



INFILTRAȚIA LIPIDICĂ A PANCREASULUI

**Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Iulianna LUPAȘCO²,
Liudmila TOFAN-SCUTARU¹,
Gheorghe HAREA², Anna ȘCIUCHIN¹,**

¹Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Fatty pancreas disease

Fatty pancreas disease or pancreatic steatosis is less studied disease in contrast to fatty liver disease. Currently there is no uniform terminology, as well as doesn't exist clear criteria for its diagnosis.

The article provides a detailed literature review, reflects methods of examination, as well as possible mechanisms of pathogenesis and clinical significance of pancreatic steatosis with a submitted hypothesis of a possible relationship between hepatic steatosis and fatty pancreas.

Keywords: *pancreatic steatosis, fatty pancreas disease, fatty liver, metabolic syndrome, obesity, diabetes, insulin resistance*

Резюме**Жировая инфильтрация поджелудочной железы**

В отличие от стеатоза печени, жировая инфильтрация поджелудочной железы или стеатоз поджелудочной железы является менее изученным заболеванием. В настоящее время отсутствует единая терминология, также нет четких критериев постановки диагноза.

В статье представлен детальный обзор литературы, приведены методы исследования, затронут патогенез и клиническое значение стеатоза поджелудочной железы, представлена гипотеза о возможной взаимосвязи между стеатозом печени и стеатозом поджелудочной железы.

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, стеатоз печени, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность

Introducere

Obezitatea a devenit o problemă medicală majoră, dar și o problemă socială care afectează persoanele din diferite grupe socioeconomice și oameni de orice vârstă. Datele statistice prezintă că, în 1995, existau aproximativ 200 milioane de adulți obezi în întreaga lume și alte 18 milioane de copii cu masa corporală excesivă. În anul 2000, numărul de adulți obezi a crescut la peste 300 milioane; totodată, s-a estimat că peste 115 milioane de persoane suferă de probleme legate de obezitate [43]. Datorită prezenței acestei probleme la nivel mondial, Organizația Mondială a Sănătății a inventat termenul "globesity" [42].

Obezitatea este asociată cu un număr crescut de boli, cele mai grave fiind diabetul zaharat, patologiile cardiace, cerebrale și hepatice. Creșterea trigliceridelor și a acizilor grași liberi provoacă depuneri ectopice de lipide în ficat, inimă, mușchi și pancreas. Această acumulare poartă denumirea de *steatoză* și se corelează cu obezitatea și/sau insulinorezistența. Steatoza hepatică se referă la acumularea lipidelor în hepatocite, fiziopatologia, criteriile de diagnostic și implicațiile clinice ale acestui mecanism fiind bine cunoscute [41]. Efectele sindromului metabolic asupra pancreasului exocrin, însă, au fost mai puțin studiate. Există un număr mic de studii ce se referă la infiltrația lipidică a pancreasului, îndeosebi cu descrierea importanței acestei maladii în clinica de zi, comparativ cu cele ce țin de steatoza hepatică sau steatohepatită.

Terminologie

La ora actuală nu există o terminologie unică aprobată referitor la acumularea lipidelor în pancreas. Se cunosc următoarele sinonime pentru incluziuni de grăsime la nivelul pancreasului: lipomatoza pancreatică, infiltrație lipidică a pancreasului (ILP),

pancreas gras, pseudohipertrofie lipomatoasă, boala pancreasului gras nealcoolică, steatoză pancreatică [33]. La fel, nici o nomenclatură dihotomică n-a propus definiția histopatologică a infiltrației lipidice a pancreasului. În plus, nu a existat nici un studiu care ar corela explorarea din punct de vedere imagistic și patomorfologic a infiltrației lipidice a pancreasului. Un motiv ar putea fi autoliza rapidă a pancreasului, întâlnită în cadrul autopsiei [19]. Spre deosebire de biopsia ficatului, utilizată pe scară largă pentru diferite scopuri de diagnostic, biopsia pancreatică actualmente nu se practică.

Metode de diagnostic al ILP**Aspecte histologice ale infiltrației lipidice a pancreasului**

Primul studiu amplu la această temă a fost cel al lui Ogilvie din 1933, care a evaluat pancreasul exocrin la 19 pacienți obezi (17 dintre care au fost femei, cu o vârstă medie de 52 de ani) și 19 pacienți neobezi (11 dintre care au fost de sex feminin, cu o vârstă medie de 48,5 ani) [22]. S-a depistat că gradul de infiltrație lipidică a pancreasului a fost mai mare la pacienții obezi (în medie 17,1%) decât în grupul de control (în medie 9,3%). În ceea ce privește pancreasul endocrin, Ogilvie a depistat hipertrofia insulelor Langerhans la bolnavii obezi. Ogilvie a propus termenul *lipomatoză pancreatică* pentru depozitarea excesivă de lipide în țesutul pancreatic, care ulterior a fost înlocuit de *steatoză*.

După studiul lui Ogilvie, problema pancreasului gras a fost neglijată timp de mai mulți ani, iar în 1978, Olsen [23] a evaluat prezența unui pancreas gras la 394 autopsii. El a clasificat acumularea de lipide în pancreas în patru categorii:

- gradul 1 – secțiuni cu puține celule de lipide împrăștiate în parenchimul exocrin;
- gradul 4 – cu înlocuirea parțială sau totală a lobulilor exocrii cu țesut gras;
- gradele 2 și 3 – cu un număr de celule adipoase între gradele 1 și 4.

Persoanele studiate au fost împărțite în trei grupuri: cu greutatea scăzută, cu greutate normală și cu surplus de greutate. Olsen a găsit o corelație între conținutul de celule grase în pancreas și vârstă, precum și între prezența grăsimii din pancreas și supraponderabilitate.

Este important de menționat că, în aceste două studii, prezența lipidelor în pancreas a fost legată de prezența obezității, și nu a diabetului zaharat.

Mai recent (2010), van Greenen et al. [38] au dezvoltat primul sistem de gradare histopatologică a infiltrației lipidice a pancreasului – așa-numitul "scor al lipomatozei pancreatice". Acest sistem de clasificare menționează 3 grade de distribuție histo-

patologică: distribuție intralobulară, interlobulară și infiltrație lipidică totală. După Greenen [38], se cunosc următoarele variante de ILNP: *totală și subtotală*, care la rândul ei se împarte în:

- Tipul 1a: localizare preponderent la nivelul capului pancreatic;
- Tipul 1b: localizare preponderent la nivelul capului, gâtului și corpului;
- Tipul 2a: localizare preponderent la nivelul capului și al procesului uncinat;
- Tipul 2b: infiltrația lipidică a celei mai mari părți a pancreasului, cu excepția regiunii peribiliare.

Aspecte imagistice ale infiltrației lipidice a pancreasului

Odată cu introducerea tehnicii imagistice performante în practica clinică, a devenit posibilă efectuarea studiilor imagistice mai complexe, care sunt, într-o anumită măsură, similare cu autopsiile efectuate in vivo.

Una dintre cele mai importante tehnici este ecografia. Lee și colab. [13] au utilizat această tehnică pentru a evalua conținutul de lipide al pancreasului. Ei au folosit creșterea ecogenității corpului pancreatic peste ecogenitatea rinichiului ca indice de pancreas gras și au descoperit că un pancreas gras este legat numai de un sindrom metabolic. Aceste date au fost confirmate folosind ecoendoscopia într-un studiu care cuprindea 60 de pacienți și 60 de persoane de control [1]. În acest studiu, steatoza

hepatică, consumul de alcool și un IMC (indexul masei corporale) crescut au fost predictorii ai infiltrației lipidice a pancreasului [1].

Ultrasonografic infiltrația lipidică a pancreasului a fost clasificată în următoarele grade:

- *Absența infiltrației lipidice a pancreasului (figura 1A)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost similară ecogenității parenchimului renal;
- *Infiltrație lipidică ușoară a pancreasului (figura 1B)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost mai mare decât ecogenitatea rinichiului, dar esențial mult mai mică decât ecogenitatea grăsimii retroperitoneale;
- *Infiltrație lipidică moderată a pancreasului (figura 1C)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost mai mare decât ecogenitatea rinichiului, dar un pic mai joasă decât ecogenitatea grăsimii retroperitoneale;
- *Infiltrație lipidică gravă a pancreasului (figura 1D-E)*, unde ecogenitatea pancreasului a fost similară cu ecogenitatea grăsimii retroperitoneale.

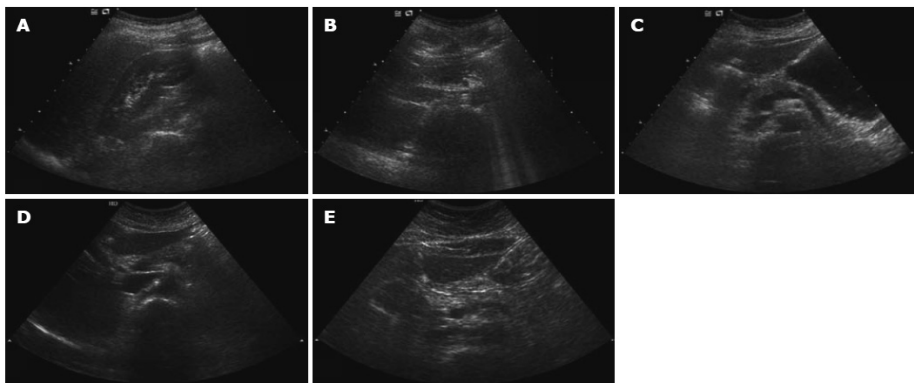


Figura 1. Gradele infiltrației lipidice a pancreasului

Volumul pancreasului de la naștere până la vârsta înaintată (maxim 100 ani) a fost evaluat într-un studiu retrospectiv [29] prin realizarea tomografiei computerizate la 133 de subiecți sub 20 de ani, 1721 adulți de peste 20 de ani și 165 de pacienți care aveau diabet zaharat de tip 2, evaluând minuțios prezența grăsimii pancreatice. S-a constatat că volumul pancreasului este în creștere relativ rapidă în copilărie, cu dimensiuni puțin modificate între 20 și 60 de ani și ulterior cu o scădere după vârsta de 60 de ani. Volumul pancreatic s-a dovedit a fi cu 16%-32% mai mare la pacienții obezi comparativ cu cei neobezi, iar creșterea volumului pancreatic la bolnavii obezi a fost similară la bărbați și la femei [29]. La pacienții obezi, volumul de grăsime crescut se menține până la vârsta de 70 de ani [29].

Este important de menționat că la pacienții diabetici volumul pancreasului era preponderent scăzut și nu a existat nicio diferență de volum al grăsimii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și la nediabetici; în plus, la cadavre, grăsimea pancreatică a fost similară la subiecții diabetici și cei nediabetici, în special s-a remarcat la bolnavii nediabetici corelația dintre infiltrația lipidică, obezitate și vârstă [29].

O tehnică mai bună de imagistică pentru evaluarea prezenței grăsimii în pancreas este imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Există cel puțin trei metode utilizate pentru a măsura grăsimea din pancreas cu ajutorul IRM, cea mai simplă fiind cea de utilizare a diferenței de frecvență între rezonanțele apei și grăsimii. Metoda Dixon permite procesarea datelor obținute prin IRM. Ultima tehnică, numită *tehnica de excitație spectral-spațială*, combină selectivitatea deplasării chimice în secvențe de imagini și obținerea unui gradient de ecou. Utilizând metoda IRM, Schwenzler și colab. [30] au constatat că conținutul de lipide crește de la capul la coada pancreasului. Într-un alt studiu s-a depistat că conținutul de lipide în pancreas crește direct proporțional cu IMC doar la

pacienții nediabetici [36], confirmând datele publicate anterior [10, 28, 29].

Fiziopatologie, importanța clinică

Spre deosebire de steatoza hepatică, mecanismele fiziopatologice și relevanța clinică a pancreasului gras rămân neclare.

Printre cele mai frecvente cauze ale apariției ILP sunt: bolile metabolice/endocrine (hiperlipidemia, diabetul zaharat), fibroza chistică, boala de depozitare (hemocromatoza), medicamentele (steroidii), boli infecțioase (infecții virale, de exemplu infecția HIV, sepsis), patologia hepatică, pancreatitele cronice. ILP poate fi asociată cu următoarele sindroame: Cushing, Shwachman-Diamond, Pearson (mitochondrial), Johanson-Blizzard [33].

Un studiu recent pe animale a raportat că acumularea lipidelor în pancreas este strict corelată cu o dietă hiperglicemică/hiperlipidică, ceea ce duce la distrugerea parenchimului pancreatic [41]. Unii autori au sugerat că infiltrația lipidică a pancreasului este asociată cu hiperlipidemia și aceasta joacă un rol important în generarea diabetului zaharat de tip 2 [8]. Gullo și colab. [9] au sugerat că hipercolesterolemia provoacă acumularea grăsimilor în pancreas și e legată de hiperamilasemia ulterioară. Studiile morfologice (de autopsie) au raportat că histologic se dezvoltă acumularea lipidelor în regiunea septurilor interlobulare mai pronunțat comparativ cu regiunea celulelor acinare [6, 21, 35], fiind corelate cu vârsta înaintată a pacienților [18].

În 2010, Fraulob și col. au realizat un studiu pe animale, șoareci hrăniți numai cu grăsimi, care au dezvoltat obezitate și insulinorezistență (factori de risc comuni atât pentru ILP, cât și pentru steatoza hepatică) [7]. După o perioadă mai lungă de alimentare utilizată în studiu a crescut conținutul de trigliceride la nivelul pancreasului, fără depuneri în ficat, sugerând că pancreasul este deosebit de sensibil la infiltrații ectopice de grăsimi [25].

Studiile în populația umană au arătat că ILP este asociată cu un IMC crescut [1, 10, 31], grăsime viscerală [13] și steatoză hepatică [1, 4, 31], deși ultimul fapt nu este recunoscut unanim. Cele mai multe dintre studiile realizate au avut un eșantion mic, cu includerea selectivă a pacienților [4, 31], ceea ce prezenta rezultate mai veridice decât studiile precedente, ce au inclus toți pacienții care au vizitat clinica de obezitate [13].

Există date contradictorii privind interrelația steatozei pancreatice cu ficatul gras. Două studii umane, folosind RMN și USG, n-au reușit să demonstreze relațiile dintre infiltrația lipidică nealcoolică a pancreasului și steatoza hepatică, posibil rezultatele obținute sunt limitate de numărul mic de subiecți

incluși în studiu (n = 8 și 17) [30, 36]. În schimb, un studiu recent histopatologic, care a examinat interrelațiile ILP cu steatoza hepatică, a sugerat că >65% din numărul total de pacienți cu ILP prezintă steatoză hepatică. S-a constatat că atât ILP interlobulară, cât și cea totală se asociază cu steatoza hepatică macroveziculară, dar este interesant faptul că nu a fost determinată corelația cu IMC.

Mai recent s-a demonstrat în materie histopatologică (postmortem), colectată de la 80 de pacienți, că cantitatea totală de grăsime pancreatică a fost un predictor semnificativ al prezenței bolii de ficat gras nealcoolice, această corelație fiind mediată de obezitate generală [38].

Infiltrația lipidică a pancreasului și interrelația cu funcția exocrină

Insuficiența pancreatică exocrină a fost raportată la 14,3% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2; de la o formă ușoară până la una moderată, ceea ce nu conduce la steatoze evidentă clinic la majoritatea diabeticilor [24]. Cu toate acestea, la pacienții cu steatoză pancreatică datele sunt limitate și se bazează prioritar pe rapoartele de caz. Lozano și colab. [16] au raportat doi pacienți adulți cu pierdere în greutate și steatoze masivă la care CT-ul în regim abdominal a demonstrat steatoză pancreatică severă; substituențele orale ale enzimelor pancreatice în asociere cu cimetidina au condus la o scădere semnificativă a steatozei și creșterea în greutate la ambii pacienți.

Folosind tomografia computerizată, So și colab. [34] au depistat o substituție completă a pancreasului cu țesutul adipos la o femeie în vârstă de 57 de ani care avea o istorie de 22 de ani de diaree cronică. Aubert și colab. [2] au raportat două cazuri de steatoză difuză, cu substituție a pancreasului cu grăsimi de gradul 1, asociată cu diaree cronică și steatoze în care administrarea enzimelor pancreatice a permis ameliorarea tabloului clinic. Reeșind din datele sus-numite, sunt necesare studii funcționale pancreatice pentru stabilirea gradului de substituție a țesutului pancreatic cu țesut adipos, cu determinarea insuficienței exocrine a pancreasului.

Infiltrația lipidică a pancreasului și interrelația cu funcția endocrină

Secreția insulinei crește paralel cu insulinorezistența pentru menținerea homeostazei glucozice la pacienții obezi; pacienții care sunt predispuși la diabet zaharat nu pot compensa în mod adecvat necesațiile majore de insulină [26]. Acumularea grăsimilor în insulele pancreatice conduce la secreția scăzută a insulinei, care poate explica cauza dezvoltării rezistenței la insulină, cu/sau imposibilitatea de a acoperi cerințele crescute de insulină și dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 [3, 5, 12, 14, 17, 21, 27].

Multe din studiile efectuate au indicat faptul că infiltrația lipidică a pancreasului poate duce la o pierdere a funcției celulelor β [11, 32] ceea ce, eventual, duce la dezvoltarea diabetului [39]. Studiul lui Heni et al. a indicat că grăsimea pancreatică este un determinant puternic în afectarea secreției de insulină, mai puternic decât grăsimea viscerală la subiecții cu prediabet [10]. În contrast cu aceste cercetări, un alt studiu, care a folosit standardul de aur pentru detectarea hiperglicemiei, nu a găsit nicio legătură între grăsimea pancreatică și funcția celulelor β la subiecții cu dismetabolism glucidic [37]. În mod similar, Tushuizen et al. n-au raportat nicio asociere între grăsimea pancreatică și disfuncția celulelor β la pacienții cu diabet zaharat [36].

Absența legăturii sugerează că, odată ce apare diabetul, factorii suplimentari precum ILP duc la un declin suplimentar al funcției celulelor- β , dar ILP nu prezintă un trigger [36]. Folosind tehnici diferite pentru a evalua conținutul de grăsime pancreatică, Tushuizen et al. [36] și Lingvay et al. [15] au observat că subiecții diabetici au avut un conținut semnificativ mai mare de grăsime pancreatică, decât cei nediabetici, iar Saisho și col., în lotul mai mare, n-au observat nicio diferență la CT [29].

O proporție mai mare de grăsime pancreatică a fost asociată cu creșterea nivelului de insulină la subiecții nediabetici obezi. Acest lucru poate indica faptul că efectul toxic al acumulării de grăsime pancreatică se exprimă mai greu prin deteriorarea β -celulelor pancreatice, iar dereglarea funcției apare și mai târziu – aproximativ cu un deceniu mai înainte de a fi diagnosticat diabetul zaharat tip 2 [21].

Generalizând cele expuse, în contextul interrelației steatoza hepatică – infiltrația lipidică a pancreasului, date fiind multe mecanisme comune implicate în dezvoltarea acestor două maladii, s-ar putea presupune că, de fapt, la o mare parte de bolnavi, depunerea lipidelor în pancreas este primară și precede acumularea lipidelor în ficat. O schemă posibilă care ar explica aceste interrelații poate fi următoarea: factorii trigger declanșează acumularea de lipide în pancreas, condiționând apariția insulinorezistenței. Aceasta, la rândul său, duce la dezvoltarea steatozei hepatice, iar patologia hepatică, odată dezvoltată, agravează maladia pancreatică, dar și accentuează unele componente ale sindromului metabolic, creând astfel un cerc vicios.

Concluzii

1. Infiltrația lipidică a pancreasului este un fenomen destul de răspândit, dar subestimat la moment, lipsind o definiție certă și o gradație histologică unanim acceptată.

2. Criterii certe de stabilire la etapele inițiale a diagnosticului de infiltrație lipidică a pancreasului nu există

3. Patogenia infiltrației lipidice a pancreasului actualmente trebuie examinată în strânsă legătură cu steatoza hepatică, iar înțelegerea mecanismelor de dezvoltare și evoluție a ILP va avea o mare importanță pentru înțelegerea mecanismelor insulinorezistenței

Bibliografie

1. Al-Haddad M., Khashab M., Zyromski N., Pungpapong S., Wallace M.B., Scolapio J., Woodward T., Noh K., Raimondo M. *Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study*. In: *Pancreas*, 2009; nr. 38, p. 672–675.
2. Aubert A., Gornet J.M., Hammel P., Lévy P., O'Toole D., Ruszniewski P., Modigliani R., Lémann M. *Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea*. In: *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2007; nr. 31, p. 303–306.
3. Bränström R., Leibiger I.B., Leibiger B., Corkey B.E., Berggren P.O., Larsson O. *Long chain coenzyme A esters activate the pore-forming subunit (Kir6. 2) of the ATP-regulated potassium channel*. In: *J. Biol. Chem.*, 1998; nr. 273, p. 31395–31400.
4. Choi C.W., Kim G.H., Kang D.H., Kim H.W., Kim D.U., Heo J., Song G.A., Park do Y., Kim S. *Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound*. In: *World. J. Gastroenterol.*, 2010; nr. 16, p. 4329–4334.
5. El-Assaad W., Buteau J., Peyot M.L., Nolan C., Roduit R., Hardy S., Joly E., Dbaibo G., Rosenberg L., Prentki M. *Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death*. In: *Endocrinology*, 2003; nr. 144, p. 4154–4163.
6. Ferrozzi F., Bova D., Campodonico F., De Chiara F., Uccelli M., Bacchini E., Grinzich R., de Angelis G.L., Battistini A. *Cystic fibrosis: MR assessment of pancreatic damage*. In: *Radiology*, 1996; nr. 198, p. 875–879.
7. Fraulob J.C., Ogg-Diamantino R., Fernandes-Santos C., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. *A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet*. In: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2010; nr. 46, p. 212–223.
8. Gulcan E., Gulcan A., Ozbek O. *Is there a role of pancreatic steatosis together with hypertriglyceridemia on the pathogenesis of diabetes in a patient with type 2 diabetes mellitus?* In: *Med. Hypotheses.*, 2007; nr. 68, p. 912–913.
9. Gullo L. *Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome*. In: *JOP*, 2006; nr. 7, p. 241–242; author reply 243–244.
10. Heni M., Machann J., Staiger H., Schwenzer N.F., Peter A., Schick F., Claussen C.D., Stefan N., Häring H.U., Fritsche A. *Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study*. In: *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2010; nr. 26, p. 200–205.
11. Kharroubi I., Ladriere L., Cardozo A.K., Dogusan Z., Cnop M., Eizirik D.L. *Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mecha-*

- nisms: role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress. In: *Endocrinology*, 2004; nr. 145, p. 5087–5096.
12. Lameloise N., Muzzin P., Prentki M., Assimacopoulos-Jeannet F. *Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion?* In: *Diabetes*, 2001; nr. 50, p. 803–809.
 13. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W., Han J.H., Jang E.C., Park J.Y., Son B.K., Kim S.H., Jo Y.J., Park Y.S. et al. *Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome.* In: *World J. Gastroenterol.*, 2009; nr. 15, p. 1869–1875.
 14. Liang Y., Buettger C., Berner D.K., Matschinsky F.M. *Chronic effect of fatty acids on insulin release is not through the alteration of glucose metabolism in a pancreatic beta-cell line (beta HC9).* In: *Diabetologia*, 1997; nr. 40, p. 1018–1027.
 15. Lingvay I., Esser V., Legendre J.L., Price A.L., Wertz K.M., Adams-Huet B., Zhang S., Unger R.H., Szczepaniak L.S. *Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans.* In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; nr. 94, p. 4070–4076.
 16. Lozano M., Navarro S., Pérez-Ayuso R., Llach J., Ayuso C., Guevara M.C., Ros E. *Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea.* In: *Pancreas*, 1988; nr. 3, p. 580–582.
 17. Maedler K., Oberholzer J., Bucher P., Spinas G.A., Donath M.Y. *Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function.* In: *Diabetes*, 2003; nr. 52, p. 726–733.
 18. Marks W.M., Filly R.A., Callen P.W. *Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition.* In: *Radiology*, 1980; nr. 137, p. 475–479.
 19. Marks W.M., Filly R.A., Callen P.W. *Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition.* In: *Radiology*, 1980; nr. 137, p. 475–479.
 20. Nghiem D.D., Olson P.R., Ormond D. *The “fatty pancreas allograft”: anatomopathologic findings and clinical experience.* In: *Transplant Proc.*, 2004; nr. 36, p. 1045–1047.
 21. Oakes N.D., Bell K.S., Furler S.M., Camilleri S., Saha A.K., Ruderman N.B., Chisholm D.J., Kraegen E.W. *Diet-induced muscle insulin resistance in rats is ameliorated by acute dietary lipid withdrawal or a single bout of exercise: parallel relationship between insulin stimulation of glucose uptake and suppression of long-chain fatty acyl-CoA.* In: *Diabetes*, 1997; nr. 46, p. 2022–2028.
 22. Ogilvie R.F. *The islands of Langerhans in 19 cases of obesity.* In: *J. Pathol.*, 1933; nr. 37, p. 473–481.
 23. Olsen T.S. *Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight.* In: *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.*, 1978; nr. 86A, p. 367–373.
 24. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C., Balzano G., Cantore M., Delle Fave G., Falconi M. *Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas.* In: *World J. Gastroenterol.*, 2013; nr. 19, p. 7930–7946.
 25. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. *Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition.* In: *Obesity (Silver Spring)*, 2008; nr. 16, p. 522–530.
 26. Poutou V. *Beta-cell lipotoxicity: burning fat into heat?* In: *Endocrinology*, 2004; nr. 145, p. 3563–3565.
 27. Ritz-Laser B., Meda P., Constant I., Klages N., Charollais A., Morales A., Magnan C., Ktorza A., Philippe J. *Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free fatty acid palmitate.* In: *Endocrinology*, 1999; nr. 140, p. 4005–4014.
 28. Saisho Y., Butler A.E., Butler P.C. *Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes: response to Tushuizen et al.* In: *Diabetes Care*, 2008; nr. 31, p. e38; author reply e39.
 29. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J., Monchamp T., Allen-Auerbach M., Rizza R.A., Butler P.C. *Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes.* In: *Clin. Anat.*, 2007; nr. 20, p. 933–942.
 30. Schwenzer N.F., Machann J., Martirosian P., Stefan N., Schraml C., Fritsche A., Claussen C.D., Schick F. *Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques.* In: *Invest. Radiol.*, 2008; nr. 43, p. 330–337.
 31. Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S., Berzin T.M., Sekhon S., Bennett G., Mehta G., Chuttani R., Kane R., Pleskow D., Sawhney M.S. *A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS.* In: *Gastrointest. Endosc.*, 2011; nr. 73, p. 987–993.
 32. Shimabukuro M., Higa M., Zhou Y.T., Wang M.Y., Newgard C.B., Unger R.H. *Lipoapoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyl-transferase overexpression.* In: *J. Biol. Chem.*, 1998; nr. 273, p. 32487–32490.
 33. Smits M.M., van Geenen E.J. *The clinical significance of pancreatic steatosis.* In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; nr. 8, p. 169–177 [PMID: 21304475 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.4].
 34. So C.B., Cooperberg P.L., Gibney R.G., Bogoch A. *Sonographic findings in pancreatic lipomatosis.* In: *Am. J. Roentgenol.*, 1987; nr. 149, p. 67–68.
 35. Tham R.T., Heyerman H.G., Falke T.H., Zwinderman A.H., Bloem J.L., Bakker W., Lamers C.B. *Cystic fibrosis: MR imaging of the pancreas.* In: *Radiology*, 1991; nr. 179, p. 183–186.
 36. Tushuizen M.E., Bunck M.C., Pouwels P.J., Bontemps S., van Waesberghe J.H., Schindhelm R.K., Mari A., Heine R.J., Diamant M. *Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes.* In: *Diabetes Care*, 2007; nr. 30, p. 2916–2921.
 37. van der Zijl N.J., Goossens G.H., Moors C.C., van Raalte D.H., Muskiet M.H., Pouwels P.J., Blaak E.E., Diamant M. *Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on beta-cell function in individuals with impaired glucose metabolism.* In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; nr. 96, p. 459–467.
 38. van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C., van der Peet D.L., Bloemena E., Mulder C.J. *Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease.* In: *Pancreas*, 2010; nr. 39, p. 1185–1190.
 39. van Raalte D.H., van der Zijl N.J., Diamant M. *Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity?* In: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2010; nr. 13, p. 478–485.
 40. Wong V.W., Wong G.L., Yeung D.K., Abrigo J.M., Kong A.P., Chan R.S., Chim A.M., Shen J., Ho C.S., Woo J. et al. *Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance*

- imaging*. In: Am. J. Gastroenterol., 2014; nr. 109, p. 589–597.
41. Yin W., Liao D., Kusunoki M., Xi S., Tsutsumi K., Wang Z., Lian X., Koike T., Fan J., Yang Y. et al. *NO-1886 decreases ectopic lipid deposition and protects pancreatic beta cells in diet-induced diabetic swine*. In: J. Endocrinol., 2004; nr. 180, p. 399–408.
42. *Globesity – the global fight against obesity*. Available from: http://www.foodpolitics.com/wp-content/uploads/Globesity-Report_12.pdf.
43. WHO. *Controlling the global obesity epidemic, 2003*. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>

Gheorghe Harea, cercetător științific,
Laboratorul *Gastroenterologie*,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
Tel.: (022) 205540; (373) 69137254
E-mail: g.harea@yahoo.com