

FUNCȚIA EXOCRINA A PANCREASULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

Natalia Porcereanu

*Clinica Medicală nr.1, Disciplina Sinteze Clinice,
Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"*

Summary

Exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus

Pancreas is one of the most significant human organs, which functions are complex. The exocrine pancreatic function is very seriously studied by researchers for its importance for digestion. Chronic pancreatitis was considered for a long time as the most common pancreatic disease, however last decades exploration results proved a high incidence of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in conditions of the lack of an inflammatory process in the pancreas. There are numerous causes of EPI: diabetes mellitus, obesity, cholelithiasis, post-cholecystectomy syndrome, post-gastric resection conditions and celiac disease. Over 350 million people in the world are affected by diabetes mellitus, this disease becoming pandemic. Multiple complications of diabetes mellitus affect life quality of these patients and involve substantial financial resources. Gastro-intestinal complaints of patients with diabetes mellitus are consequences of autonomic diabetic neuropathy as much as of EPI. There are a lot of manifestations of EPI: dyspepsia, malnutrition, hypovitaminosis, hypocalcemia, osteoporosis, anorexia, hypoproteinemia, cardiomyopathy, iron deficiency anemia, neuropathy. These phenomena are substantial worsening the quality of life of diabetic patients and aggravate the evolution of the disease. There is a high incidence of EPI in diabetes mellitus, but the diagnosis and the treatment algorithm of this pathology are still defective.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus, pancreatic enzyme replacement therapy.

Rezumat

Pancreasul reprezintă unul din cele mai importante organe umane, cu funcții complexe. O atenție deosebită cercetătorii acordă studierii funcției exocrine a pancreasului, care are o deosebită importanță pentru digestia alimentelor. Pentru o perioadă îndelungată era considerat că cea mai frecventă patologie a pancreasului este pancreatita cronică, însă cercetările ultimilor decenii au dovedit că insuficiența pancreatică exocrină (IPE) se întâlnește frecvent și în lipsa procesului inflamator a acestui organ. Cauzele IPE sunt multiple: diabetul zaharat, obezitatea, litiaza biliară, sindromul post-colecistectomic, stările post-rezecție stomacală, celiachia. Diabetul zaharat afectează peste 350 milioane de persoane pe glob, căpătând proporții de pandemie. Complicațiile multiple ale diabetului zaharat afectează confortul vieții acestor pacienți și implică resurse financiare considerabile. Acuza din partea sistemului digestiv la bolnavii cu diabet zaharat sunt consecință atât a neuropatiei autonome diabetice, cât și a insuficienței pancreatice exocrine. Manifestările IPE sunt diverse: dispepsie, malnutriție, hipovitaminoză, hipocalcemie, osteoporoză, anorexie, hipoproteinemie, cardiomiopatie, anemie feriprivă, neuropatie. Aceste fenomene înrăutățesc esențial calitatea vieții bolnavilor și agravează evoluția diabetului zaharat. Incidența IPE la pacienții cu diabet zaharat este mare, dar există deficiențe în ceea ce privește diagnosticul acestei patologii și algoritmul de tratament.

Cuvinte cheie: insuficiență pancreatică exocrină, insuficiență pancreatică endocrină, diabet zaharat, terapie enzimatică de substituție.

Introducere

Din cauza vecinătății anatomice a porțiunilor endocrină și exocrină ale pancreasului au fost demarate mai multe studii care să elucideze interrelațiile dintre diabetul zaharat și patologia pancreasului exocrin. A fost observată o interacțiune între modificările pancreasului exocrin și endocrin, patologia unei structuri având consecințe asupra funcției celeilalte.

La examenul morfologic a fost observată micșorarea volumului pancreasului la persoanele cu diabet zaharat comparativ cu cele sănătoase, din cauza involuției țesutului glandular. La 50% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 se depistează atrofia celulelor acinare și fibroză în pancreas, infiltrație lipidică cu pierderea celulelor acinare. Schimbările în ducturile pancreatice au fost detectate prin colangiografia endoscopică retrogradă la 76% din pacienții cu diabet zaharat [1].

O prevalență crescută a insuficienței pancreatice exocrine

(IPE) la bolnavii cu diabet zaharat tip 1 a fost pentru prima dată demonstrată în 1943 de către H. Pollard și coautorii. A fost depistată IPE la 30% - 50% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 și 40-73 % dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 [11]. Teste funcționale directe au fost utilizate pentru cercetarea funcției exocrine pancreatice, dar din cauza caracterului invaziv al acestora și incomodității lor, un număr redus de pacienți a fost studiat. Măsurarea concentrației elastazei fecale-1 (FEC) prin ELISA, bazată pe anticorpi monoclonali specifici a fost propusă în 1992 și s-a recomandat drept test indirect pentru evaluarea funcției exocrine pancreatice. În pofida existenței unor comentarii critice, în ultimii 20 ani testul a demonstrat specificitate și sensibilitate mare și a devenit un test-standard pentru diagnosticarea IPE [5,6].

IPE este reducerea activității enzimelor pancreatice în

lumenul intestinal la un nivel insuficient pentru a menține digestia normală. Orice patologie, inclusiv extrapancreatică, care perturbă lanțul proceselor digestive de către enzimele pancreatice poate fi cauza IPE. Secreția exocrină pancreatică poate fi redusă semnificativ fără a fi prezentă IPE [13]. Di Magno cu patru decenii în urmă a demonstrat că steatoreea apare când secreția de lipază e redusă la 5-10% din normă.

Tabelul 1

Rezultatele testelor pancreatice directe la pacienții cu diabet zaharat

Autorul	Anul	Subiecți/tipul diabetului	Metoda	Rezultate
Pollard et all.	1943		Amilaza și lipaza după stimularea pancreozimin-secretin	
Chey et all.	1963		Amilaza și lipaza după stimularea pancreozimin-secretin	Amilaza redusă la 36%; la diabet zaharat tip 1 reducerea la 77% din pacienți.
Vacca et all.	1964	55 pacienți cu diabet zaharat; 22 pacienți tratați cu insulină	Diastaza și bicarbonatul după stimularea cu secretină; grăsimile în mase fecale.	73% dereglat; corelare cu vârsta, lipsa corelării cu grăsimile.

Tabelul 2

Rezultatele testelor pancreatice indirecte la pacienții cu diabet zaharat

Autorul	Anul	Subiecți/tipul diabetului	Metoda	Rezultate
Hardt, Kloer	1998	128 tip 1 și 2	Chimotripsina fecală Elastaza fecală 1	46% <6U/l 46% <200 μg/g
Hardt et all.	2000	39 diabet tip 1 77 diabet tip 2	Elastaza fecală 1	74% <200 μg/g 36% <200 μg/g
Icks et all.	2001	112 tip 1	Elastaza fecală 1	54,5% <200 μg/g
Rathmaet all.	2001	544 tip 2	Elastaza fecală 1	30,3% <200 μg/g
Hardt et all.	2003	323 tip 1 697 tip 2	Elastaza fecală 1	41,7% <200 μg/g 22,9% <100 μg/g

Pentru depistarea IPE este preferabil testul respirator cu ¹³C-trigliceride, dar și FEC-1 s-a dovedit a fi o metodă de diagnostic cu specificitate și sensibilitate mare [13].

La pacienții cu diabet zaharat IPE este ușoară sau moderată, rareori severă și însoțită de steatoree. Cu toate acestea la bolnavii cu diabet zaharat are loc deplasarea absorbției maxime a nutrienților în regiunile distale ale intestinului subțire, ceea ce este caracteristic pentru IPE. Majorarea volumului nutrienților ce nimeresc în cec duc la dereglarea motoriciei și secreției intestinale, rezultând simptomele dispepsiei intestinale (durere spastică, meteorism, gurguiment intestinal, dereglarea scaunului). Aceste fenomene sânt deseori considerate ca și enteropatie diabetică, pe când cauza este IPE. Un studiu de cohortă recent sugerează că IPE ușoară sau moderată este datorată unor fenomene precoce în cursul diabetului zaharat și nu progresează [2].

Este certă corelația dintre valoarea FEC-1 și calitatea controlului diabetului (HbA1c), gradul IPE și durata diabetului zaharat [5,7]. Funcția reziduală a celulelor-β pancreatice (C-peptid) este direct proporțional cu funcția exocrină a pancreasului [16]. A fost demonstrată o legătură directă între IPE și debutul precoce al diabetului, durata diabetului zaharat, un indice mic al masei corporale [14]. Aceste rezultate sugerează că IPE este complicație a diabetului zaharat.

Cauzele IPE la pacienții cu diabet zaharat sunt:

1. Lipsa efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină, de rând cu niveluri crescute de hormoni inhibitori (glucagon și somatostatina) care cauzează atrofia pancreasului exocrin;
2. Alterarea funcției de reglare a acțiunii hormonilor insulari asupra țesutului exocrin;
3. Microangiopatia diabetică produce perfuzie inadecvată și ischemia pancreasului exocrin, care conduc la fibroză;
4. Neuropatia diabetică autonomă drept cauză a reflexelor entero-pancreatice alterate;
5. Afectarea autoimună a celulelor acinare;
6. Inhibarea funcției exocrine pancreatice în acidoza diabetică.

Cercetările ultrastructurilor pancreasului au relevat o conexiune continuă a matricei interstițiale a pancreasului exocrin și endocrin, care se pierde datorită fibrozei. Lărgirea interfețelor exocrine insulare rezultă în pierderea desmozomilor și joncțiunilor de aderență între insule și celule acinare și este asociată cu hiperplazitate, constituită din pericite și celule inflamatorii. Organizarea fibrelor de colagen este asociată cu prezența pericitelor, care diferențiază în miofibroblaști – celule pancreatice stelate [17]. Celulele pancreatice stelate au un rol central în fibroza pancreatică. Hiperglicemia provoacă proliferarea și activarea celulelor stelate și stimulează producția de colagen prin calea protein-kinazei mitogen-activate, conducând spre fibroză.

Pierderea comunicării celulare paracrine și fibroza remodelantă a matricei extracelulare pot conduce la disfuncția axului hormonal intestinal: insulino-acinar-ductal, rezultând insuficiență pancreatică și deficit de GLP [17]. Acțiunea incretinelor poate fi compromisă la acești pacienți și din cauza steatoreei [22], secreția incretinelor fiind dependentă de prezența produselor de digestie în tractul gastro-intestinal [23]. Prin modificările asupra secreției incretinelor IPE poate cauza instabilitate metabolică, cu modificări permanente ale dozelor insulinei, cu efecte negative pe termen lung.

Tot mai frecvent este evocată neuropatia diabetică autonomă drept cauză a IPE. Neuropatia diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat, afectând 50% dintre pacienți. La momentul diagnosticării diabetului zaharat 10% din pacienți prezintă o formă de neuropatie diabetică. Factorii de risc pentru neuropatia diabetică autonomă sunt controlul glicemic precar, durata diabetului, prezența microalbuminuriei, hipertensiunea arterială, 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).

Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză de neuropatie autonomă, având un tablou complex și contribuind la agravarea prognosticului [12]. În patogenia neuropatiei diabetice este implicat stresul oxidativ, care induce defecte neurovasculare, hipoxia endoneurală și disfuncția nervului [20]. Gastropareză, dereglarea motoriciei intestinale la diabetici frecvent sunt

consecințele neuropatiei diabetice autonome, care rareori este diagnosticată, evaluarea neuropatiei autonome gastro-intestinale fiind dificilă.

Răspunsul secretor al pancreasului la ingestia alimentelor este realizat printr-un complex de mediatori neuronali, humoral și paracrini. Rolul major în controlul fazei intestinale a secreției pancreatice este atribuit reflexelor enteropancreatice vago-vagale, care stimulează secreția pancreatică în timpul fazei cefalice și gastrice [9]. Producția fermenților pancreatici este dependentă de tonusul colinergic care, la rândul său, se modulează prin influența asupra receptorilor colecistokininei, 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 [9]. Lipaza este enzima cu cea mai mică stabilitate în tractul gastro-intestinal. Abilitatea de digestie a grăsimilor este factorul determinant care provoacă majoritatea simptomelor IPE.

Iată de ce la bolnavii cu neuropatie autonomă prin afectarea reflexelor enteropancreatice se dereglează reacția secreției pancreatice la colecistokinină și analogii ei. La pacienții cu diabet zaharat se observă o deviere în excreția polipeptidului pancreatic, hormonilor intestinali (motilina), peptidele intestinale vasoactive, care influențează funcția exocrină pancreatică. O atenție sporită este concentrată asupra mecanismelor reglării secreției β -celulelor de către serotonină și melanocortine. Este incontestabilă interrelația dintre factorii hormonal, paracrin și neural în exercitarea funcțiilor pancreasului.

Prezența autoanticorpilor împotriva pancreasului exocrin la unele persoane cu diabet zaharat nou-diagnosticat sugerează o reactivitate încrucișată. Celulele acinare de rînd cu celulele β -pancreatice pot fi afectate la bolnavii cu diabet zaharat tip 1 [10].

Diabetul zaharat tip 2 mai frecvent duce la IPE prin dezvoltarea pancreatitei cronice. Conceptul afectării pancreasului în cadrul sindromului metabolic a fost propus de către cercetătorii germani. În cadrul sindromului metabolic, care se include în diabetul zaharat tip 2 se formează un cerc vicios patogen cu implicarea pancreasului. Alimentația nesănătoasă și alcoolul contribuie la dezvoltarea pancreatitelor acute și cronice. La pacienții cu sindrom metabolic se depistează un profil hormonal modificat, cu majorarea estrogenilor și androgenilor. Estrogenii au efect antiaterogen, majorând nivelul colesterolului din bilă, astfel conducând la microlitiază biliară. La traumatisme repetate ale papilei Vater se formează condiții pentru dezvoltare a papilostenozii cu hipertensiune intracanaliculară pancreatică și pancreatită cronică obstructivă cu insuficiență endocrină și exocrină. Pe de altă parte un nivel majorat de androgeni contribuie la progresarea aterosclerozei. Are loc dereglarea troficii pancreasului la fel ca și a altor organe abdominale. Ca și consecință are loc fibrozarea organului și progresarea IPE și endocrine.

Obezitatea în sine duce la alterarea funcției exocrine a pancreasului din cauza distrofiei lipidice a celulelor acinare și lipoidozei pancreatice.

În IPE are loc dereglarea absorbției micronutrienților și distrugerea vitaminelor în lumenul intestinal, în special a vitaminelor liposolubile A, D, E, K. Hipovitaminoza în cazul acestor vitamine se dezvoltă foarte repede, chiar și în absența simptomelor digestive specifice. Metabolismul vitaminelor și microelementelor este complex. Pentru activarea tiaminei

e necesară o concentrație suficientă de magneziu în țesuturi. Deficitul de zinc și de vitamină A din IPE formează un cerc vicios, modificând procesele fiziologice și asigurarea organelor cu micronutrienți. Deficitul de zinc, magneziu și cupru contribuie la alterarea toleranței la glucoză. Insuficiența de zinc provoacă lezarea celulelor acinare, stimularea hormonală a secreției pancreatice. Ca și consecință a IPE se dezvoltă deficitul de seleniu, contribuind, la rândul său, la progresarea IPE. În condițiile deficitului de seleniu se dezvoltă degenerarea și fibroza parenchimului pancreatic, lezarea organului de către radicalii liberi.

Într-un studiu efectuat pe 114 pacienți cu pancreatită cronică, la 38 bolnavi cu IPE a fost depistată micșorarea nivelurilor hemoglobinei, albuminei, prealbuminei, Mg, retinol-binding protein, iar HbA1c era majorată la pacienții cu IPE. În absența IPE aceste valori erau normale. Markerii nutriționali în limitele normei pot exclude IPE.

Bolnavii cu diabet zaharat frecvent suferă de simptome abdominale care le compromit calitatea vieții [24]. O mare parte din aceste simptome sunt datorate IPE și vor răspunde la tratament enzimatic substitutiv [8]. Conform unor autori, fermeții pancreatici sunt indicați pacienților cu IPE indiferent de prezența sau absența simptomelor sau de gradul steatoreei, tratament necesar pentru a preveni deficitul de micronutrienți [15]. Necesitatea terapiei de substituție în IPE asimptomatică este în continuare discutată, lipsind trialuri clinice randomizate. Totuși, rezultatele mai multor studii încurajează utilizarea fermeților pancreatici chiar în absența steatoreei și pierderii ponderale.

Tratamentul de substituție cu enzime pancreatice este recomandat pacienților cu diabet zaharat și IPE diagnosticată. Tratamentul ameliorează simptomele intestinale, este rezolvată insuficiența vitaminelor liposolubile, reduce riscul osteoporozei, care este exprimat la pacienții cu tip 1 de diabet [21]. Prin aplicarea terapiei enzimatice de substituție se va obține ameliorarea stării de nutriție, adaos ponderal, reducerea instabilității metabolice și ameliorarea controlului glicemic [8]. Echilibrarea metabolismului va avea ca și consecință reducerea complicațiilor microvasculare și neuropatiilor, și, posibil, reducerea celor macrovasculare [3], fiind demonstrată expunerea pacienților cu diabet zaharat și IPE la riscul de a dezvolta ateroscleroză și evenimente cardio-vasculare fatale [4].

Eficacitatea și siguranța terapiei enzimatice de substituție au fost demonstrate în 4 trialuri clinice randomizate dublu-orb, placebo-controlate. Nu există un consensus în ceea ce privește doza terapeutică. Asociația italiană de studiu a pancreasului recomandă doza de 25.000-40.000 U la mesele principale, Australia și Spania – 40.000 -50.000 U, iar Germania 20.000-40.000U. Succesul tratamentului de substituție enzimatic poate fi evaluat prin reducerea cantității de grăsimi la examenul coprologic, reducerea simptomelor, creșterea masei corporale, ameliorarea valorilor nutrienților. Unele societăți de gastroenterologie recomandă terapie de substituție enzimatică doar la semnalarea simptomelor, fără diagnosticarea IPE. Pacienții diagnosticați cu IPE, cu FEC-1 <100 mcg/g trebuie să primească enzime pancreatice în doza 40.000-50.000 U lipază la mesele principale.

Diabetul zaharat este o patologie severă, cu multiple complicații și se asociază cu un risc cardio-vascular sporit. Prezența IPE la acești pacienți afectează atât calitatea vieții, cât și prognosticul, prin accentuarea dereglărilor metabolice [23]. Problema IPE la pacienții cu diabet zaharat este frecvent

neglijată, cu toate că rezultatele cercetărilor demonstrează o incidență mare a acestei patologii. Testele pancreatice ar trebui să constituie o parte a planului de diagnostic la pacienții cu diabet zaharat ce prezintă simptome gastro-intestinale. Diagnosticul precoce al IPE este rațional pentru a preveni malnutriția, deficitul de micro- și macronutrienți prin aplicarea

terapiei enzimatice de substituție. Este rezonabilă evaluarea funcției exocrine a pancreasului la persoanele cu diabet zaharat chiar de la debutul manifestărilor diabetului. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru completarea cunoștințelor privind la patogeniza IPE și ameliorarea conduitei terapeutice la acești pacienți.

Bibliografie

1. GROGER G, LAYER P. Exocrine pancreatic function in Diabetes mellitus. *Eur J Gastroent Hepatol* 1995; 7: 740-746.
2. CREUTZFELDT W, GLEICHMANN; Follow-up of exocrin pancreatic function in type 1 diabetes mellitus. *Digestion* 2005; 72: 71-75.
3. EWALD N, BRETZEL RG, Study Group: Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal-elastase-1 concentration. Results of a prospective multi-centre trial. *Diab Metab Res Rev* 2007; 23: 386-391.
4. PONGPRASOBCHAI S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec; 28 Suppl 4:99-102.
5. N EWALD, A RASPE, C KAUFMANN, RG BRETZEL, HU KLOER, AND PD HARDT. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009; 14(3): 118-122. Published online 2009 March 17.
6. CAVALOT F, BONOMO K, PERNA P, BACILLO E, SALACONE P, GALLO M, MATTIELLO L, TROVATI M, Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):2052-4.
7. HARDT PD, HAUENSCHILD A, NALOP J, MARZEION AM, JAEGER C, TEICHMANN J, BRETZEL RG, HOLLENHORST M, KLOER HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatolgy*. 2003;3(5):395-402. Epub 2003 Sep 24.
8. RAFFAELE PEZZILLI, ANGELO ANDRIULLI, CLAUDIO BASSI, GIANPAOLO BALZANO, MAURIZIO CANTORE, GIANFRANCO DELLE FAVE, MASSIMO FALCONI, AND THE 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 November 28; 19(44): 7930-7946.
9. SINGER MV, NIEBERGALL-ROTH E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int*. 2009 Jan;33(1):1-9. Epub 2008 Oct 7.
10. PANICOT L, MAS E, THIVOLET C, LOMBARDO D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999 Dec;48(12):2316-23.
11. VACCA JB, HENKE WJ, KNIGHT WA. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1964; 61: 242-247.
12. VIORTEL ȘERBAN. Tratat român de boli metabolice. Editura Brumar, Timisoara, 2010. Volum 2. P 121- 144.
13. ASBJORN MOHR DREWES. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology* 2013, November 14; 19(42); 7258-7266.
14. HARDT PD, HAUENSCHILD A, NALOP J, MARZEION AM, JAEGER C, TEICHMANN J, BRETZEL RG, HOLLENHORST M, KLOER HU; S2453112/S2453113 STUDY GROUP. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatolgy*. 2003;3(5):395-402. Epub 2003 Sep 24.
15. DOMINQUES-MUÑOSES JE. "Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is indicated, what is goal and how to do it?" *Advances in Medical Sciences*. 2011, Vol 56(1), pp 1-5.
16. N EWALD, A RASPE, C KAUFMANN, RG BRETZEL, HU KLOER, AND PD HARDT. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009; 14(3): 118-122. Published online 2009 March 17.
17. HAYDEN MR, PATEL K, HABIBI J, GUPTA D, TEKWANI SS, WHALEY-CONNELL A, SOWERS JR. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. *J Cardiometaab Syndr*. 2008 Fall;3(4):234-43.
18. KELLER J, AGHDASSI AA, LERCH MM, MAYERLE JV, LAYER P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):425-39.
19. KELLER J, LAYER P, BRÜCKEL S, JAHR C, ROSIEN U. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test for Evaluation of Pancreatic Exocrine Function in Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2014 Apr 23.
20. MANN ST, MANN V, STRACKE H, LANGE U, KLÖR HU, HARDT P, TEICHMANN J. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures. *Eur J Med Res*. 2008 Feb 25;13(2):68-72.
21. ZIEGLER D, SOHR CG, NOUROOZ-ZADEH J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2178-83.
22. EBERT R, CREUTZFELDT W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia*. 1980;19(3):198-204.
23. NAKAJIMA K, MUNYUKI T, MUNAKATA H. Revisiting the cardiometabolic relevance of serum amylase. *Kakei MBMC Res Notes*. 2011 Oct 18;4:419.
24. BYTZER P, TALLEY NJ, LEEMON M, ET AL. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1989-96.

Natalia Porceanu , doctorand
Clinica Medicală nr.1, Disciplina Sinteze Clinice
Departamentul Medicina Interna
USMF "Nicolae Testemitanu"
Chisinau, bd. Moscovei 5, ap 333
Te: 078-00-00-11
E-mail : nataliaporceanuyahoo.com