă mai mică în lotul pacienților cu HHcy, durata DZ a fost depisată mai mare în acest lot ($17,1 \pm 2,48$ ani vs. $15,6 \pm 3,18$ ani) ($p > 0,05$), durata medie a DZ în loturile de cercetare constituind $16,5 \pm 1,93$ ani.

În lotul pacienților cu $\text{EPF-1} < 200 \mu\text{g/g}$ (16 persoane) a existat o proporție aproape egală a persoanelor cu Hhcy și a celor cu Hcy normală (56,3% cu Hcy normală și 43,8% cu HHcy). În lotul pacienților cu funcția exocrină a pancreasului păstrată a existat o reducere a ponderii persoanelor cu HHcy (64,3% cu Hcy normală și 35,7% persoane cu HHcy). Valoarea medie a Hcy la pacienții cu IPE a fost $14,32 \mu\text{mol/l}$, iar la pacienții din lotul de comparație - $15,32 \mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$).

Am evaluat relația Hcy cu NAC la pacienții cercetați. Dintre subiecții cu valori normale ale Hcy, la majoritatea s-a depistat NAC în stadii incipiente 72,2% și doar 5,6% au avut NAC severă. Grad sever de NAC au avut 41% dintre subiecții cu valoarea Hcy majorată ($p > 0,05$) (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. NAC la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și hiperhomocisteinemie

	Total		Hcy				χ^2	Valoarea p
	N	%	$\leq 12\mu\text{mol/l}$		$>12\mu\text{mol/l}$			
			N	%	N	%		
NAC absentă	9	30,0	6	33,3	3	25,0	7,588	>0,05
NAC usoară	11	36,7	7	38,9	4	33,3		
NAC moderată	4	13,3	4	22,2	0	0		
NAC severă	6	20,0	1	5,6	5	41,7		

Retinopatie diabetică am depistat la 61% dintre pacienți cu valori normale ale Hcy și 58% dintre cei cu HHcy, diferența fiind statistic ne semnificativă ($p>0,05$), deși datele din literatură demonstrează existența unei asocieri a HHcy cu RD.

Nefropatie diabetică am constatat la 58% dintre pacienții cu HHcy (7 persoane) și 55% dintre cei cu Hcy normală (11 persoane), diferența dintre aceste loturi fiind statistic ne semnificativă ($p>0,05$).

Cercetând prezența neuropatiei diabetice periferice cu ajutorul scorului Toronto, am depistat o prevalență mai mare a acestei complicații diabetice în lotul pacienților cu HHcy ($5,44\pm 1,46$ vs $7,33\pm 2,65$), media punctajului, conform scorului Toronto, a constituit $6,2\pm 1,36$ în loturile de cercetare.

A existat o corelație inversă rezonabilă între valoarea HbA1c și Hcy ($r=-0,430$; $p<0,05$). La pacienții cu valori majorate ale Hcy, valoarea HbA1c a fost depistată mai mare, comparativ cu L2 ($9,14\pm 0,45\%$ vs. $7,99\pm 0,42\%$), media HbA1c fiind $8,76\pm 0,35\%$.

Există o corelație între IPE și complicațiile DZ (neuropatie periferică și NAC, nefropatie, retinopatie). Valoarea Hcy plasmatică corelează cu nefropatia, cu neuropatia, dar nu și cu retinopatia diabetică, deși, conform datelor din literatură, există o asocierie între HHcy și retinopatie diabetică proliferativă [250].

Numărul mic de pacienți incluși în studiu nu ne-a permis să atestăm o corelație statistic semnificativă între IPE și valoarea Hcy. Cu toate acestea, am putut observa o tendință de sporire a prevalenței complicațiilor microvasculare diabetice la pacienții cu HHcy. Disfuncția endotelială la pacienții cu DZ tip 1 s-a plasat cu mult timp în urmă în atenția cercetătorilor, aceasta fiind un important factor al inflamației cu implicare în patogenia patologiei cardiovasculare. Am

demonstrat corelația disfuncției endoteliale la pacienții cu DZ tip 1 cu vârsta, durata DZ, eficiența controlului glicemic și nivelul trigliceridelor [58]. Rolul HHcy în alterarea funcției endoteliale impune o atenție sporită asupra acestui parametru seric, depistarea HHcy impunând o vigoare sporită și o posibilă profilaxie a patologiei CV la acești pacienți, acest subiect fiind tot mai discutat în lipsa unor recomandări practice [245].

4.2.4. Analiza discriminantă. Analiza parametrilor cercetați, predominant la pacienții cu funcția pancreatică exocrină afectată, a permis evidențierea caracteristicilor specifice acestui lot de pacienți, care face posibilă diferențierea pacienților cu semne de IPE de pacienții cu funcția exocrină pancreatică nemodificată.

Am efectuat analiza discriminantă, folosind aceste variabile, ceea ce a permis realizarea unor pronosticuri cu privire la apariția IPE severe la pacienții cu DZ tip 1. Parametrii utilizați au fost: 1) markerii biochimici: albumina plasmatică, lipaza plasmatică, proteina-C-reactivă; 2) durata DZ, regularitatea autocontrolului glicemic; 3) complicațiile microvasculare diabetice: neuropatia diabetică periferică, NAC.

Luând în considerare rezultatele analizei discriminante, riscul dezvoltării IPE crește odată cu majorarea duratei DZ, dezvoltarea complicațiilor microvasculare (NAC și neuropatie diabetică periferică), lipsa unei automonitorizări glicemice regulate, reducerea albuminei plasmatice și lipazei plasmatice, majorarea proteinei-C-reactive.

Aceste rezultate au permis elaborarea unui scor de risc pentru pronosticarea IPE la pacienții cu DZ tip 1, în funcție de durata DZ, de prezența complicațiilor microvasculare (NAC și neuropatie diabetică periferică) și intensitatea autocontrolului glicemic (84,6%). Parametrii utilizați pentru aceasta nu necesită utilizarea resurselor materiale suplimentare, evaluarea complicațiilor microvasculare diabetice fiind obligatorie la pacienții cu o durată a bolii peste cinci ani. Metodele aplicate pentru testarea NAC și a neuropatiei diabetice periferice sunt neinvazive și simple. Odată obținut un scor, care sugerează o posibilă afectare a funcției exocrine pancreatice, este rațională precizarea necesității evaluării IPE, utilizând o serie de parametri biochimici simpli, accesibili și necostisitori: proteina-C-reactivă, lipaza plasmatică și albumina plasmatică (prognoză 83,7%). Aceasta ar argumenta necesitatea evaluării EPF-1, care este o metodă de diagnostic mai costisitoare și inaccesibilă în majoritatea centrelor medicale.

Factorii de risc evidențiați pentru IPE au fost redați în Tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Factorii de risc pentru insuficiența exocrină pancreatică

Parametru	Pacienți cu IPE (n=67)	Pacienți fără IPE (n=71)
<i>Durata DZ tip I</i>	17,84±1,252	9,8±0,698
<i>NAC</i>		
I - NAC absentă	8 (11,9%)	36 (50,7%)
II - NAC ușoară	15 (22,4%)	23 (32,4%)
III - NAC moderată	27 (40,3%)	9 (12,7%)
IV - NAC severă	17 (25,4%)	3 (4,2%)
<i>Autocontrol glicemic</i>		
> 2 ori/zi	20 (29,9 %)	33 (46,5 %)
1-2 ori/zi	20 (29,9 %)	29 (40,8 %)
< 1 dată/zi	27 (40,5 %)	9 (12,7 %)
<i>Neuropatie diabetică periferică</i>	9,3±0,780	2,75±0,466
<i>Albumina plasmatică</i>	38,51±0,573 g/l	43,19± 0,645 g/l
<i>Lipaza plasmatică</i>	38,51±0,573 g/l	47,06±2,113 U/l
<i>Proteina-C-reactivă</i>	38,51±0,573 g/l	1,46±0,147 mg/l
Proгноza	83,7% - 84,62%	76,84% - 79,66%

4.3. Sinteza rezultatelor obținute - caracteristicile diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată

Evaluarea complicațiilor microvasculare diabetice a permis depistarea unei rate mai mari a acestora la pacienții cu reducerea EPF-1. Complicații microvasculare ale diabetului zaharat am depistat mai frecvent la pacienții cu semne de insuficiență pancreatică exocrină, comparativ cu pacienții fără semne de afectare a funcției exocrine pancreatice ($p < 0,05$). Am depistat o prevalență mai mare a retinopatiei diabetice în L1, comparativ cu L2 ($p < 0,001$). Insuficiența pancreatică exocrină a corelat atât cu prezența, cât și cu severitatea retinopatiei diabetice, stadii mai avansate ale retinopatiei diabetice fiind diagnosticate la pacienții din lotul cu semne de IPE ($p < 0,01$). Asocierea IPE cu retinopatia diabetică a fost demonstrată și de către cercetarea publicată de Prasanna Kumar [255]. Nefropatie diabetică am depistat mai frecvent la pacienții din lotul cu IPE.

Prezența microalbuminuriei și proteinuriei am constatat-o la 79 de pacienți din numărul total (57,2%) cu o predominare semnificativă în lotul de cercetare (71,6% vs. 43,7%; $p < 0,01$). Valoarea proteinei nictemerale a corelat negativ cu valoarea EPF-1 la pacienții cercetați ($r = -0,265$; $p < 0,01$). Stadii mai avansate ale nefropatiei diabetice, conform KDIGO, au corespuns valorilor mai ridicate ale EPF-1.

Prevalența neuropatiei autonome cardiovasculare a fost semnificativ mai mare în lotul de cercetare, existând o corelație pozitivă între severitatea neuropatiei autonome cardiovasculare și severitatea insuficienței exocrine a pancreasului ($p < 0,001$). Evaluarea NAC, utilizând bateria de teste Ewing, a demonstrat alterarea atât a porțiunii parasimpatice a sistemului vegetativ autonom, cât și a celui simpatic. Aceste rezultate pledează pentru existența unei disfuncții a sistemului vegetativ la baza IPE, afectarea nervului vag fiind și dereglarea reflexelor enteropancreatice, unul dintre principalele mecanisme ale disfuncției exocrine la pacienții cu DZ.

Scorul Toronto, calculat la pacienții din L1, a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din L2 ($8,0 \pm 0,7$ puncte vs. $2,25 \pm 0,37$ puncte; $p < 0,001$), aceasta demonstrând existența unei neuropatii periferice mai avansate la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină ($p < 0,001$). Evaluarea neuropatiei periferice, efectuată prin scorul Toronto, a permis stabilirea unei corelații negative medii a scorului cu EPF-1 ($r = -0,488$; $p < 0,01$).

A existat o corelație între NAC și neuropatia diabetică periferică. Coeficientul de corelație Pearson a constituit $r = 0,782$, ($p < 0,01$), ceea ce denotă o corelație puternică între aceste complicații diabetice.

Ținând cont de rezultatele publicate de Larger, precum și de cele ale lui Cavalot, lipsește o asocieră a IPE cu HbA1c [4, 113]. Aceste rezultate au fost influențate de o serie de factori: inexactitatea criteriilor de includere în cercetare, neexcluderea unor factori de risc pentru IPE, numărul infim de pacienți incluși în cercetare. Rezultatele cercetării proprii au demonstrat asocieră valorilor IPE cu controlul glicemic precar. Pacienții din lotul cu IPE au raportat episoade mai frecvente de cetoacidoză, autocontrol glicemic și ajustarea dozeor de insulină mai rar ($p < 0,05$). Compensare glicemică mai bună am depistat în lotul cu funcție exocrină pancreatică nemodificată, valoarea HbA1c în lotul de cercetare fiind mai aproape de valorile recomandate de ghidurile internaționale de specialitate ($7,8 \pm 0,13\%$ vs. $8,36 \pm 0,17\%$, $p < 0,05$). Am depistat o corelație negativă între valoarea HbA1c și EPF-1 ($r = -0,255$; $p < 0,01$). Rezultatele publicate de Prasanna Kumar demonstrează, de asemenea, o corelație statistic semnificativă între HbA1c și EPF-1 [255].

Rathmann adevărește existența unei corelații negative a EPF-1 cu HbA1c la pacienții cu DZ, dar și existența acestei corelații și la persoanele fără diabet, ceea ce denotă dezvoltarea IPE precoce, paralel cu DZ [255].

Există o asocieră între IPE și HHcy, fiind atestată o prevalență mai mare a HHcy la pacienții cu pancreatită cronică și afectarea funcției exocrine pancreatice [249]. Valoarea Hcy plasmatică corelează cu nefropatia, cu neuropatia, dar nu și cu retinopatia diabetică, deși, conform datele din literatură, există o asocieră între HHcy și retinopatie diabetică proliferativă [250]. Meta-analiza publicată de Yu Feng în 2015 demonstrează valori ale homocisteinei plasmatică la pacienții cu DZ tip 1, fără complicații diabetice similare valorilor depistate la populația generală [254]. Conform aceleiași meta-analize, HHcy este depistată la pacienții cu retinopatie diabetică sau nefropatie diabetică [254].

În concluzie, cercetarea prezentă a permis evidențierea, prin analiza discriminantă, a unor factori predictivi pentru apariția insuficienței exocrine pancreatice: durata diabetului zaharat, prezența neuropatiei autonome cardiovasculare și a neuropatiei diabetice periferice, intensitatea autocontrolului glicemic, albumina plasmatică, lipaza plasmatică, proteina C reactivă.

CONCLUZII GENERALE

1. Diabetul zaharat tip 1 este asociat frecvent cu insuficiența funcției exocrine a pancreasului: 48,5% dintre pacienții cercetați cu diabet zaharat tip 1 au avut semne de insuficiență exocrină pancreatică, dintre care 64% - semne de insuficiență pancreatică exocrină severă. S-a relevat o corelație negativă, semnificativă statistic, a valorii elastazei-1 pancreatice în materii fecale cu durata diabetului zaharat. Astfel, severitatea insuficienței exocrine a pancreasului progresează concomitent cu durata diabetului zaharat.
2. Statutul nutrițional al pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină se distinge prin deficitul de micronutrienți față de pacienții din lotul de comparație. S-a stabilit o corelație pozitivă a elastazei-1 pancreatice în materii fecale cu albumina serică și cu calciul seric. S-au depistat valori majorate ale markerilor inflamației la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină (fibrinogen, viteza de sedimentare a hematiilor, proteina-C-reactivă), în comparație cu pacienții cu diabet zaharat fără semne de insuficiență pancreatică exocrină.
3. Simptomele digestive și cele de ordin general mai frecvent se întâlnesc la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină, comparativ cu persoanele cu diabet zaharat tip 1, fără semne de insuficiență pancreatică exocrină. Simptomele neuropatice la membrele inferioare și cele de neuropatie autonomă digestivă sunt statistic semnificativ mai frecvente și de intensitate mai mare la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină versus lotul de comparație.
4. La pacienții cu diabet zaharat tip 1 s-a stabilit o asociere între complicațiile microvasculare ale diabetului și insuficiența pancreatică exocrină și o corelație pozitivă între insuficiența pancreatică exocrină și severitatea complicațiilor microvasculare diabetice (retinopatie, nefropatie, neuropatie diabetică periferică, neuropatie autonomă cardiovasculară).
5. Există corelații între severitatea insuficienței pancreatice exocrine atât cu gradul compensării glicemice, cât și cu frecvența autocontrolului glicemic la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Pacienții din lotul cu insuficiență pancreatică exocrină au raportat episoade mai frecvente de cetoacidoză diabetică, iar compensarea glicemică a fost superioară în lotul pacienților fără semne de insuficiență pancreatică exocrină. A fost depistată o corelație negativă între valoarea hemoglobinei glicate și elastaza-1 pancreatică în materii fecale. Valoarea hemoglobinei glicate a fost statistic semnificativ mai mare în lotul pacienților cu semne de insuficiență pancreatică exocrină, în comparație cu cei fără semne de afectare a acestei funcții.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Evaluarea funcției exocrine a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu durată mare a bolii, care vor prezenta simptome digestive (scaun instabil, inapetență, senzație de plenitudine gastrică, grețuri). Pentru aprecierea funcției exocrine a pancreasului și severității insuficienței pancreatice exocrine, se recomandă testul indirect prin evaluarea elastazei-1 pancreatice în materii fecale.
2. Screening-ul insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu microangiopatie diabetică diagnosticată (nefropatie diabetică, retinopatie diabetică, neuropatie diabetică periferică, neuropatie autonomă cardiacă, neuropatie autonomă digestivă), existând o asociere între prezența complicațiilor microvasculare diabetice și insuficiența pancreatică exocrină la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Pentru depistarea neuropatiei autonome digestive și a dereglărilor de motilitate a sistemului digestiv, este recomandată radioscopia digestivă cu masă baritată la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
3. Prevenirea apariției insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1 prin autocontrolul glicemic regulat și ajustarea dozelor de insulină, în vederea obținerii controlului glicemic optim și HbA1c în limitele valorilor recomandate, cu evitarea stărilor de decompensare glicemică și cetoacidoză.
4. Evaluarea indicatorilor serici nutriționali la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrine, pentru a optimiza conduita terapeutică și a preveni avansarea dereglărilor de nutriție.

BIBLIOGRAFIE

1. WILLIAMS, J.A., GOLDFINE, I.D. *The insulin-pancreatic acinar axis*. Diabetes, 1985, vol. 34, p. 980-986.
2. MOHAPATRA, S. et al. *Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature*. Pancreas, 2016, vol 45, p. 1104-1110.
3. ROHINI, R.V. et al. *Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. August 2018. Volume 16, Issue 8, Pages 1220–1228.e4.
4. KANGRGA, R.N. et al. *Pancreatic Elastase Levels in Feces As A Marker of Exocrine Pancreatic Function in Patients With Diabetes Mellitus*. Laboratory Medicine, 2016, vol. 47, supl. 2, p. 140–148.
5. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. PINCUS, M.R., McPHERSON, R.A. Laboratory Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Disorders. Ed., 2007, p. 293.
6. PHILIPPE, M.F. et al. *Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes*. Pancreas, 2011, vol. 40, supl. 3, p. 359-363.
7. GWATHMEY, K.G., PEARSON, K.T. *Diagnosis and management of sensory polyneuropathy*. BMJ, 2019, vol. 365. <https://doi.org/10.1136/bmj.11108>.
8. LONG, Q.L. et al. *Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal*. World J Gastroenterol, 2004, vol. 10, p. 1227–1230.
9. BHARUCHA, A.E., BATEY-SCHAEFER, B., CLEARY, P.A, et al. *Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in Type 1 diabetes mellitus*. Gastroenterology. 2015, vol 149, p. 330–339.
10. DU, Y. T. et al. *Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management*. Diabetes Care, 2018, vol. 41, supl. 3, p. 627-637; DOI: 10.2337/dc17-1536.
11. BYTZER, P. et al. *Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults*. Arch Intern Med, 2001, vol. 161, p. 1989-1996.

12. LEEDS, J.S. et al. *Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus*. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 2018, vol. 6, suppl. 1, e000514. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000514.
13. KELLER, J., LAYER, P. *Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease*. *Gut*. 2005, vol. 54, p. 1–28.
14. PONGPRASOBCHAI, S. *Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, vol. 28, suppl. 4, p. 99-102.
15. KIM, M., BASHARAT, A., SANTOSH, R. et al. *Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, e3072. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3072>.
16. DE LA IGLESIA, D. et al. *Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, <https://doi.org/10.1111/jgh.14460>.
17. SORENSEN, J. et al. *EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome*. *Clin Nutr*, 2008, vol, 27, p. 340–349.
18. LEAVEY, S.F. et al. *Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 1998, vol. 31, p. 997–1006.
19. HUO, L. et al. *Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study*. *Diabetologia*, 2016, vol. 59, p. 1177-1185.
20. NARAYAN, K.M. et al. *Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States*. *JAMA*, 2003, vol. 290, p.1884–1890.
21. DOMINGUEZ-MUÑOZ, J.E. *Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, vol. 34, suppl. 5, p. 349-354.
22. WILLIAMS, J.A, GOLDFINE, I.D. *The insulin-pancreatic acinar axis*. *Diabetes*, 1985, vol. 34, p. 980-986.
23. SAVIO, G. et al. *The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin*. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2010, vol. 299, suppl. 1, p.10-22.
24. BERTELLI, E. et al. *Association between islets of Langerhans and pancreatic ductal system in adult rat. Where endocrine and exocrine meet together?* *Diabetologia*, 2001, vol. 44, p. 575–584.

25. BERTELLI, E., BENDAYAN, M. *Association between endocrine pancreas and ductal system. More than an epiphenomenon of endocrine differentiation and development?* J Histochem Cytochem, 2005, vol. 53, p. 1071–1086.
26. CHANDRA, R., LIDDLE, R. *Regulation of Pancreatic Secretion*. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2015; DOI: 10.3998/panc.2015.38.
27. WATANABE, T. et al. *Changing distribution of islets in the developing human pancreas: a computer-assisted three-dimensional reconstruction study*. Pancreas, 1999, vol. 18, p. 349–354.
28. IONESCU-TIRGOVISTE, C. et al. *A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas*. Sci Rep, 2015, vol. 5, supl. 14634; doi: 10.1038/srep14634 (2015).
29. FRIER, B.M. et al. *Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus*. Gut, 1976, vol. 17, p. 685-691.
30. GHEORGHE, C., SEICEAN, A., SAFTOIU, A. *Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency*. J Gastrointest Liver Dis, 2015, vol. 24, p. 117-123.
31. Working Party of the Australasian Pancreatic Club. *Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency*. Pancreatology, 2016, vol. 16, p. 164-180.
32. SHIRATORI, K., SHIMIZU, K. *Insulo–Acinar Relationship*. În *The Pancreas*. Whitcomb and C. Groß. 2018.
33. PALLAGI, P., HEGYI, P., RAKONCZAY, Z. *The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians*. Pancreas, 2015, vol. 44, supl. 8, p. 1211-1233.
34. HOU, Y. et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, vol. 310, supl.1, p. 26-33.
35. DUMBRAVA, V.T. *Bolile cronice difuze ale ficatului și diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator și instrumentale)*. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 1993, 438 p.

36. WANG, B.J, CUI Z.J. *How does cholecystokinin stimulate exocrine pancreatic secretion? From birds, rodents, to human.* American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2007, vol. 292, suppl. 2, p.666-678.
37. WALKOWIAK, J., CICHY, W.K., HERZIG, K.H. *Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis.* Scand J Gastroenterol, 1999, vol. 34, p. 202–207.
38. SALVATORE, S. et al. *Low fecal elastase: potentially related to transient small bowel damage resulting from enteric pathogens.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, vol. 36, suppl. 3, p. 392-396.
39. PIERZYVOWSKI, S.G. et al. *Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model.* Sci Rep, 2017, vol. 7, 8628, doi:10.1038/s41598-017-07387-2.
40. MANEVA-RADICHEVA, L. et al. *Autoimmune diabetes is suppressed by treatment with recombinant human tissue Kallikrein-1.* PLoS One, 2014, vol. 26, suppl. 9, e107213. doi: 10.1371/journal.
41. WU, M., YANG, Y., WANG, M., et al. *Exogenous Pancreatic Kallikrein Improves Diabetic Cardiomyopathy in Streptozotocin-Induced Diabetes.* Frontiers in Pharmacology, 2018, vol.9, 855. doi:10.3389/fphar.2018.00855.
42. BRYANT, J.W., MADAR, S. *Human plasma kallikrein-kinin system: Physiological and biochemical parameter.* Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2009, vol. 7, suppl. 3, p. 234–250.
43. RHALEB, N.E., YANG, X.P., CARRETERO, O.A. *The Kallikrein-Kinin System as a Regulator of Cardiovascular and Renal Function.* Compr Physiol, 2011, vol. 1, suppl. 2, p. 971–993.
44. LEUNG, P.S., CHAPPELL, D.J. *A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles.* Int J Biochem Cell Biol, 2003, vol. 35, p. 838–846.
45. LAU, T., CARLSSON, P.O., LEUNG, P.S. *Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets.* Diabetologia, 2004, vol. 47, suppl. 2, p. 240–248.
46. HOWARD-MCNATT, M., FINK, A.S. *Captopril inhibits secretin-induced pancreatic bicarbonate output.* J Surg Res, 2002, vol. 103, p. 96–99.

47. SAKURAI, T., KUDO, M., FUKUTA, N. et al. *Involvement of angiotensin II and reactive oxygen species in pancreatic fibrosis*. *Pancreatology*, 2011, vol. 11, suppl. 2, p. 7–13.
48. LEUNG, P.S. *Renin-angiotensin system in the pancreas: from the basic research to the bedside*. *JOP. J Pancreas*, 2001, vol. 2, p. 1-57.
49. GITHENS, S. *Glutathione metabolism in the pancreas compared with that in the liver, kidney, and small intestine*. *Int J Pancreatol*, 1991, vol. 8, suppl. 2, p. 97-109.
50. American Diabetes Association. *Classification and diagnosis of diabetes*. *Diabetes Care*, 2015, vol. 38, p. 8-16.
51. HANDELSMAN, Y. et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015*. *Endocr Pract*, 2015, vol. 21, suppl. 1, p. 1-87.
52. HARJUTSALO, V., SJÖBERG, L., TUOMILEHTO, J. *Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study*. *Lancet*, 2008, vol. 24, suppl. 371, p.9626, 1777-82. doi: 10.1016/.
53. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report, 2017*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2017.
54. ȘERBAN, V. et al. *An increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0 to 17 years*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, vol. 28, p. 293-298.
55. GOODKIN, G. *Mortality factors in diabetes. A 20 year mortality study*. *J Occup Med*, 1975, vol. 17, p. 716–721.
56. MILLER, R.G. et al. *Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort*. *Diabetes*, 2012, vol. 61, suppl. 11, p. 2987-2992.
57. LIVINGSTONE, S.J. et al. *Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010*. *JAMA*, 2015, vol. 313, suppl. 1, p. 37-44. doi:10.1001/jama.2014.16425.
58. MATHEUS, A.S. et al. *Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update*. *International Journal of Hypertension*, 2013, 653789. doi:10.1155/2013/653789.
59. LAING, S.P. et al. *The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus*. *Diabet Med*, 1999, vol. 16, p. 459–465.

60. BORCH-JOHNSEN, K. et al. *The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: I. Long-term survival with and without late diabetic complications*. Diabet Med, 1987, vol. 4, p. 201–210.
61. KLEIN, B.E. et al. *Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy*. Arch Intern Med, 2004, vol. 164, p. 1917–1924.
62. SHANKAR, A. et al. *Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes*. Am J Epidemiol, 2007, vol. 166, p. 393–407.
63. MEHTA, S.N. et al. *Risk Factors for Cardiovascular Disease in Adults with Type 1 Diabetes*. Diabetes, 2018, vol. 67, suppl.1, 15-LB; DOI: 10.2337/db18-15-LB
64. GROGER, G., LAYER, P. *Exocrine pancreatic function in Diabetes mellitus*. Eur J Gastroent Hepatol, 1995, vol. 7, p. 740-746.
65. LÖHR, J.M. and HaPanEU/UEG. *United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)*. European Gastroenterol J, 2017, vol. 5, suppl. 2, p. 153–199.
66. HAYDEN, M.R. et al. *Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities*. J Cardiometab Syndr, 2008, vol. 3, suppl.4, p. 234-243.
67. MOHAPATRA, S. et al. *Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature*. Pancreas, 2018, vol. 45, p. 1104-1110.
68. WILLIAMS, A.J. et al. *Pancreatic volume is reduced in adult patients with recently diagnosed type 1 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2012, vol. 97, suppl. 11, p. 2109-2113.
69. GEPTS, W. *Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus*. Diabetes, 1965, vol. 14, suppl. 10, p. 619-633.
70. GARCIA, T.S., RECH, T., LEITÃO, C.B. *Pancreatic size and fat content in diabetes: A systematic review and meta-analysis of imaging studies*. PLoS One, 2017, vol. 24; e0180911. doi: 10.1371/journal.pone.0180911. eCollection 2017.
71. LÖHR, M., KLÖPPEL, G. *Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy*. Diabetologia, 1987, vol. 30, suppl. 10, p. 757-762.

72. PANICOT, L. et al. *Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes*. Diabetes, 1999, vol. 48, suppl, 12, p. 2316-2323.
73. WAGURI, M. *Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. Histopathologic study of the pancreas shows a characteristic lymphocytic infiltration in Japanese patients with IDDM*. Endocr J, 1997, vol. 44, suppl. 1, p. 23-33.
74. TANIGUCHI, T. et al. *High Prevalence of Autoantibodies Against Carbonic Anhydrase II and Lactoferrin in Type 1 Diabetes: Concept of Autoimmune Exocrinopathy and Endocrinopathy of the Pancreas*. Pancreas, 2003, vol. 27, suppl. 1, p. 26-30.
75. Di CESARE, E. et al. *Prevalence of Autoantibodies to Carbonic Anhydrase II and Lactoferrin in Patients with Type 1 Diabetes*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004, vol. 1037, p. 131-132.
76. ADAMUS, G. et al. *Unique epitopes for carbonic anhydrase II autoantibodies related to autoimmune retinopathy and cancer-associated retinopathy*. Experimental Eye Research, 2016, vol 147, p.161–168.
77. VINIK, A.I. et al. *Diabetic Autonomic Neuropathy*. Diabetes Care, 2003, vol. 26, suppl. 5, p. 1553-1579; DOI: 10.2337/diacare.26.5.1553.
78. FREEMAN, R. *Diabetic autonomic neuropathy*. Handb Clin Neurol, 2014. vol. 126, p. 63-79.
79. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up*. Diabetes Care, 2016, vol. 39, p. 686-693.
80. LOW, P. A. et al. *Autonomic Symptoms and Diabetic Neuropathy*. Diabetes Care, 2004, vol. 27, suppl. 12, p. 2942-2947.
81. SINGER, M.V., Niebergall-Roth, E. *Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin*. Cell Biol Int, 2009, vol. 33, suppl. 1, p. 1-9.
82. GUO, C. et al. *Diabetic autonomic neuropathy: evidence for apoptosis in situ in the rat*. Neurogastroenterol Motil, 2004, vol. 16, p. 335–345.
83. YARANDI, S., SRINIVASAN, S. *Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions*. Neurogastroenterol Motil, 2014, vol. 26, suppl. 5, p.611-624.

84. KONDRUP, J. et al. *Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials*. Clin Nutr, 2003, vol. 22, p. 321–336.
85. BULC, M. et al. *Hyperglycaemia-Induced Downregulation in Expression of nNOS Intramural Neurons of the Small Intestine in the Pig*. Int J Mol Sci, 2019, vol. 20, suppl. 7, p. 1681. Published 2019 Apr 4. doi:10.3390/ijms2007168.
86. FARIA, M. et al. *Delayed small intestinal transit in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus: investigation of the relationships with clinical features, gastric emptying, psychological distress, and nutritional parameters*. Diabetes Technol Ther, 2013, vol. 15, p. 32-38.
87. ADAMSKA, A. et al. *Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: its prevalence and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease*. Pol Arch Med Wewn, 2016, vol 126, suppl 9, p. 628-634.
88. QUIGLEY, E.M. *Microflora modulation of motility*. J Neurogastroenterol Motil, 2011, vol. 17, p. 140-147.
89. MAWE, D.M., HOFFMAN, J.M. *Serotonin signalling in the gut - functions, dysfunctions and therapeutic targets*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, vol. 10, p. 473-486.
90. YANO, J.M. et al. *Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis*. Cell, 2015, vol. 161, suppl 2, p. 264-276.
91. WIKOFF, W.R., ANFORA, A.T., et al. *Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites*. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, vol. 106, p. 3698-3703.
92. LYNCH, S.V., PEDERSEN, O. *The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease*. N Engl J Med, 2016, vol. 375, p. 2369-2379.
93. STAPPENBECK, T.S., HOOPER, L.V., GORDON, J.I. *Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, vol. 99, p.15451–15455.
94. WANG, Z. et al. *Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis*. Cell, 2015, vol. 163, p. 1585-1595.
95. ECKBURG, P.B. et al. *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science, 2005, vol. 308, p. 1635-1638.

96. SEKIROV, I. et al. *Gut microbiota in health and disease*. *Physiol Rev*, 2010, vol. 90, p. 859–904.
97. TAMBURINI, S. et al. *The microbiome in early life: Implications for health outcomes*. *Nat. Med*, 2016, vol. 22, p. 713–722.
98. UUSITALO, U. et al. *Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY Study*. *JAMA Pediatr*, 2016, vol. 170, p. 20-28.
99. BHARUCHA, A.E, BATEY-SCHAEFER, B., CLEARY, P.A. et al. *Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus*. *Gastroenterology*, 2015, vol. 149, supl. 2, p. 330–339. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.007
100. GOH, K. et. al. *Epidemiology of Helicobacter pylori Infection and Public Health Implications*. *Helicobacter*. 2011, vol. 16, p. 1-9.
101. RABELO-GONÇALVES, E.M., ROESLER, B.M., ZEITUNE, J.M. *Extragastic manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases*. *World J Hepatol*. 2015, vol. 7, supl. 30, p. 2968-2979.
102. De LUIS, D.A. et al. *Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diabetes mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998, vol. 39, supl. 2, p. 143-146.
103. OJETTI, V. et al. *High Rate of Helicobacter pylori Re-Infection in Patients Affected by Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care*, 2002, vol. 25, supl. 8; DOI: 10.2337/diacare.25.8.1485
104. ENCK, P., DUBOIS, D., MARQUIS, P. *Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST)*. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1999, vol. 231, p. 48-54.
105. XIA, H.H. et al. *Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus*. *Am J Gastroenterol*, 2001, vol. 96, p. 1039–1046.
106. GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, V. et al. *Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase*. *Pancreatology*. 2017, vol. 17, supl. 4, p. 580-585.
107. LÖSER, C., MÖLLGAARD, A., FÖLSCH, U.R. *Faecal elastase I: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test*. *Gut*, 1996, vol. 39, p. 580-586.

108. VANGA, R.R., TANSEL, A., SIDIQ. S. et al. *Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2018, vol. 16, p.1220–1228.
109. WALKOWIAK, J. *Faecal elastase 1: clinical value in the assessment of exocrine pancreatic function in children*. *Eur J Ped*, 2000, vol.159, p. 869–870.
110. FISHER, B.P. et al. *Fecal elastase 1 in diarrhoea:lyophilization of stool samples may correct false low results due to elevated stool water content insufficiency*. *Digestion*, 1999, vol. 60, supl. 373, p. 22.
111. HARDT, P.D. et al. *High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients*. *Pancreatology*, 2003, vol. 3, supl. 5, p. 395-402.
112. VUJASINOVIC, M. et al. *Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus*. *Pancreatology*, 2013, vol. 13, supl. 4, p. 343–346.
113. LARGER, E. et al. *Pancreatic exocrine function in patients with diabetes*. *Diabetic Medicine*, 2012, vol. 29, supl. 8, p. 1047–1054.
114. ICKS, A. et al. *Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2001, vol. 39, supl. 10, p. 823–830.
115. CAVALOT, F., BONOMO, K., FIORA, E. et al. *Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes?* *Diabetes Care*, 2006, vol. 29, supl. 3, p. 719–721.
116. HARDT, P. D., KRAUSS, A., BRETZ, L. et al. *Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. *Acta Diabetologica*, 2000, vol. 37, supl. 3, p. 105–110.
117. KLEINMAN, R.E. et al. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management*, PMPH USA, Ltd, ediția 6, 2018, p. 2368.
118. HERZIG, K.H., PURHONEN, A.K., RÄSÄNEN, K.M. et al. *Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus*. *BMC Geriatrics*, 2011, vol. 11, supl. 4. doi:10.1186/1471-2318-11-4.
119. HEDSTRÖM, A. et al. *Frequency of exocrine pancreatic insufficiency in 1105 patients with gastrointestinal symptoms*. *Pancreatology*, 2015, vol. 15, supl. 3, S74.

120. CAMPBELL-THOMPSON, M., RODRIGUEZ-CALVO, T., BATTAGLIA, M. *Abnormalities of the Exocrine Pancreas in Type 1 Diabetes*. Current diabetes reports, 2015, vol. 15, suppl. 10, p.79.
121. YILMAZTEPE, A. et al. *Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients*. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2005, vol. 16, suppl. 2, p. 75–80.
122. RATHMANN, W. et al. *Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus*. Scand J Gastroenterol, 2001, vol. 36, suppl. 10, p. 1056-1061.
123. KIM, M. et al. *Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients*. Diabetes Metab Res Rev, 2018, e3072. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3072>.
124. GREER, J. B. et al. *Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients*. Nutrition in Clinical Practice, 2018, doi:10.1002/ncp.10186.
125. ГУБУЕРГРИЦ, Н. *Практическая панкреатология*, 2006, с. 269-311.
126. OLECHNOWICZ, J., TINKOV, A., SKALNY, A., SULIBURSKA, J. *Zn status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism*. J Physiol Sci, 2017, vol. 68, suppl. 1, p. 19–31.
127. ALGHOBASHY, A.A, ALKHOLY, U.M., TALAT, M.A. et al. *Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2018, vol.11, p. 85–92. Published 2018 Mar 26. doi:10.2147/DMSO.S157348
128. TOOULI, J., BIANKIN, A.V., OLIVER, M.R. et al. *Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations*. Med J Aust, 2010, vol.193, p. 461–467.
129. WONGDEE, K. et al. *Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption*. J Physiol Sci, 2017, vol. 67, suppl. 1, p. 71-81.
130. WEBER, D.R. et al. *Evidence of disordered calcium metabolism in adolescent girls with type 1 diabetes: An observational study using a dual-stable calcium isotope technique*. Bone, 2017, vol. 105, p.184 - 190.
131. HAABER, A.B. et al. *Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency*. International Journal of Pancreatology, 2000, vol. 27, p. 21-27.

132. HAAS, S. et al. *Altered Bone Metabolism and Bone Density in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Exocrine Insufficiency*. JOP. J Pancreas, 2015, vol. 16, suppl. 1, p. 58-62.
133. DUGGAN, S.N. *Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis*. Pancreas, 2012, vol. 41, suppl. 7, p. 1119-1124.
134. TEICHMANN, J. et al. *Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis*. Eur J Med Res, 2007, vol. 12, suppl. 8, p. 347-50.
135. KAYA T. et al. *The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes*. Turk J Med Sci, 2018, vol. 48, p. 424-429.
136. VOLHA, V., ZHUKOUSKAYA, A., SHEPELKEVICH, P., CHIODINI, I. *Bone health in type 1 diabetes: where we are now and how we should proceed*. Advances in Endocrinology, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/982129>.
137. KONDRUP, J. et al. *Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials*. Clin Nutr, 2003, vol. 22, p. 321–336.
138. OCKENGA, J. *Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency*. HPB (Oxford), 2009, vol. 1, suppl. 3, p. 11-15.
139. FLEISCHMANN, E. et al. *Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients*. Kidney Int, 1999, vol. 55, p. 1560–1567.
140. BEDDHU, S. et al. *Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2004, vol.15, suppl. 3, p. 733-742.
141. PIFER, T.B. et al. *Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS*. Kidney Int, 2002, vol. 62, p. 2238–2245.
142. AHMED, N. et al. *Impact of malnutrition on survival and healthcare utilization in Medicare beneficiaries with diabetes: a retrospective cohort analysis*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2018, vol. 6, suppl. 1, e000471.
143. IGLESIA-GARCIA, D. et al. *Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2018, vol. 52, suppl. 8, p. e63-e72.
144. SWAMINATHAN, R. *Magnesium Metabolism and its Disorders*. Clin Biochem Rev, 2003, vol. 24, suppl. 2, p. 47–66.

145. KIEBOOM, B.C., NIEMEIJER, M.N., LEENING MJ, et al. *Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death*. J Am Heart Assoc, 2016, vol. 5, supl. 1, e002707. Published 2016 Jan 22. doi:10.1161/JAHA.115.002707.
146. RASHEED, H., ELAHI, S., AJAZ, H. *Serum Magnesium and Atherogenic Lipid Fractions in Type II Diabetic Patients of Lahore, Pakistan*. Biological Trace Element Research, 2012, vol. 148, supl. 2, p 165–169.
147. SHAHBAH, D. et al. *Status of serum magnesium in Egyptian children with type I diabetes and its correlation to glycemic control and lipid profile*. Medicine, 2016, vol. 95, supl. 47, e5166.
148. AYUK, J., GITTOES, N. *Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis*. Annals of Clinical Biochemistry, 2014, vol. 51, supl. 2, p. 179-188.
149. EPSTEIN, M., MCGRATH, S., LAW, F. *Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism*. N Engl J Med, 2006, vol. 355, p. 1834–1836.
150. LINDKVIST, B. et al. *Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis*. Pancreatology, 2012, vol. 12, supl. 4, p. 305-310.
151. LINDKVIST, B. et al. *Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use*. Pancreatology, 2015, vol. 15, supl. 6, p. 589-597.
152. BIESMANS, R. et al. *M1385 Vitamin B12 Deficiency in Patients With Chronic Pancreatitis: Not as Rare as Previously Thought*. Gastroenterology, 2010, vol. 138, supl. 5, p. S-394.
153. DEVALIA, V. et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders*. Br J Haematol, 2014, vol.166, p. 496-513.
154. KHANDANPOUR, N. et al. *Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2009, vol. 38, supl. 3, p. 316–322.
155. BOUSHEY, C.J. et al. *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes*. J. Am. Med. Assoc, 1995, vol. 74, p. 1049–1057.
156. PAUNESCU, H. et al. *Vitaminele ca factori protectori cardiovasculari*. Medicina modernă, 2006, nr. 4, p. 12-16.

157. LIAO, D. et al. *Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance.* Circulation Res, 2006, vol. 99, p. 598-603.
158. HOMKO, C, SIRAJ, E.S., PARKMAN, H.P. *The impact of gastroparesis on diabetes control: Patient perceptions.* J Diabetes Complications, 2016, vol. 30, suppl. 5, p. 826-829. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.025. Epub 2016 Mar 29.
159. LAI, W.K., KAN, M.Y. *Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction.* Ann Nutr Metab, 2015, vol. 67, p. 1-12.
160. MATOUGH, F.A. et al. *The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications.* Sultan Qaboos Univ Med J, 2012, vol. 12, p. 5-18.
161. TSEN, C.M. et al. *Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells.* Chin J Physiol, 2003, vol. 46, p. 129-136.
162. TANG, L. et al. *Meta-analyses between 18 candidate genetic markers and overweight/obesity.* Diagn Pathol, 2014, vol. 9, suppl. 56. doi: 10.1186/1746-1596-9-56.
163. DE PERGOLA, G. et al. *Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women.* Diabetes Nutr Metab, 2001, vol. 14, p. 253–258.
164. SPECHT, B.J. et al. *Estimated insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors in adolescents with and without type 1 diabetes.* J Pediatr, 2013, vol. 162, suppl. 2, p. 297-301.
165. KAUL, K., APOSTOLOPOULOU, M., RODEN, M. *Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus.* Metabolism, 2015, vol. 64, suppl. 12, p. 1629–1639.
166. BALOGH, E. et al. *Increase of homocysteine in cardiovascular diseases in Hungary.* Orv Hetil, 2006, vol. 147, suppl. 35, p. 1685-1690.
167. BUYSSCHAERT, M. et al. *Micro- and macrovascular complications and hyperhomocysteinaemia in type 1 diabetic patients.* Diabetes Metab, 2001, vol. 27, suppl. 6, p. 655-659.
168. CLARKE, R., COLLINS, M. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis.* JAMA. 2002, vol. 288, p. 2015–2022.
169. FOTIOU, P. et al. *Vitamin status as a determinant of serum homocysteine concentration in type 2 diabetic retinopathy.* Diabetes Res, 2014: 807209, doi:10.1155/2014/807209

170. VELDMAN, B.A., VERVOORT, G., BLOM, H., SMITS, P. *Reduced plasma total homocysteine concentrations in type 1 diabetes mellitus is determined by increased renal clearance.* Diabetic Medicine, 2005, vol. 22, p. 301-305.
171. ULRICH, C.M. et al. *Mathematical modeling of folate metabolism: predicted effects of genetic polymorphisms on mechanisms and biomarkers relevant to carcinogenesis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, vol. 17, p. 1822–1831.
172. Zhang, D., Wen, X., Wu, W., et al. *Elevated Homocysteine Level and Folate Deficiency Associated with Increased Overall Risk of Carcinogenesis: Meta-Analysis of 83 Case-Control Studies Involving 35,758 Individuals.* PLOS ONE, 2015, vol. 10, suppl. 5, e0123423.
173. TAYLOR, J.R. et al. *Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency.* Aliment Pharmacol Ther, 2010, vol. 31, p. 57-72.
174. EWALD, N., BRETZEL, R.G., FANTUS I.G. et al. *Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial.* Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2007, vol. 23, suppl. 5, p. 386–391.
175. ZIEGLER, D., SOHR, C.G., NOUROOZ-ZADEH, J. *Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy.* Diabetes Care, 2004, vol. 27, suppl. 9, p. 2178-2183.
176. PEZZILLI, R. et al. *Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas.* World J Gastroenterol, 2013, vol. 19, p. 7930-7946.
177. KNOP, F. K., VILSBØLL, T., LARSEN, S., et al. *Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution.* American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism, 2007, vol. 292, suppl. 1, E324–E330. doi: 10.1152/ajpendo.00059.2006.
178. KIELGAST, E., HOLST, J., MADSBAD, S. *Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual β -cell function.* Diabetes, 2011, vol., 60, p. 1599-1607.
179. DUPRE, J. *Glycaemic effects of incretins in type 1 diabetes mellitus: a concise review, with emphasis on studies in humans.* Regulatory peptides, 2005, vol. 128, suppl. 2, p. 149-157.

180. JANZEN, K.M., STEUBER, T.D., NISLY, S.A. *GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus*. *Ann Pharmacother*, 2016, vol. 50, suppl. 8, p. 656-65.
181. *American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, suppl. 1, S81-S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
182. PICIUCCHI, M. et al. *Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment*. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 595649.
183. CHAMBERLAIN, J.J. et al. *Treatment of type 1 diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes*. *Ann Intern Med*, 2017, vol. 167, p. 493-498.
184. *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group* Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, p1378-1383.
185. AUNE, D. et al. *BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants*. *BMJ*, 2016, doi: 10.1136/bmj.i2156..
186. ALBERTI, K.G., ZIMMET. P., SHAW, J. *Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. *Diabet Med*, 2006, vol. 23, suppl. 5, p. 469-480.
187. FISCHBACH F. Stool Studies. In *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 7 Ed., 2004, p. 282-284.
188. GONZÁLEZ MADROÑO, A. et al. *The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment*. *Nutr. Hosp*, 2011, vol. 26, suppl. 3, p. 594-601.
189. ITO, T. et al. *Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis*. *J Gastroenterol*, 2016, vol. , suppl. 2, p. 85-92.
190. JALAL, M., CAMPBELL, J.A., HOPPER, A.D. *Practical guide to the management of chronic pancreatitis*. *Frontline Gastroenterology*, 2019, vol.10, p. 253-260.
191. BRIL, V., PERKINS, B.A. *Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy*. *Diabetes Care*, 2002, vol., 25, suppl. 11, p. 2048-2052.

192. BRIL, V., TOMIOKA, S., BUCHANAN, R., PERKINS, B.A. *Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy*. Diabet Med, 2009, vol. 26, suppl. 3, p. 240-246.
193. SPALLONE, V. et al. *Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management*. Diabetes Metab Res Rev, 2011, vol. 27, suppl. 7, p. 639-653.
194. STRANIERI, A. et al. *An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy*. Artif Intell Med, 2013, vol. 58, suppl. 3, p.185-193.
195. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel Preferred Practice Pattern Guidelines. *Diabetic retinopathy*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2016. <http://www.aao.org/ppp..>
196. HANEDA, M. et al. *A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy*. Journal of Diabetes Investigation, 2015, vol. 6, suppl. 2, p. 242-246.
197. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group (KDIGO) Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. Kidney Int Suppl, 2013, vol. 3, p. 1-150.
198. TARIQ, H. et al. *Non-alcoholic fatty pancreatic disease: a review of literature*. Gastroenterology Res, 2016, vol. 9, suppl. 6, p. 87–91.
199. PETRIE, J.R. et al. *REMOVAL Study Group Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, vol. 5, suppl. 8, p. 597–609.
200. LEE E.Y. et al. *Differential association of body mass index on glycemic control in type 1 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2017, vol. 33: e2815. doi: 10.1002/dmrr.2815.
201. LLUCH, I. et al. *Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus*. Am J Gastroenterol, 1999, vol. 94, suppl. 4, p. 919.
202. RAYNER, C.K. et al. *Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control*. Diabetes Care, 2001, vol. 24, p. 371–381.
203. KASSANDER, P. *Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum)*. Ann Intern Med, 1958, vol. 48, p. 797–812.

204. BHARUCHA, A.E. et al. *Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, vol. 70, p. 415–420.
205. VIJAYVARGIYA, P. et al. *Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Gut. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316405.
206. CHINMAY, S.M. et al. *Relationships Between Gastric Emptying, Postprandial Glycemia, and Incretin Hormones*. Diabetes Care, 2013, vol. 36, suppl. 5, p.1396-1405.
207. GROVER, M. et al. *Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis*. Gastroenterology, 2011, vol. 140, p.1575–1585.
208. CHANDRASEKHARAN, B. et al. *Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress*. Neurogastroenterology & Motility, 2011, vol. 23, 131-e26. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01611.
209. LOHR, J.M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. *United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)*. United European Gastroenterology Journal, 2017, vol. 5, suppl. 2, p. 153–199.
210. PALMER, J.P. et al. *C-Peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve β -Cell Function*. Diabetes. 2004, vol. 53, suppl. 1, p. 250-264.
211. KUHTREIBER, W.M. et al. *Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes*. Diabet Med, 2015, vol 32, p. 1346–1353.
212. *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up*. Diabetes Care, 2016, vol. 39, p. 686-693.
213. VÁRKONYI, T.T. et al. *Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy*. Clin Auton Res, 2001, vol. 6, p. 377-381.
214. RAI GARJESH, S. et al. *Gall bladder dysfunction in chronic diabetics (type 2): an ultrasonography based prospective study*. Int J Res Med Sci, 2016, vol. 4, suppl. 2, p. 390-397.
215. MESOTTEN, D. et al. *The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients*. J Clin Endocr Metab, 2009, vol. 94, suppl. 7, p. 2345-2352.
216. FISCHBACH, F. *Stool studies*. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 7 Ed., 2004, p. 282-284.

217. BOEHM, A.B., SASSOUBRE, L.M. *Enterococci as indicators of environmental fecal contamination*. Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190421/>
218. AGUDELO HIGUITA, N.I., HUYCKE, M.M. *Enterococcal disease, epidemiology, and implications for treatment*. 2014, Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, et al., editors. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190429/>
219. GORRIE, C.L. et al. *Gastrointestinal carriage is a major reservoir of klebsiella pneumoniae infection in intensive care patients*. Clinical Infectious Diseases, 2017, vol. 65, suppl. 2, p. 208-215.
220. NEVILLE, B.A., D'ENFERT, C., BOUGNOUX, M.E. *Candida albicans commensalism in the gastrointestinal tract*. FEMS Yeast Research, 2015, vol. 15, suppl. 7, fov081.
221. TONG, P.C., LEE, K.F., SO, W.Y. et al. *White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in chinese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care.,2004, vol. 27, suppl. 1, p. 216-222.
222. MORADI, S., KERMAN, S.R., ROHANI, F. et al. *Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients*. J Inflamm Res, 2012, vol. 5, p. 7-11., doi:10.2147/JIR.S26917.
223. ZEMPSKY, W.T. et al. *Effect of pancreatic enzyme supplements on iron absorption*. Am J Dis Child, 1989, vol. 143, suppl. 8, p. 969–972.
224. DOMINGUEZ-MUNOZ, E. et al. *Iron metabolism and iron-deficiency anemia in patients with chronic pancreatitis*. Gastroenterology, 2010, vol. 138, suppl. 1, p. S-395.
225. NARRES, M., CLAESSEN, H., DROSTE, S., et al. *The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: a systematic review*. PLoS One. 2016, vol.11, suppl. 1, e0147329.
226. THEIL, E.C. *Iron, ferritin, and nutrition*. Annu Rev Nutr. 2004, vol. 24, p. 327–343.
227. SHAHBAH, D. et al. *Oral magnesium supplementation improves glycemic control and lipid profile in children with type 1 diabetes and hypomagnesaemia*. Medicine, 2017, vol. 96, suppl. 11, e6352.doi: 10.1097/MD.0000000000006352.

228. KINOSHITA, A. et al. *The Glasgow Pronostic Score, an inflammation based pronostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma*. BMC Cancer, 2013, vol. 13, supl. 1, p. 52.
229. HERO, C. et al. *LDL cholesterol not a good marker of CVD in type 1 diabetes*. Diabet. Med, 2016, vol. 33, p. 316– 323.
230. MOSTOFIZADEH, N. et al. *The impact of poor glycemic control on lipid profile variables in children with type 1 diabetes mellitus*. J Educ Health Promot, 2019, vol. 8, supl. 6, doi: 10.4103/jehp.jehp_194_17. eCollection 2019.
231. HIRANO, K. et al. *Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis*. Gut and Liver, 2014, vol. 8, supl. 5, p. 563-568.
232. GONZÁLEZ MADROÑO, A. et al. *The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment*. Nutr. Hosp, 2011, vol. 26, supl. 3, p. 594-601.
233. OH, H.C. et al. *Low serum pancreatic amylase and lipase values are simple and useful predictors to diagnose chronic pancreatitis*. Gut and Liver, 2017, vol. 11, supl. 6, p. 878-883.
234. KWON, C.I. et al. *Can we detect chronic pancreatitis with low serum pancreatic enzyme levels?* Pancreas. 2016, vol. 45, supl 8, p. 1184-1188.
235. WANG, W. et al. *Serum ferritin: past, present and future*. Biochimica et biophysica acta. ,2010, vol. 1800, supl. 8, p. 760-769.
236. ZANDMAN-GODDARD, G., SHOENFELD, Y. *Ferritin in autoimmune diseases*. Autoimmun Rev, 2007, vol. 6, p. 457–463.
237. HOROWITZ, M., SAMSOM, M. *Gastrointestinal function in diabetes mellitus*. Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ: J. Wiley, 2010.
238. RANA, S.S. et al. *Pancreatic exocrine insufficiency in celiac disease: is it due to structural alterations in pancreatic parenchyma?* Ann Gastroenterol. 2016, vol. 29, p. 363–366.
239. MOINI, A. et al. *The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial*. Gynecological Endocrinology, 2016, vol. 32, supl. 6, p. 502-505.
240. CEDERHOLM, T. et al. *Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN consensus statement*. Clin Nutr, 2015, vol 34, p. 335–340.

241. DUGGAN, S.N. et al. *High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014, vol. 12, suppl. 2, p. 219 - 228.
242. SIKKENS, E.C. et al. *The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis*. Pancreatology. 2013, vol 13, p. 238–242.
243. DUGGAN, S.N. et al. *An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A case-matched study*. Am J Gastroenterol. 2015, vol. 110, p. 336–345.
244. TIGNOR, A.S., WU, B.U., WHITLOCK, T.L. et al. *High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol. 2010, vol. 105, p. 2680–2686.
245. JIANQING, L. et al. *Correlations among diabetic microvascular complications: A Systematic Review and Meta-analysis*. Scientific Reports. 2019, vol. 9, 3137.10.1038/s41598-019-40049-z.
246. THOMAS, R.L., DUNSTAN, F.D., LUZIO, S.D. et al. *Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service*. British Journal of Ophthalmology. 2015, vol. 99, p. 64-68.
247. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. American Diabetes Association. Diabetes Care, 2019, vol. 42, suppl.1, S61 LP-S70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>.
248. KANG, S.S., ROSENSON, R.S. *Analytic approaches for the treatment of hyperhomocysteinemia and its impact on vascular disease*. Cardiovasc Drugs Ther. 2018, vol. 32, suppl. 2, p. 233-240.
249. GIRISH, N. et al. *Chronic pancreatitis is associated with hyperhomocysteinemia and derangements in transsulfuration and transmethylation pathways*. Pancreas, 2010, vol. 39. e11-6. 10.1097/MPA.0b013e3181bc0f85.
250. FOTIOU, P. et al. *Vitamin status as a determinant of serum homocysteine concentration in type 2 diabetic retinopathy*. Diabetes Res, 2014, 807209, doi: .%F%F10.1155/2014/807209
251. RAPHAEL, K.L. ET al. *Pancreatic insufficiency secondary to tobacco exposure: a controlled cross-sectional evaluation*. Pancreas, 2017, vol. 46, suppl. 2, p. 237-243.
252. CHOUNG, R.S. et al. *Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population*. Am J Gastroenterol, 2012, vol. 107, p. 82–88.

253. BASHASHATI, M., MCCALLUM, R.W. *Is interstitial cells of cajal–opathy present in gastroparesis?* Journal of neurogastroenterology and motility, 2015, vol. 21, suppl. 4, p. 486–493. doi:10.5056/jnm15075.
254. FENG, Y et al. *Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis.* International journal of clinical and experimental medicine, 2015, vol. 8, suppl. 8, p. 12529–12538.
255. PRASANNA KUMAR, H.R., GOWDAPPA, H.B., HOSMANI, T., Urs, T. *Exocrine Dysfunction Correlates with Endocrinal impairment of pancreas in type 2 diabetes mellitus.* Indian J Endocrinol Metab, 2018, vol. 22, p. 121-125.
256. RATHMANN, W. et al. *Inverse association of HbA1c with faecal elastase 1 in people without diabetes.* Pancreatology, 2015, vol. 15, p. 620-625.
257. Madole, M.B. et al. *Evaluation of biochemical markers serum amylase and aerum aipase for the assessment of aancreatic axocrine aunction in aiabetes aellitus.* J Clin Diagn Res, 2016, vol. 10, suppl. 11, BC01-BC04.



“Aprob”

Directorul IMSP

Spitalul Clinic Republican

“Timofei Moșneaga”

Anatol Ciubotaru,

dr. hab. șt. med., prof. univ.



ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** utilizarea radioscopiei diigestive superioare cu masă baritată pentru evaluarea neuropatiei autonome diigestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
- 2. De cine a fost propusă:** Natalia Porcereanu, Eugen Tcaciuc.
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Gastroenterologie.
- 4. Anul implementării:** 2019.
- 5. Numărul investigațiilor:** 138 pacienți.
- 6. Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea radioscopiei diigestive superioare cu masă baritată permite diagnosticul neuropatiei autonome diigestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
- 7. Eficacitatea implementării:** Depistarea neuropatiei autonome diigestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1 prin radioscopia diigestivă superioară cu masă baritată contribuie la optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu diabet zaharat tip 1, rezultatul scontat fiind ameliorarea calității vieții și pronosticului.
- 8. Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală radioscopia diigestivă superioară cu masă baritată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu simptome specifice, cu diabet zaharat tip 1 de durată, dezechilibrat.

Șef secție gastroenterologie

IMSP Spitalul Clinic Republican

Raisa Tănase

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR
AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

17.07.2019 nr. 03-2001

la nr. _____ din _____

Act de implementare didactică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specializarea Gastroenterologie și Medicină internă și a medicilor la perfecționare din cadrul Disciplinei de gastroenterologie a rezultatelor tezei de doctor în științe medicale „Funcția exocrină a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1”.
2. **De cine a fost propusă:** Natalia Porcereanu, absolventă a doctoratului.
3. **Unde a fost implementată:** Disciplina de gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2019.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul precoce și tratamentul insuficienței exocrine a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1, pentru instruirea rezidenților la specializarea Gastroenterologie și Medicină internă și medicilor la perfecționare.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specializarea Gastroenterologie și Medicină internă și de educație continuă a medicilor interniști.



Prim - prorector,
Prorector pentru activitate didactică,
Olga Cernetchi
dr. hab. med., profesor universitar



“Aprob”

Directorul IMSP SCM “Sfânta Treime”
Oleg Crudu, dr. șt. med., conf. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** utilizarea radioscopiei diigestive superioare cu masă baritată pentru evaluarea neuropatiei autonome diigestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
2. **De cine a fost propusă:** Natalia Porcereanu, Eugen Tcaciuc.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP SCM “Sfânta Treime”, secția Endocrinologie.
4. **Anul implementării:** 2019.
5. **Numărul investigațiilor:** 138 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea radioscopiei diigestive superioare cu masă baritată permite diagnosticul neuropatiei autonome diigestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
7. **Eficacitatea implementării:** Depistarea neuropatiei autonome diigestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1 prin radioscopia diigestivă superioară cu masă baritată contribuie la optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu diabet zaharat tip 1, rezultatul scontat fiind ameliorarea calității vieții și pronosticului.
8. **Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală radioscopia diigestivă superioară cu masă baritată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu simptome specifice, cu diabet zaharat tip 1 de durată, dezechilibrat.

Șef secție endocrinologie
IMSP SCM “Sfânta Treime”

Natalia Porcereanu

“Aprob”



Directorul IMSP SCM

“Sfânta Treime”

Oleg Crudu,

dr. ştiinţ., conf. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** utilizarea radioscopiei digestive superioare cu masă baritată pentru evaluarea neuropatiei autonome digestive la pacienţii cu diabet zaharat tip 1.
- 2. De cine a fost propusă:** Natalia Porcereanu, Eugen Tcaciuc.
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP SCM “Sfânta Treime”, secţia Gastroenterologie.
- 4. Anul implementării:** 2019.
- 5. Numărul investigațiilor:** 138 pacienți.
- 6. Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea radioscopiei digestive superioare cu masă baritată permite diagnosticul neuropatiei autonome digestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
- 7. Eficacitatea implementării:** Depistarea neuropatiei autonome digestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1 prin radioscopia digestivă superioară cu masă baritată contribuie la optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu diabet zaharat tip 1, rezultatul scontat fiind ameliorarea calității vieții și pronosticului.
- 8. Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală radioscopia digestivă superioară cu masă baritată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu simptome specifice, cu diabet zaharat tip 1 de durată, dezechilibrat.

Şef secție Gastroenterologie
IMSP SCM “Sfânta Treime”

Margareta Surlari

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR
AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

17.07.2019 nr. 03-2002

la nr. _____ din _____

Act de implementare didactică

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specializarea Medicină internă și medicilor la perfecționare din cadrul disciplinei Sinteze clinice a rezultatelor tezei de doctor în științe medicale „Funcția exocrină a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1”.
2. **De cine a fost propusă:** Natalia Porcereanu, absolventă a doctoratului.
3. **Unde a fost implementată:** Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2019.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul precoce al insuficienței exocrine a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat tip 1, pentru instruirea rezidenților la specializarea Medicină internă și a medicilor la perfecționare.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specializarea Medicină internă și de educație continuă a medicilor interniști.



Prim - prorector,
Prorector pentru activitate didactică,
Olga Cernețchi
dr. hab. med., profesor universitar

**Al 15-lea Congres al Federației Române
de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice**

PREMIUL II

Sesiunea de postere din cadrul celui de-al 15-lea Congres al
Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice
organizat la Sibiu, în perioada 08-10 Noiembrie 2017.

Se acordă lui:

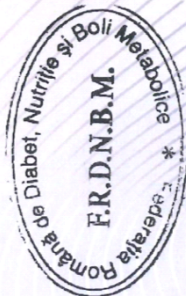
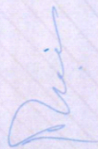
NATALIA PORCEREANU

Pentru lucrarea:

*Insuficiența pancreatică exocrină la
pacienții cu diabet zaharat tip 1*

Președinte FRDNBM

Conf. Dr. Ioan A. Vereșiu



“Aprob”

Directorul IMSP

Spitalul Clinic Republican

“Timofei Moșneaga”

Anatol Ciubotaru,

dr. hab. șt. med., prof. univ.



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** utilizarea radioscopiei diagestive superioare cu masă baritată pentru evaluarea neuropatiei autonome diagestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
2. **De cine a fost propusă:** Natalia Porcereanu, Eugen Tcaciuc.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Endocrinologie.
4. **Anul implementării:** 2019.
5. **Numărul investigațiilor:** 138 pacienți.
6. **Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea radioscopiei diagestive superioare cu masă baritată pentru diagnosticul neuropatiei autonome diagestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1.
7. **Eficacitatea implementării:** Depistarea neuropatiei autonome diagestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1 prin radioscopia diagestivă superioară cu masă baritată contribuie la optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu diabet zaharat tip 1, rezultatul scontat fiind ameliorarea calității vieții și pronosticului.
8. **Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală radioscopia diagestivă superioară cu masă baritată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu simptome specifice, cu diabet zaharat tip 1 de durată, dezechilibrat.

Șef secție endocrinologie

IMSP Spitalul Clinic Republican

Zinaida Alexa



nr. 12425
din 2019.11.07

COȘNEANU Elena, Departamentul Știință,
USMF "N. Testemițanu"
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, MD-2004,
Chișinău, Republica Moldova

HOTĂRÂRE

nr.9426 din 2019.11.06

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

- (21) Nr. depozit: s 2019 0080
- (22) Data depozit: 2019.07.16
- (54) Titlul: **Metodă de diagnostic al insuficienței exocrine pancreatice la pacienții cu dabet zaharat tip 1**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor, Direcția Brevete, Secția Examinare

HOTĂRĂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată conținând următoarele date:

- (13) Y
- (51) **Int.Cl:** *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/573 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (21) s 2019 0080
- (22) 2019.07.16
- (71) (73) UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
- (72) PORCERANU Natalia, MD; JUCOVSCI Constantin, MD; TCACIUC Eugeniu, MD
- (74) COȘNEANU Elena
- (54) **Metodă de diagnostic al insuficienței exocrine pancreatice la pacienții cu dabet zaharat tip 1**

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Porcereanu Natalia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Porcereanu Natalia

20.11.2019

CURICULUM VITAE

Informații personale

Nume / Prenume	Natalia Porcereanu
Adresă(e)	or. Chișinău, str. Acad. Ilie Untilă, 15
Telefon(oane)	(+373 22) 44 63 Mobi (+373 78) 00 00 11 02(serviciu) l:
Fax(uri)	
E-mail(uri)	nataliaporcereanu@yahoo.com
Naționalitate(-tăți)	Republica Moldova
Data nașterii	14.03.1982
Sex	Feminin

Experiența profesională

Perioada	2011 – prezent
Funcția sau postul ocupat	Medic endocrinolog categoria superioară, șef secție endocrinologie
Activități și responsabilități principale	Curarea pacienților în secția Endocrinologie Consultația pacienților endocrinologici
Numele și adresa angajatorului	IMSP SCM „Sfânta Treime” Str. Alecu Russo, 11

Educație și formare

Perioada	2013 – 2016
Calificarea / diploma obținută	Studii doctorale
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Disciplina Medicina Internă
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF „Nicolae Tetseștițanu”, Clinica Medicală Nr 1, disciplina Sinteze Clinice, Departamentul Medicină Internă
Perioada	2009 – 2012
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de medic endocrinolog
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Endocrinologie
Perioada	2006 – 2009
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de medic internist
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiologie • Reumatologie • Gastroenterologie • Nefrologie

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Medicină Internă Nr 4
Perioada	1999 – 2006
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de medic
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală

**Alte
formări/instruiri**

18-20 aprilie 2013

Curs postuniversitar organizat de EASD, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului. Lvov, Ucraina.

iunie 2014

The east European Network of Excellence for Research and Development în Chronic Diseases. Chisinău.

iulie 2014

Progrese in explorarea imagistică tiroidiană si paratiroidiană. Cluj-Napoca, România.

20-25 mai 2015

Al 41 Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Sibiu, România.

25-27 iunie 2015

Al XXII Congres național de Endocrinologie cu participare internațională.

5-7 noiembrie 2015

Congresul Național al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Timișoara, România.

20-24 septembrie 2015

Școala de toamnă Moldo-Japoneză în domeniul Nanotehnologiilor și Ingineriei Biomedicale, Chișinău.

Octombrie 2015

International AACE Chapter, București, România

19-21 octombrie 2016

Al 42-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Cluj-Napoca, România.

20-22 aprilie 2017

20th ESE Postgraduate Training Course on Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Moscow, Russian federation.

23- 26 mai 2018

Al 44-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Cluj-Napoca, România.

6-7 octombrie 2018

Українська Асоціація фахівців з ультразвукової діагностики.
Diagnosticul ecografic al patologiilor glandei tiroide. Kiev, Ucraina.

19 – 22 iunie 2019

Al XXVII-lea Congres National de Endocrinologie. București, România.

4-5 octombrie 2019

Al doilea Congres Național al Societății de Endocrinologie, cu participare internațională. Chișinău, Moldova.

**Aptitudini și
competențe
personale**

Limba(i) maternă(e)	Română																									
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)	rusa, engleza, franceza																									
Autoevaluare																										
<i>Nivel european (*)</i>																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Înțelegere</th> <th colspan="2">Vorbire</th> <th>Scriere</th> </tr> <tr> <th>Ascultare</th> <th>Citare</th> <th>Participare la conversație</th> <th>Discurs oral</th> <th>Exprimare scrisă</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rusa</td> <td>C2</td> <td>C2</td> <td>C2</td> <td>C2</td> </tr> <tr> <td>Engleza</td> <td>C1</td> <td>C1</td> <td>C1</td> <td>B2</td> </tr> <tr> <td>Franceza</td> <td>C1</td> <td>C1</td> <td>C1</td> <td>B2</td> </tr> </tbody> </table>	Înțelegere		Vorbire		Scriere	Ascultare	Citare	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă	Rusa	C2	C2	C2	C2	Engleza	C1	C1	C1	B2	Franceza	C1	C1	C1	B2
Înțelegere		Vorbire		Scriere																						
Ascultare	Citare	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă																						
Rusa	C2	C2	C2	C2																						
Engleza	C1	C1	C1	B2																						
Franceza	C1	C1	C1	B2																						
	<i>(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine</i>																									
Competențe și abilități sociale	<ul style="list-style-type: none"> • Performanță • Responsabilitate • Luru în echipă • Planificare • Coordonare • Punctualitate 																									
Competențe și aptitudini organizatorice	<ul style="list-style-type: none"> • Educația terapeutică a pacienților. Traning pentru educatorii în diabet zaharat, 18-19 iulie, Kiev, Ucraina 																									
Competențe și aptitudini PC	Bună cunoaștere a Microsoft Office applications: Word, Excel, Power Point.																									
Informații suplimentare	<u>Persoane de referință:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Eugen Teaciuc, dr. hab. șt. med, prof. univ, eugentcaciuc@yahoo.com 																									

Informații suplimentare:

Membru al Societății Endocrinologilor din Republica Moldova
Membru al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice din România

Membru al Societății Europene de Endocrinologie (ESE)

Publicații (prim autor):

1. INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ – COMPLICAȚIE FRECVENTĂ A DIABETULUI ZAHARAT (SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ 2(66)/2016)
2. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI EXOCRINE PANCREATICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT (SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ 4(61)/2015).
3. HOMOCISTEINA LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 ȘI INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ EXOCRINĂ (BULETINUL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI 2(54)/2017)
4. FUNCȚIA EXOCRINA A PANCREASULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT. „Arta Medica”, nr2(53), 2014, p.92-96, Ediție specială.
5. INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1. Poster Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu, 2017.
6. AFECTAREA MOTILITĂȚII GASTRICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1. JGLD 2018
7. SIMPTOME DIGESTIVE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1. JGLD 2018.
8. SIMPTOME DIGESTIVE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 ȘI INSUFICIENȚĂ A FUNCȚIEI PANCREATICE EXOCRINE. SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ. 1-2 (75-76)/2018).
9. ASPECTE ALE FUNCȚIEI EXOCRINE A PANCREASULUI ȘI ALE STATUSULUI NUTRIȚIONAL LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 . Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. 2018. Brasov.

Comunicări:

1. Congresul cu participare internațională al Societății Endocrinologilor din Republica Moldova. 09-11 octombrie 2014, Chișinău, Republica Moldova: AFECTAREA SISTEMULUI DIGESTIV LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT.
2. Comunicare la Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice și sudenților, cu ocazia Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016. „FUNCȚIA EXOCRINĂ A PANCREASULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”.
3. Societatea Endocrinologilor din Moldova, Chișinău, decembrie 2018: PANCREASUL EXOCRIN ȘI DIABETUL ZAHARAT.
4. Școala de vară de gastroenterologie, Chișinău, 2018., AFECTAREA PANCREASULUI ÎN DIABETUL ZAHARAT”.
5. Al doilea Congres Național al Societății de Endocrinologie, cu participare internațională. Chișinău, Moldova., „NEUROPATIA DIABETICĂ AUTONOMĂ DIGESTIVĂ LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”.

Cărți/capitole de cărți:

„Medicină internă. Breviar modulul nefrologie”. Victor Botnaru, Elena Bivol, Dumitru Chesov, **Natalia Porcereanu**

