

**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**

**PORCERANU NATALIA**

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

**321.01- BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU, 2019**

Teza a fost elaborată la Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Conducător științific:**

Tcaciuc Eugen, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Referenți oficiali:**

**Dumitrașcu Dan Lucian**, doctor în științe medicale, profesor universitar (România)

**Vudu Lorina**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Componența consiliului științific specializat:**

**Țibîrnă Ion, președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Tofan-Scutaru Liudmila, secretar**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Curocichin Ghenadie**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**David Lilia**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

**Gudumac Valentin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Alexa Zinaida**, doctor în științe medicale

Susținerea va avea loc la 23 decembrie 2019, ora 14<sup>00</sup>, în ședința Consiliului științific specializat D 321.01-119 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr.165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md, www.anacip.md).

Rezumatul tezei a fost expediat la 22 noiembrie 2019.

**Secretar științific al Consiliului științific specializat:**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Tofan-Scutaru Liudmila**

**Conducător științific:**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Tcaciuc Eugen**

**Autor:**

**Porcereanu Natalia**

# Cuprins

<b>Reperle conceptuale ale cercetării .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Reflectarea datelor din literatură cu privire la interrelația pancreas exocrin-pancreas endocrin și importanța clinică .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Material și metode de cercetare .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Caracteristicile clinice și paraclinice de ordin general și ale sistemului digestiv la pacienții cu diabet zaharat tip 1.....</b>	<b>11</b>
3.1. Particularități ale simptomelor digestive și de ordin general la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină .....	11
3.2. Particularități paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină.....	13
3.2.1. <i>Evaluarea motilității tractului digestiv.</i> .....	13
3.2.2. <i>Evaluarea particularităților morfologice ecografice ale organelor digestive și evaluarea peptidului C la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină.</i> .....	15
3.2.3. <i>Examenul microscopic al materiilor fecale</i> .....	16
3.2.4. <i>Evaluarea parametrilor biochimici și nutriționali.</i> .....	16
3.2.5. <i>Evaluarea simptomelor digestive în raport cu prezența anticorpilor anti Helicobacter pylori IgG.</i> .....	18
3.3. Sinteza rezultatelor obținute - caracteristicile clinice și paraclinice de ordin general, și ale sistemului digestiv la pacienții cu diabet zaharat tip 1 .....	19
<b>4. Caracteristicile diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată.....</b>	<b>20</b>
4.1. Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată .....	22
4.2. Particularități ale compensării glicemice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină asociată.....	22
4.3. Sinteza rezultatelor obținute - caracteristicile diabetului zaharat tip 1 la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină asociată .....	24
<b>Concluzii generale .....</b>	<b>26</b>
<b>Recomandări practice.....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>28</b>
<b>Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei .....</b>	<b>30</b>
1. Articole în reviste științifice .....	30
2. Teze în culegeri științifice.....	30
<b>Adnotare .....</b>	<b>32</b>
<b>Резюме .....</b>	<b>33</b>
<b>Summary .....</b>	<b>34</b>

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța subiectului cercetat.** Diabetul zaharat (DZ) tip 1 este o patologie cronică autoimună care afectează copiii și persoanele tinere. Impactul negativ al DZ tip 1 asupra pronosticului și calității vieții, precum și costurilor ridicate pe care le implică transformă această maladie într-o problemă majoră de sănătate [1, 2]. Vârsta de debut a DZ tip 1 scade progresiv, iar tendința incidenței, în ultimele două decenii a fost și este de creștere [3, 4]. Speranța la viață este redusă la persoanele cu DZ tip 1 comparativ cu populația generală [5, 6]. Ameliorarea standardelor medicale, optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu DZ tip 1 din ultimele decenii a majorat speranța la viață în comparație cu anii precedenți.

Complicațiile microvasculare (retinopatia diabetică, nefropatia diabetica) au o prevalență mai mare la pacienții cu DZ tip 1 comparativ cu DZ tip 2 și au fost ținta mai multor cercetări și trialuri clinice, existând ghiduri internaționale și recomandări în vederea conduitei terapeutice optime. Mai puțin elucidat este aspectul legat de insuficiența pancreatică exocrină (IPE), o condiție patologică frecvent întâlnită la pacienții cu DZ tip 1, deseori subdiagnosticată și netratată. Este demonstrată o prevalență semnificativă a IPE la persoanele cu DZ tip 1, conform mai multor autori aceasta reprezintă 40%-73% [7]. IPE, prin consecințele sale metabolice și nutriționale, reprezintă unul dintre factorii care înrăutățește pronosticul pacienților cu DZ tip 1.

DZ tip 1 poate întruni mai multe mecanisme fiziopatologice care condiționează apariția IPE: reducerea producției enzimelor pancreatice, cauzată de lipsa țesutului funcțional (ca rezultat al reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină); ischemia pancreasului și fibroza (rezultat al microangiopatiei), care cauzează atrofia pancreasului exocrin; micșorarea stimulării neurohormonale endogene și 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 de contaminare bacteriană a intestinului(SCBI); afectarea autoimună a pancreasului exocrin [8].

IPE este considerată activitatea insuficientă a enzimelor pancreatice în procesul de digestie a alimentelor, cauzată de producția redusă a fermenților pancreatici, inactivarea fermenților sau degradarea prematură a enzimelor pancreatice în lumenul intestinal. Drept consecință se poate dezvolta maldigestia, o balanță energetică negativă și malnutriția [16].

Simptomele digestive se întâlnesc frecvent la persoanele cu DZ, conform datelor din literatură, până la 50-70% dintre pacienții cu DZ prezentând acuze de acest fel [9, 10]. IPE afectează calitatea vieții pacienților prin manifestările simptomelor gastrointestinale și influențează negativ pronosticul pe termen lung al persoanelor cu DZ tip 1 [11].

Progresarea stărilor de subnutriție este provocată de maldigestie și malabsorbție, care pot surveni ca rezultat al unei IPE netratate [12]. IPE are ca și consecință sindromul insuficienței nutrienților, o multitudine de modificări trofice ca rezultat al insuficienței

proteice și de vitamine, dereglări ale metabolismului lipidic, carbohidraților, mineralelor, cu importante consecințe fiziopatologice [13, 14]. De rând cu factori cunoscuți ai riscului cardiovascular ca și tabagismul și hipertensiunea arterială, IPE este considerat un factor de risc independent care se asociază cu majorarea frecvenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu IPE [15].

Testul indirect recomandat de ghidurile internaționale pentru evaluarea funcției exocrine a pancreasului este aprecierea elastazei pancreatice umane în materii fecale (EPF-1), 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 nu este necesară întreruperea medicației [5].

Datele din literatură nu elucidează pe deplin factorii de risc pentru apariția IPE, mai multe surse prezentând date contradictorii în această privință. Sunt controversate rezultatele cercetărilor cu privire la asocierea IPE cu durata mare a DZ, debutul precoce al DZ tip 1 sau dependența de gender [17, 18]. Sunt destul de incerte concluziile cu privire la eficiența controlului glicemic, relația IPE cu hemoglobina glicată (HbA1c) [18].

Problema depistării IPE la pacienții cu DZ tip 1 rămâne insuficient reflectată, recomandările ce vizează managementul persoanelor cu DZ tip 1 și IPE fiind incomplete. Elucidarea aspectelor etiopatogenice ale IPE și ale factorilor de risc asociați acestei dereglări la pacienții cu DZ tip 1 ar permite optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu DZ tip 1 și IPE asociată, contribuind la îmbunătățirea calității vieții și ameliorarea pronosticului pacienților cu DZ tip 1 [19].

**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 exocrină.
3. Evaluarea complicațiilor microvasculare diabetice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 în funcție de severitatea insuficienței pancreatice exocrine.
4. Determinarea corelației între severitatea insuficienței pancreatice exocrine și durata diabetului zaharat, gradul compensării glicemice, intensitatea controlului glicemic, statutul nutrițional și complicațiile microvasculare diabetice.
5. Elaborarea recomandărilor în vederea depistării precoce a insuficienței pancreatice exocrine și a optimizării conduitei terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

**Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute.** Cercetarea a adus date noi cu privire la relevanța clinică a insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1. A fost demonstrată legătura insuficienței pancreatice exocrine

cu complicațiile microvasculare diabetice și cu gradul de compensare glicemică a diabetului zaharat tip 1.

**Problema științifică soluționată.** Rezultatele cercetării au confirmat existența unei prevalențe semnificative a IPE la pacienții cu DZ tip 1. Au fost elucidate particularitățile clinice, ale profilului biochimic și caracteristicile statutului nutrițional la pacienții cu DZ tip 1 și semne de IPE. A fost cercetat rolul IPE în apariția simptomelor digestive la persoanele cu DZ tip 1. Studiul a permis evidențierea factorilor favorizanți apariției IPE la pacienții cu DZ tip 1.

**Importanța teoretică a lucrării.** Rezultatele cercetării au contribuit la fundamentarea cunoștințelor legate de particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu DZ tip 1 și semne de IPE. A fost evidențiată tangența IPE cu complicațiile microvasculare diabetice, în special cu neuropatia autonomă digestivă. Impactul insuficienței pancreatice exocrine asupra calității vieții, statutului nutrițional și pronosticului pacienților impune efectuarea unui diagnostic oportun al insuficienței pancreatice exocrine și o abordare terapeutică optimă.

**Metodologia cercetării științifice.** A fost elaborat un studiu transversal, care s-a desfășurat pe parcursul anilor 2014-2016 și a inclus 138 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 prezenței sau lipsei semnelor de IPE ( $EPF-I \leq 200 \mu\text{g/g}$  și  $EPF-I > 200 \mu\text{g/g}$ ). Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic. Au fost elaborate chestionare standardizate care au inclus date anamnestice și date antropometrice. Au fost codificate și introduse în formulare speciale rezultatele examinărilor clinice și paraclinice efectuate, care ulterior au fost analizate statistic. Pentru analiza statistică s-au folosit tabelele de contingență în baza cărora au fost estimate diferențele între grupuri, folosind testul  $\chi^2$  Pearson. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică ( $M$ )  $\pm$  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 valoarea  $p < 0,05$  și intervalul lor de încredere 95%, iar valoarea  $p$  cuprinsă între 0,05 și 0,1 a fost considerată tendință statistică. 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 grupa subiecții în grupurile cu valori normale sau anormale.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele cercetării au contribuit la evidențierea particularităților clinice și paraclinice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 la care se atestă semne de insuficiență pancreatică exocrină, ceea ce a condus la depistarea factorilor asociați cu dezvoltarea insuficienței pancreatice exocrine. Acest fapt permite evidențierea categoriilor de pacienți cu diabet zaharat tip 1 care prezintă un risc înalt pentru a dezvolta insuficiență pancreatică exocrină și elaborarea unor strategii atât pentru profilaxia, cât și pentru depistarea precoce a insuficienței pancreatice exocrine,

ceea ce ar optimiza 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” și secției Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

#### **Aprobarea rezultatelor cercetării**

- Congresul Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, ediția a 44-a. Brașov, România, 2018.
- Al 15-lea Congres Național al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Sibiu, România, 2017.
- Școala de Vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, Vadul lui Vodă, 2018.
- Primul Congres Național al Endocrinologilor cu participare internațională, Chișinău, Moldova, 2014.
- Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din Moldova, Chișinău, 2017.
- Conferințele Științifice în cadrul Zilelelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2017;
- Al XXXVIII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova, România, 2018.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere publică la ședința comună a Disciplinelor de sinteze clinice și gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă a IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 22 aprilie 2019.

**Publicații la tema tezei.** La subiectul tezei au fost publicate lucrări științifice în număr de 10, dintre care 4 articole în revistele științifice categoria B și 2 articole în reviste științifice categoria C, inclusiv 2 publicații fără coautori; 4 publicații științifice în materialele congreselor științifice peste hotare.

**Volumul și structura tezei.** Conținutul tezei este expus pe 153 pagini de text electronic (130 pagini de text de bază) și include: rezumatele în limba română, limba rusă și limba 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. Lista bibliografică numără 257 surse științifice. Lucrarea este ilustrată cu 28 tabele, 13 figuri, anexe.

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

## **1. REFLECTAREA DATELOR DIN LITERATURĂ CU PRIVIRE LA INTERRELAȚIA PANCREAS EXOCRIN-PANCREAS ENDOCRIN ȘI IMPORTANȚA CLINICĂ**

Examinarea literaturii de specialitate în domeniul endocrinologiei și gastroenterologiei a permis evidențierea interacțiunilor porțiunii exocrine și endocrine a pancreasului,

tangențelor DZ tip 1 cu insuficiența pancreatică exocrină. DZ tip 1 este o patologie cronică care afectează copiii și populația tânără, cu importante complicații invalidizante și reducerea speranței la viață.

DZ poate întruni mai multe mecanisme fiziopatologice care condiționează apariția IPE. Conform cercetărilor actuale, prevalența IPE la pacienții cu DZ tip 1 variază între 40% și 73% [2]. Mai multe surse menționează IPE drept factor care afectează calitatea vieții pacienților prin manifestarea simptomelor gastrointestinale și influențează negativ pronosticul persoanelor cu DZ tip 1 din cauza progresării stărilor de subnutriție drept consecință a maldigestiei.

Literatura actuală nu elucidează pe deplin factorii de risc pentru apariția IPE, mai multe surse prezentând date contradictorii în această privință. Problema depistării IPE la pacienții cu DZ tip 1 rămâne insuficient reflectată, recomandările cu privire la managementul terapeutic al persoanelor cu DZ TIP 1 și IPE fiind incomplete.

## **2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE**

Pentru realizarea obiectivelor propuse a fost efectuat un studiu transversal în cadrul Secției endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Pe parcursul anilor 2014-2016 a fost inclus în studiu un număr de 138 de pacienți cu DZ tip1 care au corespuns criteriilor de includere în cercetare 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). A fost calculat volumul eșantionului prin aplicarea formulei specifice, rezultatul obținut fiind 65 de pacienți.

Pacienții au fost selectați conform unor criterii de includere și excludere. Criterii de includere în cercetare: vârsta mai mare de 18 ani; femei și bărbați cu DZ tip 1 (diagnosticat conform criteriilor ADA 2014); durata DZ peste 3 ani. Criterii de excludere: stare somatică gravă; patologie primară a sistemului digestiv; abuz de alcool; tabagism; sarcină.

În baza valorilor EPF-1 care au permis confirmarea existenței unei disfuncții a pancreasului exocrin au fost create două loturi de cercetare. Lotul de cercetare (L1) a fost constituit din 67 pacienți (40 bărbați și 27 femei) cu DZ tip1 și semne de IPE. Aceste persoane au avut valoarea EPF-1 $\leq$ 200  $\mu$ g/g, un semn de reducere a funcției exocrine a pancreasului. Pacienții cu valoarea EPF-1 peste 200  $\mu$ g/g, fără semne de IPE, au fost 71 la număr (45 bărbați și 26 femei) și au constituit lotul de comparație (L2). Pacienții incluși în studiu au fost cercetați clinic și paraclinic.

### ***Examinare clinică:***

- simptomele;
- datele anamnestice;



- indicii antropometrici (tală, masa corporală, circumferința abdomenului, IMC).

### ***Examinare paraclinică:***

- EPF-1;
- examenul microscopic al materiilor fecale (proba de digestie);
- examinarea microbiotei intestinale;

*Evaluarea parametrilor biochimici:* alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gama-glutamyltransferaza (GGTP), bilirubina, protrombina, fibrinogen, albumina plasmatică, proteina plasmatică; Substanțele minerale: magneziu (Mg), calciu (Ca), fier (Fe) (cantitatea totală în ser); Feritina, transferina; Saturația transferinei (TfS) a fost calculată prin formula:  $TfS (\%) = \text{Sideremia } (\mu\text{mol/l}) \div \text{Transferina (g/l)} \times 3,98$ . Amilaza plasmatică, lipaza plasmatică; Anticorpi anti Helicobacter pylori IgG; proteina C reactivă (PCR); TSH; ureea, creatinina; acid uric; Colesterol total, HDL-colesterol; trigliceride; LDL-colesterol a fost estimat utilizând formula Friedewald:  $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - 0,2 \times \text{trigliceride}$ . Hemoleucograma cu evaluarea hemoglobinei (Hb), formulei leucocitare, VSH; hemoglobina glicată (HbA1c), glicemia, peptidul C.

### *Investigații imagistice:*

- Ecografia organelor abdominale;
- Radioscopia digestivă cu masă baritată.

### *Evaluarea complicațiilor microvasculare diabetice:*

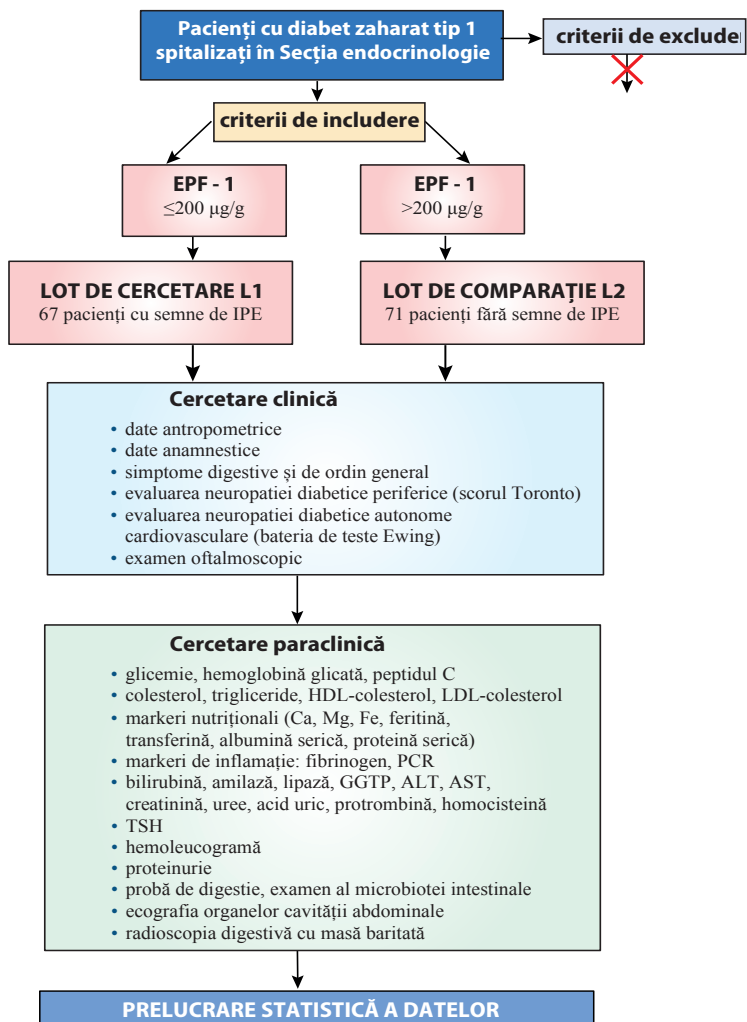
- Diagnosticul neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare (bateria de teste a lui Ewing);
- Evaluarea neuropatiei diabetice periferice (scorul Toronto);
- Diagnosticul retinopatiei diabetice (examenul oftalmoscopic);
- Evaluarea nefropatiei diabetice (microalbuminuria, RFG).

### ***Metode de prelucrare statistică a rezultatelor***

Au fost codificate și introduse în formularul special rezultatele examinărilor clinice și paraclinice efectuate, care ulterior au fost analizate statistic. Pentru analiza statistică s-au folosit tabelele de contingență în baza cărora au fost estimate diferențele între grupuri, folosind testul  $\chi^2$  Pearson. Variabilele continue au fost exprimate prin media aritmetică (M)  $\pm$  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 valoarea  $p < 0,05$  și intervalul lor de încredere 95%. Datele primare au fost prelucrate în programul SPSS (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 grupa subiecții în grupurile cu valori normale sau anormale. În calitate de criteriu de

semnificație statistică a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ , iar valoarea  $0,05-0,1$  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.

Design-ul cercetării a fost reprezentat în Figura 2.1.



**Fig. 2.1. Design-ul cercetării**

### 3. CARACTERITICILE CLINICE ȘI PARACLINICE DE ORDIN GENERAL ȘI 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

În baza rezultatelor valorilor EPF-1, care au permis identificarea existenței disfuncției exocrine pancreatice, au fost create lotul de cercetare (L1) și lotul de comparație (L2). Valoarea EPF-1  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$  a fost depistată la 48,5% din numărul total de pacienți incluși în studiu. Prevalența semnelor de IPE severă (EPF-1  $\leq 100$   $\mu\text{g/g}$ ) a constituit 31% la pacienții cu DZ tip 1 cercetați. Durata medie a DZ a fost mai mare la pacienții din L1 ( $17,8 \pm 1,25$  ani vs.  $9,8 \pm 0,7$  ani;  $p < 0,001$ ). A fost depistată o corelație negativă slabă între valoarea EPF-1 și durata DZ ( $r = -0,391$ ;  $p < 0,01$ ). Vârsta medie a persoanelor incluse în cercetare a constituit  $34,19 \pm 0,83$  ani. Vârsta mai mică au avut pacienții fără semne de IPE comparativ cu persoanele din L1 ( $31,1 \pm 0,90$  ani vs.  $37,5 \pm 1,31$  ani;  $p > 0,05$ ). Vârsta medie la debutul DZ a constituit  $20,5 \pm 0,75$  ani, fără diferențe statistice semnificative între loturile studiate ( $19,6 \pm 1,08$  ani vs.  $21,3 \pm 1,01$  ani;  $p > 0,05$ ).

Nu au fost găsite diferențe statistice semnificative ale valorilor EPF-1 în funcție de gender ( $p > 0,05$ ), lipsind o diferență a prevalenței IPE la femei și bărbați (Tabelul 3.1).

**Tabelul 3.1. Caracteristicile generale ale loturilor de cercetare**

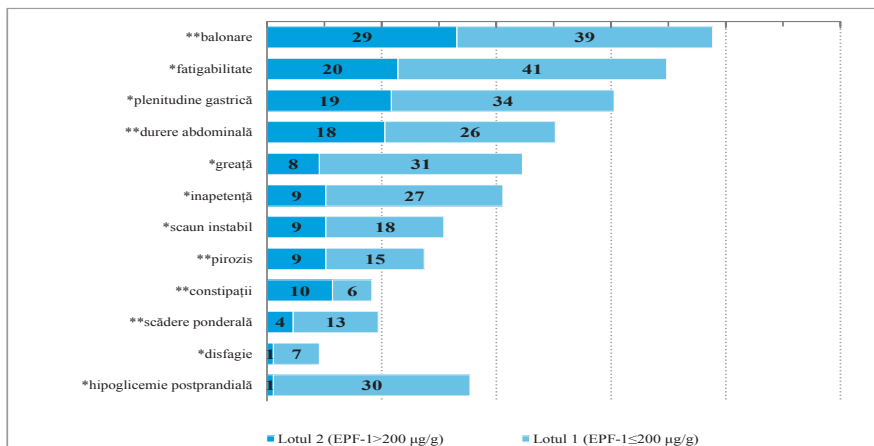
Parametrul	Lotul 1 EPF-1 $\leq 200$ $\mu\text{g/g}$	Lotul 2 EPF-1 $> 200$ $\mu\text{g/g}$	Valoarea p	$\chi^2$
Vârsta la debutul DZ (ani)	$19,5 \pm 0,91$	$21,3 \pm 0,67$	$> 0,05$	-
Durata DZ (ani)	$17,84 \pm 1,252$	$9,80 \pm 0,699$	$< 0,001$	-
Vârsta la momentul cercetării (ani)	$37,47 \pm 1,316$	$31,08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

*Cercetarea datelor antropometrice (talie, greutate, CA, IMC).* A fost observată tendința de reducere a masei corporale la pacienții cu semne de IPE ( $65,7 \pm 1,45$  kg vs.  $69,83 \pm 1,52$  kg;  $p > 0,05$ ) și o tendință de reducere a IMC la pacienții cu IPE ( $p > 0,05$ ). Nu au fost depistate diferențe statistice semnificative ale valorilor CA în loturile de cercetare ( $79,82 \pm 1,066$  cm vs.  $79,82 \pm 1,109$  cm;  $p > 0,05$ ). Evaluarea EPF-1 în funcție de IMC a permis evidențierea tendinței de reducere a valorilor EPF-1 la pacienții cu IMC mai mic ( $p > 0,05$ ). Valoarea IMC sub  $18,5$   $\text{kg/m}^2$  au avut 8 persoane, 5 dintre care aveau valoarea EPF-1  $< 200$   $\mu\text{g/g}$ . Dintre persoanele normoponderale, valoarea EPF-1  $> 200$   $\mu\text{g/g}$  au avut 51 pacienți, iar 34 de persoane

au avut EPF-1  $\leq 100$   $\mu\text{g/g}$ . Alți 34 pacienți normoponderali au avut valoarea EPF-1 ușor redusă: 101-200  $\mu\text{g/g}$ . Pacienții cu surplus ponderal (IMC  $\geq 25$   $\text{kg/m}^2$ ) au fost în număr de 28, iar 3 dintre aceștia au avut IMC  $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$ , ceea ce corespunde obezității.

*Evaluarea simptomatologiei pacienților.* Cel mai frecvent raportate simptome digestive au fost: balonare abdominală, senzație de plenitudine gastrică, durere abdominală, greață și inapetență. Balonarea abdominală a fost simptomul cel mai comun la pacienții cercetați, fără diferențe semnificative între L1 și L2 (39 pacienți, 58,2% vs. 29 pacienți, 40,8%;  $p > 0,05$ ). Senzație de plenitudine gastrică au raportat preponderent pacienții din L1 (50,7% vs. 26,8%;  $p < 0,01$ ). Un alt simptom digestiv frecvent întâlnit a fost greața, menționat de 31 pacienți (46,3%) din L1 și 8 persoane (11,3%) din L2 ( $p < 0,001$ ). Inapetență a fost menționată de 27 pacienți din L1 și 9 pacienți din L2 (42,2% vs. 12,7%;  $p < 0,001$ ). Disfagie au menționat 7 persoane (10,4%) din lotul de cercetare. O singură persoană din L2 a raportat disfagie, ceea ce constituie 1,4% ( $p < 0,05$ ). Prezența pirozizului nu a fost dependentă de funcția exocrină pancreatică ( $p > 0,05$ ). În L1 apariția periodică a eructației a fost raportată de 16 pacienți (23,9%), iar în L2 doar 4 pacienți au relatat despre eructații, ceea ce reprezintă 5,6% ( $p < 0,01$ ). Scaun neregulat au avut 27 pacienți (19,6%), majoritatea acestora având și semne de IPE (18 pacienți, 26,9% din L1). Din L2 doar 9 pacienți (12,7%) au menționat prezența unui scaun neregulat, variabil ( $p < 0,05$ ).

În lotul cu semne de IPE a fost constatată o predominare a simptomelor caracteristice neuropatiei diabetice autonome digestive (pirozis, eructații, disfagie, senzație de plenitudine gastrică) și hipoglicemiilor postprandiale (Figura 3.1)



**Fig. 3.1. Simptomele digestive și de ordin general în loturile de cercetare**

Notă: \* -  $p < 0,05$  (Lotul 1 vs. Lotul 2); \*\* -  $p > 0,05$  (Lotul 1 vs. Lotul 2).

Astenia și reducerea toleranței la efort fizic a fost cel mai frecvent simptom general depistat la pacienții cu semne de IPE, existând o prevalență mai mare în L1 (61,2% vs. 28,1%;  $p < 0,01$ ). Palpitații cardiace au remarcat 25 persoane (37,3%) din L1 și doar 5 persoane (7,0%) din L2 ( $p < 0,001$ ). Un alt simptom general frecvent întâlnit a fost vertijul, care a fost raportat mai frecvent de pacienții din L1 (29 pacienți, 43,3% vs. 6 pacienți, 8,5%;  $p < 0,001$ ).

Episoade de hipoglicemii postprandiale au raportat preponderent pacienții din L1 ( $p < 0,001$ ). Au fost 21 persoane în L1 (31,%) care au menționat hipoglicemie postprandială de 1-2 ori/lună, iar 8 persoane (11,9%) au menționat înregistrarea hipoglicemiilor postprandiale săptămânal.

Simptomele respective însoțesc deseori încetinirea evacuării gastrice și dereglarea de motilitate esofagiană, cauzate de neuropatia diabetică autonomă. Acest fapt sugerează mecanisme comune etiopatogenetice ale neuropatiei autonome digestive și ale IPE, cât și rolul neuropatiei diabetice autonome în dezvoltarea IPE, atât prin dereglarea reflexelor enteropancreatice, cât și prin afectarea fazei gastrice a secreției pancreatice enzimatice.

Pacienții au fost interogați cu privire la simptomele neuropatiei diabetice periferice (perestezii, disestezii, alodinie, durere de tip neuropat). Prezența simptomelor specifice neuropatiei diabetice în membrele inferioare au menționat 83 de pacienți (60,1%), majoritatea aparținând lotului de cercetare (54 pacienți vs. 29 pacienți;  $p < 0,001$ ). Conform rezultatelor reflectate în Tabelul 3.2, intensitatea fenomenelor parestezice a fost mai pronunțată la pacienții cu semne de IPE ( $p < 0,05\%$ ).

**Tabelul 3.2. Intensitatea paresteziilor în membrele inferioare**

	Lotul 1 EPF-1 ≤ 200 μg/g		Lotul 2 EPF-1 > 200 μg/g		χ <sup>2</sup>	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		

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

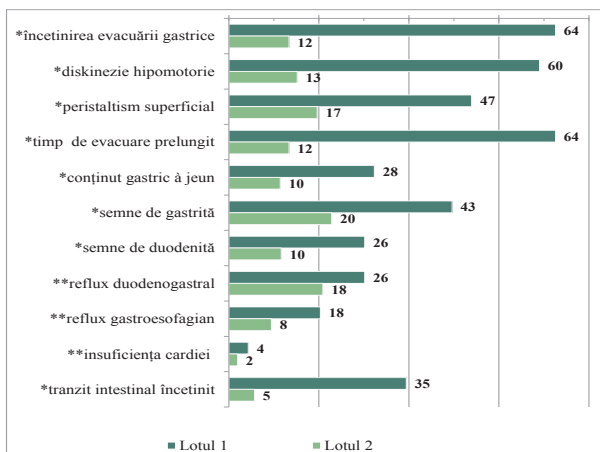
#### **3.2.1. Evaluarea motilității tractului digestiv.**

Funcția autonomă a sistemului digestiv a fost cercetată indirect, prin evaluarea motricității gastrice a funcției sfincterului esofagian. Efectuarea ecografiei organelor abdominale la pacienții incluși în cercetare a permis evidențierea conținutului gastric pe nemâncate după o perioadă de minim 8 ore de repaus alimentar.

Semne de încetinire a evacuării gastrice și conținut gastric a jeun a fost depistat predominant în L1 (14 pacienți; 22,2% vs. 6 pacienți; 8,7%), diferența fiind statistic

semnificativă ( $p < 0,05$ ). A existat o prevalență considerabilă a semnelor de stază gastrică depistate ecografic la pacienții din subplotul cu semne de IPE severă comparativ cu subplotul cu EPF-1 moderat redusă (27,5% vs. 13,0%;  $p < 0,05$ ).

În Figura 3.2 au fost reprezentate caracteristicile evacuării gastrice depistate la radioscopia digestivă cu masă baritată în loturile cercetate, fiind remarcată încetinirea a evacuării gastrice la pacienții din L1 comparativ cu L2.



**Fig. 3.2. Disfuncțiile sistemului digestiv depistate la radioscopia cu masă baritată**

Notă: \* -  $p < 0,05$  (Lotul 1 vs. Lotul 2); \*\* -  $p > 0,05$  (Lotul 1 vs. Lotul 2).

Conținut gastric pe nemâncate a fost depistat preponderent la pacienții din lotul de cercetare (28,3% vs. 10%;  $p < 0,05$ ). Prevalența a fost semnificativ mai mare ( $p < 0,01$ ) în subplotul cu semne de IPE severă (13 pacienți; 36,1%) comparativ cu subplotul cu semne de IPE moderată și ușoară (2 pacienți; 11,8%). Timpul prelungit al evacuării gastrice s-a observat la 40 persoane (35,7%). A fost obținută o diferență semnificativă a prevalenței gastrostazei în lotul de cercetare (63,5% vs. 11,7%;  $p < 0,001$ ). În subplotul cu semne de IPE severă a fost remarcată încetinirea evacuării gastrice la 25 de persoane (69,4%), iar în subplotul cu semne de IPE moderată și ușoară încetinirea evacuării gastrice a fost depistată la 8 persoane (50,0%). Încetinirea tranzitului pe intestinul subțire a fost observată mai frecvent la pacienții din lotul cu IPE (34,5% vs. 5%;  $p < 0,001$ ). În subplotul cu IPE severă încetinirea tranzitului pe intestinul subțire a fost depistată mai frecvent comparativ cu subplotul cu IPE moderată și ușoară (41,7% vs. 18,8%,  $p < 0,001$ ).

Atât ecografia, cât și radioscopia digestivă superioară cu masă baritată au demonstrat încetinirea evacuării gastrice la pacienții cu IPE, aceasta sugerând mecanisme patogenetice comune ale acestor dereglări, neuropatia autonomă fiind una dintre acestea.

### 3.2.2. Evaluarea particularităților morfologice ecografice ale organelor digestive și evaluarea peptidului C la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină.

Examenul ecografic al pancreasului a permis evidențierea tendinței de reducere a părților pancreasului în lotul cu semne de IPE (Tabelul 3.3).

**Tabelul 3.3. 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-1 100-200 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
Peptidul 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 L 2;

p \*\*\* - diferența statistică între sublotul 2 și L2.

În lotul de cercetare, dimensiunile părților componente ale pancreasului cap-corp-coadă au constituit: 1,75±0,026 cm - 1,47±0,034 cm - 1,68±0,029 cm. În lotul de comparație dimensiunile părților componente ale pancreasului au fost: 1,77±0,022 cm - 1,5±0,031 cm - 1,76±0,030 cm. Doar după ultimul parametru (dimensiunea cozii pancreasului) s-au înregistrat diferențe statistic semnificative în loturile de cercetare ( $p < 0,05$ ).

A fost remarcată o dependență a dimensiunilor pancreasului de durata DZ, existând o corelație inversă între durata DZ și dimensiunea corpului pancreasului ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,206$ ), cât și între durata DZ și dimensiunea cozii pancreasului ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,231$ ).

Valoarea peptidului C a constituit 0,39±0,02 ng/ml în lotul de comparație și 0,31±0,019 ng/ml în lotul de cercetare ( $p < 0,01$ ). La pacienții examinați a existat o corelație inversă slabă între valoarea peptidului C și durata DZ ( $r = -0,331$ ;  $p < 0,01$ ).

Semne de colecistită cronică, îngroșarea pereților colecistului, au fost depistate predominant în lotul pacienților cu semne de IPE (24,2%) comparativ cu lotul pacienților cu funcția exocrină păstrată (7,5%), diferența fiind statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ).

### **3.2.3. Examenul microscopic al materiilor fecale**

A permis evidențierea modificărilor specifice IPE predominant în lotul de cercetare. Fibre musculare nedigerate în cantitate mare au fost depistate doar la pacienții din L1 (12,5% vs. 0%;  $p < 0,05$ ). În lotul de cercetare s-au depistat valori mari de grăsimi neutre (trigliceride) la 9 persoane (16,1%), fără a găsi această modificare la pacienții din lotul fără semne de IPE ( $p < 0,01$ ).

### **3.2.4. Evaluarea parametrilor biochimici și nutriționali**

Cercetarea hemoleucogramei a pus în evidență existența unor diferențe ale mai multor parametri hematologici în loturile de cercetare. Valoarea hemoglobinei (Hb) a fost depistată mai redusă în L1 decât în L2 ( $124,5 \pm 2,35$  g/l vs.  $133,39 \pm 1,868$  g/l;  $p < 0,01$ ). Corelația între Hb și EPF-1 a fost, practic, inexistentă ( $r = 0,154$ ;  $p > 0,05$ ). Analiza coeficientului de corelației Pearson a evidențiat asocierea Hb 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 ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,01$ ). Între TfS și Hb a fost remarcată, la fel, o corelație directă slabă ( $r = 0,338$ ;  $p < 0,01$ ). Valoarea indicelui de culoare (IC) fost depistată mai mică în L1 comparativ cu L2 ( $0,86 \pm 0,008$  vs.  $0,9 \pm 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Valoarea leucocitelor plasmatică a fost găsită mai mare în lotul cu semne de IPE comparativ cu lotul cu funcția exocrină păstrată ( $6,72 \pm 0,232 \times 10^9/l$  vs.  $6,63 \pm 0,172 \times 10^9/l$ ;  $p < 0,05$ ).

Au fost cercetați indicatorii metabolismului Fe. Nu au fost depistate diferențe ale valorilor Fe seric în loturile de cercetare ( $14,46 \pm 0,690$   $\mu\text{mol/l}$  vs.  $12,73 \pm 0,573$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p > 0,05$ ). Valorile feritinei au fost mai mari în lotul fără semne de IPE ( $84,7$   $\mu\text{g/l}$  vs.  $92,3$   $\mu\text{g/l}$ ;  $p > 0,05$ ). Valorile transferinei au fost aproape identice în loturile de cercetare ( $3,48 \pm 0,939$  g/l vs.  $3,44 \pm 0,901$  g/l;  $p > 0,05$ ). 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 L1 ( $p < 0,05$ ).

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 ( $p > 0,05$ ). Nu a fost depistată o corelație între valorile EPF-1 și Mg seric ( $r = 0,11$ ;  $p > 0,05$ ). Valoarea Mg seric a corelat pozitiv cu HDL-c ( $r = 0,293$ ;  $p < 0,01$ ). Nu a fost depistată o corelație a Mg seric cu LDL-c ( $r = -0,051$ ;  $p > 0,05$ ), nici cu colesterol total ( $r = 0,149$ ;  $p > 0,05$ ) sau cu trigliceridele ( $r = 0,028$ ;  $p > 0,05$ ). La pacienții cu DZ incluși în cercetare valoarea medie a Ca seric a fost  $2,249 \pm 0,012$  mmol/l, aceasta a fost depistată mai mică în L1 ( $2,223 \pm 0,018$  mmol/l) comparativ cu L2 ( $2,274 \pm 0,015$  mmol/l), diferența fiind statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ). Corelația dintre EPF-1 și Ca a fost una foarte slabă pozitivă ( $r = 0,184$ ;  $p < 0,05$ ). Valoarea Mg a corelat pozitiv cu valoarea Ca seric ( $r = 0,216$ ;  $p < 0,05$ ). Nu a fost observată corelația semnificativă a Mg cu manifestările NAC ( $r = -0,143$ ;  $p > 0,05$ ).

Valorile albuminei plasmatică au fost cuprinse în limitele 27 g/l și 63 g/l. A existat o diferență statistic semnificativă a valorilor albuminei plasmatică în loturile de cercetare ( $38,51 \pm 0,573$  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 ( $r = 0,177$ ;  $p < 0,05$ ). A fost depistată o corelație negativă a albuminei din plasmă cu NAC ( $r = -0,438$ ;  $p < 0,01$ ). A fost găsită o corelație negativă a albuminei cu markerii inflamației (PCR și fibrinogen): valoarea  $r = -0,287$  ( $p < 0,01$ ) pentru PCR și  $r = -0,22$  ( $p < 0,05$ ) pentru fibrinogen. A existat o corelație pozitivă a valorii albuminei plasmatice cu markerii nutriționali: Fe seric și Ca seric ( $r = 0,252$  și  $r = 0,398$ ;  $p < 0,01$ ).

Valorile markerilor nutriționali au fost redată în Tabelul 3.4.

**Tabelul 3.4. Indicatorii serici nutriționali în loturile de cercetare**

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

Valoarea proteinei totale a fost găsită mai mică în lotul pacienților cu semne de IPE comparativ cu L2 (68,99 ± 0,727 g/l vs. 71,54 ± 0,701 g/l,  $p < 0,05$ ).

A fost depistată 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 ( $r = -0,256$ ;  $p < 0,05$ ). A existat o corelație pozitivă a proteinei plasmatice cu Ca plasmatic ( $r = 0,327$ ;  $p < 0,01$ ) și cu albumina plasmatică ( $r = 0,431$ ;  $p < 0,01$ ).

A fost depistată tendința de reducere a enzimelor pancreatice în sânge la pacienții cu IPE. Valori mai mici ale amilazei au fost observate la pacienții din lotul cu IPE (49,84 ± 3,121 U/l vs. 60,49 ± 2,567 U/l;  $p < 0,05$ ).

Valorile fermenților pancreatici în sânge au fost reflectate în Tabelul 3.5.

**Tabelul 3.5. 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 între sublotul 1 și sublotul 2;

p\*\* - diferența statistică între sublotul 1 și L2;

p\*\*\* - diferența statistică între sublotul 2 și L2.

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 ( $r=0,345$ ;  $p<0,01$ ).

Un alt compartiment al studiului a fost cercetarea proteinei C reactive (PCR), fibrinogenului și VSH, reactanților de fază acută care permit detectarea inflamației și aprecierea intensității acesteia (Tabelul 3.6).

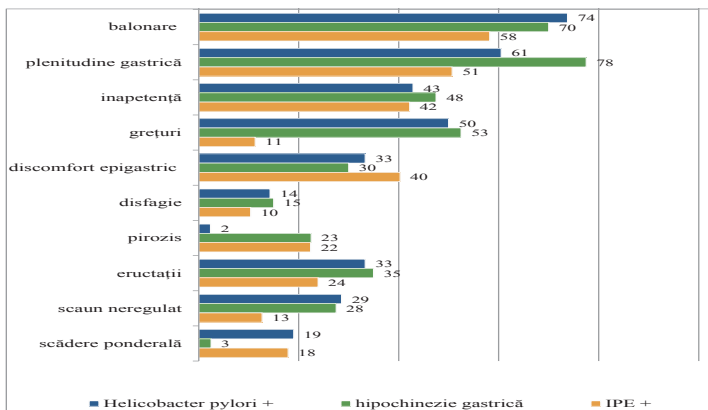
**Tabelul 3.6. Valorile plasmatice ale markerilor inflamației în loturile de cercetare**

Parametru	Media	Lotul 1 EPF-1 $\leq 200$ $\mu\text{g/g}$	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

La pacienții din lotul de cercetare a fost găsită valoarea PCR considerabil mai mare decât la pacienții din lotul fără semne de IPE (3,03 $\pm$ 0,372 mg/l vs. 1,46 $\pm$ 0,147 mg/l,  $p<0,001$ ). A fost demonstrată o corelație negativă între valorile PCR și EPF-1 ( $r=-0,325$ ;  $p<0,01$ ). A existat o corelație negativă a PCR cu Fe seric ( $r=-0,207$ ;  $p<0,05$ ). Corelații negative au fost observate și între PCR și proteina plasmatică ( $r=-0,192$ ;  $p<0,05$ ); PCR și albumina plasmatică ( $r=-287$ ;  $p<0,01$ ). PCR a corelat negativ cu masa corporală ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ). Valoarea VSH în L1 a constituit 20,28  $\pm$ 1,664 mm/h, considerabil mai mare decât în L2, care a fost 11,92 $\pm$ 1,218 mm/h ( $p<0,001$ ). Valoarea fibrinogenul a fost mai mare în L1 comparativ cu L2 (3,39 $\pm$ 0,130 g/l vs. 3,04 $\pm$ 0,07 g/l;  $p<0,05$ ). O corelație negativă slabă a fost obținută între valorile fibrinogenului și EPF-1 ( $r=-0,193$ ;  $p<0,05$ ).

### **3.2.5. Evaluarea simptomelor digestive în raport cu prezența anticorpilor anti *Helicobacter pylori* IgG**

A fost examinat gradul de corelare a simptomelor digestive cu prezența Ac anti *Helicobacter pylori* IgG, cât și cu valoare EPF-1. Ac anti *Helicobacter pylori* IgG a fost depistat pozitiv predominant la pacienții cu IPE (40,3% vs. 21,1%;  $p<0,05$ ). A existat o dependență a simptomelor gastrointestinale cu prezența în ser a anticorpilor anti *Helicobacter pylori* Ig G, dar și o asociere a simptomelor digestive cu încetinirea evacuării gastrice, depistată la radioscopia digestivă cu masă baritată. Repartizarea simptomelor în funcție de prezența anticorpilor anti *Helicobacter pylori* IgG, prezența IPE și hipochinezia gastrică a fost ilustrată în Figura 3.3.



**Fig. 3.3. Simptome digestive în funcție de semnele de IPE, 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**

Prevalența IPE de diferit grad în rândul pacienților cu DZ tip 1 incluși în cercetare a constituit 48,5%, majoritatea acestor pacienți (64%) având un grad avansat de IPE (EPF-1 ≤ 100 μg/g). Există o corelație negativă între durata DZ și valoarea EPF-1 (17,84 ± 1,252 ani în lotul de cercetare și 9,80 ± 0,699 ani în lotul de control, p < 0,001). Astfel, severitatea IPE progresează odată cu majorarea duratei DZ. Nu au fost înregistrate diferențe statistic semnificative ale indicilor antropometrici în loturile de cercetare. Există o diferență în funcție de gender, la bărbații din lotul cu IPE înregistrându-se o tendință de reducere a valorilor IMC și CA. Simptome gastrointestinale (inapetență, eructații, dereglare de scaun, grețuri, senzație de plenitudine gastrică) și de ordin general (scăderea toleranței la efort fizic, palpitații cardiace, vertij, crampe musculare, hipoglicemii postprandiale) se depistează mai frecvent la pacienții cu semne de IPE, comparativ cu persoanele cu DZ fără semne de IPE (p < 0,05). Simptomele neuropate la membrele inferioare sunt mai frecvente la pacienții cu DZ tip 1 și semne de IPE, comparativ cu L2. Intensitate mai pronunțată a simptomelor este specifică categoriei de pacienți cu DZ și semne de IPE. Examinarea ecografică a sistemului digestiv și evaluarea pasajului gastric prin radiosopia digestivă superioară a pus în evidență semne ale neuropatiei autonome digestive (încetinirea evacuării gastrice, peristaltism gastric superficial, conținut gastric a jeun) la pacienții cu semne de IPE comparativ cu pacienții fără semne de IPE. Atât dimensiunile reduse ale pancreasului (în special coada pancreatică) în lotul pacienților cu semne de IPE,

comparativ cu lotul fără semne de IPE, cât și valoarea mai mică a peptidului C în lotul cu semen de IPE severă denotă o minimalizare a efectului trofic local al insulinei în pancreas la acești pacienți comparativ cu lotul cu funcția pancreatică exocrină păstrată. Cercetarea a depistat diminuarea valorilor amilazei și lipazei, care pot fi considerați drept markeri ai descreșterii capacității secretorii exocrine, corelând cu capacitatea reziduală funcțională. A existat o asociere între valoarea redusă a EPF-1 și depistarea la examenul microscopic al materiilor fecale a grăsimilor neutre (trigliceride), fibrelor musculare nedigerate în cantitate mai mare. Aceste caracteristici sunt specifice deficitului de lipaza pancreatică. Nu au fost depistate particularități ale microbiotei intestinale în loturile de cercetare. Au fost obținute valori reduse ale proteinei totale plasmatice și albuminei serice, hemoglobinei, indicelui de culoare, fierului plasmatic și transferinei saturate la pacienții cu semne de IPE comparativ cu cei cu funcția exocrină pancreatică păstrată.

#### 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

*Retinopatia diabetică* (RD). RD a fost depistată la 84 (60,9%) din subiecții incluși în cercetare. Majoritatea pacienților din lotul de cercetare (53 persoane, 79,1%) aveau modificări ale vaselor retiniene specifice RD ( $p < 0,001$ ). În lotul de comparație la 31 persoane (43,7%) s-au depistat modificări retiniene oftalmoscopice.

Au fost constatate grade mai avansate de RD în lotul pacienților cu semne de IPE, 15 pacienți (28,3%) din L1 având RD 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 <sup>2</sup>
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%)		

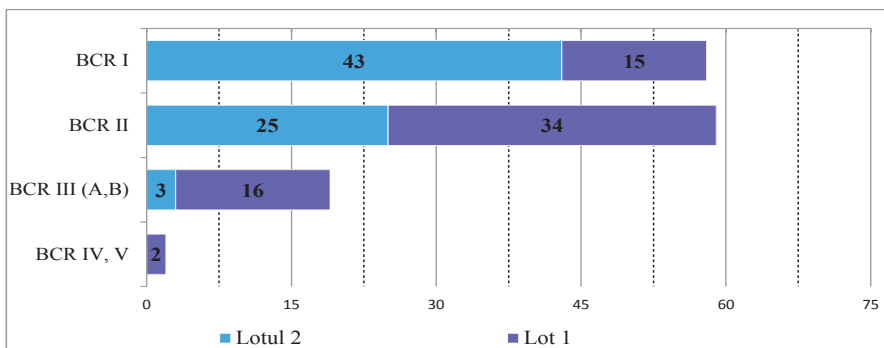
S-a constatat că prezența RD la pacienții cu DZ tip 1 reprezintă un factor de risc pentru IPE ( $\chi^2 = 18,18$ ;  $p < 0,001$ ; RR = 2,49; 95% CI: 1,51-3,93).

*Nefropatia diabetică*. Valori mai mari ale proteinei urinare nictemerale au fost depistate în lotul de cercetare ( $0,07 \pm 0,017$  g/24 ore vs.  $0,51 \pm 0,12$  g/24 ore,  $p < 0,01$ ) comparativ cu pacienții din L2. Valoarea proteinei nictimerale a corelat negativ cu valoarea EPF-1 la pacienții cercetați ( $r = -265$ ;  $p < 0,01$ ).

Stadializarea nefropatiei diabetice în dependență de rata filtrării glomerulare (RFG) conform clasificării KDIGO a permis evidențierea unei corelații strânse a nefropatiei diabetice și IPE, cu o predominare semnificativă a stadiilor avansate ale nefropatiei diabetice la pacienții cu IPE ( $p < 0,001$ ). Stadii avansate ale nefropatiei diabetice cu RFG  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> s-au depistat la 21 pacienți. Dintre aceștia au fost 18 pacienți din lotul de cercetare (26,9%), dintre care 2 pacienți aveau boală cronică renală (BCR) gr V și se aflau la tratament cronic cu hemodializă. În lotul de comparație doar 3 pacienți (4,2%) erau cu stadii avansate de nefropatie diabetică, BCR stadiul III KDIGO.

Existența ND cu proteinurie de peste 30 mg/24 ore este un factor de risc pentru dezvoltarea IPE ( $\chi^2=12,715$ ;  $p < 0,01$ ; RR=2,05; 95% CI: 1,31-3,2). Diminuarea RFG sub 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, 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).

A fost reprezentată prevalența stadiilor nefropatiei diabetice conform KDIGO în Figura 4.1.



**Fig. 4.1. Stadiile nefropatiei diabetice în loturile de cercetare conform KDIGO**

Notă:  $p < 0,001$  (Lotul 1 vs. Lotul 2).

*Neuropatia diabetică periferică.* Evaluarea neuropatiei senzitiv-motorii periferice a fost efectuată utilizând scorul Toronto. Acesta a cuprins evaluarea simptomelor, reflexelor la membrele inferioare (rotulian și achilian) și testelor de sensibilitate. Un grad mai avansat al neuropatiei periferice a fost asociat cu reducerea EPF-1. Scorul Toronto calculat pentru L1 a constituit  $8,03 \pm 0,7$  puncte, ceea ce corespunde unei neuropatii periferice moderate-ușoare. Scorul calculat pentru L2 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 ( $p < 0,001$ ).

A fost 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. 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).

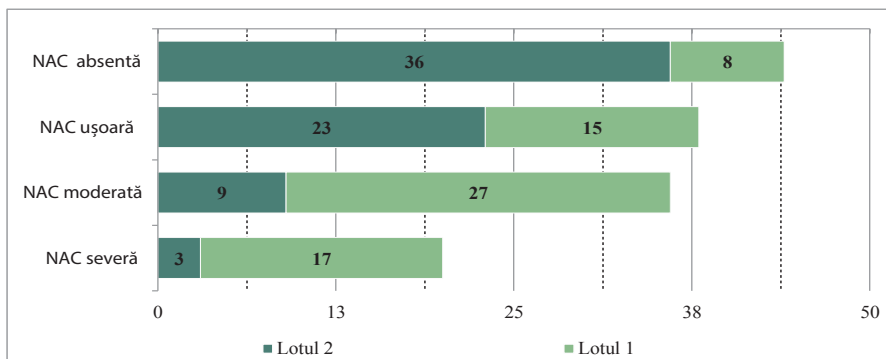
*Neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară (NAC)*. Din totalul pacienților incluși în cercetare, prezența NAC a fost depistată la 94 persoane (68,2%), cu o prevalență mare în lotul de cercetare ( $p < 0,001$ ). NAC severă au înregistrat 17 pacienți din lotul de cercetare (25,4%) și 3 pacienți din lotul de comparație (4,2%). NAC moderată a fost depistată la 27 subiecți din lotul de cercetare (40,3%) și 9 subiecți din lotul de comparație (12,7%). Doar 8 pacienți din lotul de cercetare nu au înregistrat NAC (11,9%), pe când în lotul de comparație ponderea pacienților fără NAC a fost semnificativ mai mare (36 persoane, 50,7%).

Tahicardie în repaus a fost depistată la 20 pacienți. În 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 (1,4%),  $p < 0,001$ .

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).

La pacienții cu semne de IPE au fost mai frecvent depistate modificările funcției sistemului nervos parasimpatic, cât și modificările funcției sistemului nervos simpatic, comparativ cu pacienții fără semne de IPE.

Figura 4.2 ilustrează repartizarea stadiilor NAC în loturile de cercetare.



**Fig. 4.2. Stadiile neuropatiei diabetice autonome cardiovasculare în loturile de cercetare**

Notă:  $p < 0,001$  (Lotul 1 vs. Lotul 2).

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

Persoanele incluse în studiu au fost interogate în privința stărilor de decompensare a DZ cu cetoacidoză metabolică care au necesitat tratament specializat în condiții de staționar. Episoade rare de cetoacidoză, mai puțin decât 1 episod/an, sau lipsa acestora au menționat 107 pacienți (78,1% din numărul total). Frecvența 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 1-2 ori/an, au raportat 18 pacienți din lotul 22

de cercetare (26,9% din L1) și 10 pacienți din lotul de comparație (14,3% din L2). Episoade frecvente - mai mult decât 2 episoade/an au raportat doar 2 pacienți, făcând parte din lotul cu semne de IPE (3% din L1).

Dintre pacienții incluși în studiu, ajustarea dozelor de insulină au confirmat 88 de persoane (63,8%), majoritatea făcând parte din lotul de comparație (56 persoane). Ajustarea regulată a dozelor la glicemii și cantitatea de glucide consumate au declarat 78,9% dintre pacienții cu funcție exocrină păstrată și 47,8% (32 persoane) dintre pacienții cu IPE ( $p < 0,001$ ).

Autocontrol glicemic mai frecvent de 2 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 lotul de comparație (33 pacienți) decât cu subiecții cu IPE (20 persoane) (46,5% vs. 29,9%,  $p < 0,01$ ). Au fost 20 pacienți (29,9%) din lotul de cercetare și 29 pacienți (40,8%) din lotul de comparație care au menționat autocontrol glicemic de 1-2 ori/zi. Absența autocontrolului glicemic zilnic, cu o frecvență de câteva ori în săptămână au declarat 27 persoane (40,5% din pacienții) din lotul de cercetare și 9 pacienți (12,7%) din lotul de comparație. Pacienții din lotul de cercetare au menționat o frecvență redusă a autocontrolului glicemic comparativ cu L2 (Tabelul 4.2).

**Tabelul 4.2. Caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare**

Parametru	Lotul 1 EPF-1 $\leq$ 200 $\mu$ g/g	Lotul 2 EPF-1 $>$ 200 $\mu$ g/g	Valoarea p	$\chi^2$
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 $\leq$ 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 doze- lor insulinei (n,%)	32 (47,8 %)	56 (78,9 %)	<0,001	14,442
HbA1c (%)	8,4 $\pm$ 0,17	7,8 $\pm$ 0,13	<0,05	-
Glicemia bazală (mmol/l)	8,4 $\pm$ 0,33	7,2 $\pm$ 0,19	<0,01	-

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%. A fost găsită o corelație negativă între

valoarea HbA1c și EPF-1 ( $r=-0,255$ ;  $p<0,01$ ).

Corelație negativă s-a obținut 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 comparativ cu L2 ( $8,4\pm 0,33$  mmol/l vs.  $7,2\pm 0,19$  mmol/l;  $p<0,01$ ).

Doza de insulină medie administrată în 24 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 a fost  $43,87\pm 1,12$  unități, diferențele fiind statistic nesemnificative ( $p>0,05$ ). Sensibilitatea la insulină a fost aceeași în loturile de cercetare: necesarul de insulină în funcție de masa corporală fiind  $0,642$  unitate/kg în lotul de cercetare și  $0,623$  unitate/kg în lotul de control.

Corelație între 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 ( $r=0,798$ ;  $p<0,01$ ).

*Analiza discriminantă.* Analiza parametrilor cercetați întâlniți predominant la pacienții cu funcția pancreatică exocrină afectată a permis evidențierea caracteristicilor, specifice acestui lot de pacienți, care permite diferențierea pacienților cu semne de IPE de pacienții cu funcția exocrină pancreatică nemodificată. Conform rezultatelor 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 plasmatică și lipazei plasmatică, majorarea proteinei C reactive (prognoza 83,7% - 84,6%).

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

Complicațiile microvasculare ale DZ au fost depistate mai frecvent la pacienții cu semne de IPE comparativ cu pacienții fără semne de afectare a funcției exocrine pancreatice ( $p<0,05$ ). IPE a corelat atât cu prezența, cât și cu severitatea retinopatiei diabetice, stadii mai avansate ale retinopatiei diabetice fiind diagnosticate la pacienții din lotul de cercetare. Nefropatia diabetică în stadii mai avansate a fost depistată la pacienții din lotul cu semne IPE ( $p<0,01$ ). Studiul a relevat o corelație negativă a valorii proteinei nictimerale în urină cu valoarea EPF-1 ( $r=-265$ ;  $p<0,01$ ). Prevalența NAC a fost semnificativ mai mare în lotul de cercetare, existând o corelare pozitivă între severitatea NAC și severitatea IPE ( $p<0,001$ ). Scorul Toronto calculat a fost semnificativ mai mare pentru lotul de cercetare decât pentru lotul de comparație, aceasta demonstrând existența unei neuropatii periferice mai avansate la pacienții cu semne de IPE ( $p<0,001$ ).

Cercetarea a scos în evidență dependența IPE de gradul compensării DZ. Pacienții din lotul cu semne de IPE au raportat episoade mai frecvente de cetoacidoză diabetică ( $p<0,01$ ). Autocontrol glicemic regulat cât și ajustare regulată a dozelor de insulină



la cantitatea de glucide consumate este mai frecventă la pacienții cu funcție exocrină neschimbată, comparativ cu pacienții care au semne de IPE ( $p < 0,05$ ).

Compensarea glicemică a fost depistată mai bună în lotul cu funcție exocrină pancreatică păstrată, valoarea HbA1c fiind mai aproape de valorile recomandate de ghidurile internaționale ( $7,8 \pm 0,13\%$  vs.  $8,36 \pm 0,17\%$ ,  $p < 0,05$ ). A fost găsită o corelație negativă între valorile HbA1c și EFP-1 ( $r = -0,255$ ;  $p < 0,01$ ).

Cercetarea a permis evidențierea unor factori predictivi pentru apariția IPE: durata DZ tip 1, prezența NAC, prezența 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% au avut semne de insuficiență pancreatică exocrină severă. S-a relevat 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 deficit de micronutrienți față de pacienții din lotul de comparație. S-a stabilit 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 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 semnele 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 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 insuficiența 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. Se recomandă 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. Este rațional 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. Pentru prevenirea apariției insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1 se recomandă 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 nutriționali la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină este recomandă pentru optimizarea conduitei terapeutice și prevenirea avansării 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. **VANGA, R.** 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, suppl. 8, p. 1220–1228.
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, suppl. 2, p. 140–148.
5. **PINCUS, M.R., MCPHERSON, R.A.** *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* Laboratory Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Disorders, 2007, p. 293.
6. **PHILIPPE, M.F.** et al. *Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes.* Pancreas, 2011, vol. 40, suppl. 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. **DU, Y.T.** et al. *Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management.* Diabetes Care, 2018, vol. 41, suppl. 3, p. 627-637; DOI: 10.2337/dc17-1536.
10. **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.
11. **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.
12. **KELLER, J. AND LAYER, P.** *Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease.* Gut, 2005, vol. 54, p. 1–28.
13. **PONGPRASOBCHAI, S.** *Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency.* J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28, suppl. 4, p. 99-102.

14. **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>.
15. **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>.
16. **GHEORGHE, C., SEICEAN, A., SAFTOIU, A.** *Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency.* J Gastrointestin Liver Dis, 2015, vol. 24, p. 117-123.
17. **LARGER, E.** et al. *Pancreatic exocrine function in patients with diabetes.* DIABETIC MEDICINE, 2012, VOL. 29, SUPL. 8, P. 1047–1054.
18. **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, suppl. 3, p. 719-721.
19. **NARAYAN, K.M. ET AL.** *Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States.* JAMA, 2003, vol. 290, p.1884–1890.

# LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

## 1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

### - categoria B

- 1.1.1. Porcoreanu Natalia, Tcaciuc Eugen. Impactul calității controlului glicemic asupra sindromului de insuficiență pancreatică exocrină la pacienții cu diabet zaharat tip 1: studiu de tip caz-control. În: *Moldovan Journal of Health Sciences (MJHS). Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2019. 1(19). ISSN 1729-8687.
- 1.1.2. Porcoreanu Natalia, Tcaciuc Eugen, Baltag Natalia. Simptome digestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență a funcției pancreatice exocrine. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2018. 1-2(75-76), p. 66-69. ISSN 1729-8687.
- 1.1.3. Porcoreanu Natalia, Baltag Natalia, Tcaciuc Eugen. Homocisteina la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 2(54), p. 137-140. ISSN 1857-0011.
- 1.1.4. Porcoreanu Natalia, Tcaciuc Eugen, Baltag Natalia. Insuficiența pancreatică exocrină – complicație frecventă a diabetului zaharat. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, 2(66), p. 92-95. ISSN 1729-8687.
- 1.1.5. Porcoreanu Natalia. Tratatamentul insuficienței exocrine pancreatice la pacienții cu diabet zaharat. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2015, 4(61), p. 131-134. ISSN 1729-8687.
- 1.1.6. Porcoreanu Natalia. Funcția exocrină a pancreasului la pacienții cu diabet zaharat. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2014, 2(53), p. 92-96. ISSN: 1810-1852.

## 2. Teze în culegeri științifice

- 2.1. În lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
  - 2.1.1. Tcaciuc Eugen, Porcoreanu Natalia, Baltag Natalia, Tcaciuc Angela. Afectarea motilității gastrice la pacienții cu diabet zaharat tip 1. În: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018. Vol. 27, suppl. 2, p. 91.
  - 2.1.2. Tcaciuc Eugen, Porcoreanu Natalia, Baltag Natalia, Tcaciuc Angela. Simptome digestive la pacienții cu diabet zaharat tip 1. e. Poster nr 18. În: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018. Vol. 27, suppl. 2, p. 91.
  - 2.1.3. Porcoreanu Natalia, Tcaciuc Eugen, Baltag Natalia. Aspecte ale funcției

exocrine a pancreasului și ale statusului nutrițional la pacienții cu diabet zaharat tip 1. În: Congresul Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, ediția a 44-a. Brașov, România, 2018. Poster nr. 23.

- 2.1.4. Porcereanu Natalia, Tcaciuc Eugen, Baltag Natalia. Insuficiența pancreatică exocrină la pacienții cu diabet zaharat tip 1. În: Al 15-lea Congres Național al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice. Sibiu, România, 2017. Poster nr. 18.

# 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, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie (257 de surse). Teza conține 153 de pagini de text electronic (130 de pagini de text de bază), 13 figuri, 28 tabele. Rezultatele au fost publicate în 10 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 exocrină. Stabilirea asocierilor dintre complicațiile microvasculare diabetice și insuficiență pancreatică exocrină. 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:** Cercetarea a adus date noi cu privire la relevanța clinică a insuficienței pancreatice exocrine la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

**Problema științifică soluționată:** Determinarea factorilor favorizanți apariției insuficienței pancreatice exocrine 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. Impactul 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 prezintă un risc înalt de a dezvolta insuficiență exocrină a pancreasului.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea practică a specialiștilor secțiilor Endocrinologie și Gastroenterologie Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, 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 невропатии.

**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”.



# **PORCERANU NATALIA**

## **FUNCȚIA EXOCRINĂ A PANCREASULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT tip 1**

**SPECIALITATEA 321.01- BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)**

**Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 28.08.2019	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj 70 ex.
Coli de tipar.: 2.5	Comanda nr. 9800

Î. S. Firma Editorial-Poligrafică “Tipografia Centrală”,  
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1  
Tel. 022 40-42-52