

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI EXOCRINE PANCREATICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

Natalia PORCEREANU,

Clinica Medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus

Diabetes mellitus affects a lot of people all over the world. The quality of life of these patients is compromised and the mortality is furthermore influenced by the disease. Cardiovascular disease constitutes the major cause of mortality and morbidity in both type 1 (T1D) and type 2 (T2D) diabetes patients.

A complex approach of diabetic patients is imperative and multifactorial treatment is imperative for morbidity and mortality reduction. A lot of studies have shown high prevalence of exocrine pancreatic insufficiency at diabetic patients, in 40-70% of type 1 diabetes and 50% in type 2 diabetes. Pancreatic exocrine insufficiency defined as an inadequate pancreatic enzyme activity to digest food generally due to either insufficient enzyme production, insufficient enzyme activation, or to early enzyme degradation. Each of these physiopathologic mechanisms can be implied in the appearance of PEI in diabetic patients. Manifestations of PEI, maldigestion and malabsorption outcomes affect the quality of life and aggravate the prognosis of disease. A straight correlation between cardiovascular risk and hyperhomocysteinemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus is established by recent researches. PEI, along with celiac disease is one of the main causes of hyperhomocysteinemia in these diabetic patients.

Keywords: *exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus, pancreatic enzyme replacement therapy, hyperhomocysteinemia, malabsorption, FECl, enzyme replacement therapy*

Резюме

Лечение экзокринной панкреатической недостаточности у больных сахарным диабетом

Огромное количество людей во всем мире страдает сахарным диабетом, а осложнения этой болезни существенно ухудшают качество жизни больных и влияют на смертность. Главной причиной смерти больных как 1-м, так и 2-м типом диабета является сердечно-сосудистая патология. Становится необходимым комплексный подход к больным диабетом и мультифакториальное лечение в целях понижения заболеваемости и смертности. Множество научных исследований доказали высокую распространенность экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) среди лиц с сахарным диабетом: 40-70% среди пациентов с 1-м типом диабета и 50% среди пациентов со 2-м типом сахарного диабета. ЭПН является недостаточной активностью панкреатических ферментов в процессе пищеварения, вызванной пониженной продукцией ферментов, инактивацией или преждевременным разрушением панкреатических ферментов. Любой из перечисленных физиопатологических механизмов может встречаться у пациентов с сахарным диабетом. Проявления ЭПН, результаты мальабсорбции и мальнутриции понижают качество жизни этих больных и способствуют ухудшению прогноза сахарного диабета. Доказана связь между сердечно-сосудистым риском и гипергомоцистеинемией у пациентов

с СД. ЭПН наряду с целиакией является одной из главных причин возникновения гиперхomoцистеинемией у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: экзокринная панкреатическая недостаточность, эндокринная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет, гиперхomoцистеинемия, мальабсорбция, заместительная терапия ферментными препаратами

Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) este 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 [1].

Incidența IPE a fost găsită la 41% pacienți cu diabet zaharat (DZ) tip 1 și 22% pacienți cu DZ tip 2 [2]. Conform altor cercetări, aceasta a fost depistată la 50% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 și la 40-73 % dintre cei cu diabet zaharat tip 1 [11].

Cauzele IPE la bolnavii cu diabet zaharat sunt:

1. Reducerea producției enzimelor pancreatice, cauzată de lipsa țesutului funcțional (ca urmare a reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină; ischemia pancreasului exocrin și fibroza – consecință a microangiopatiei) de rând cu niveluri crescute de hormoni inhibitori (glucagon și somatostatina), care cauzează atrofia pancreasului exocrin;

2. Micșorarea stimulării neurohormonale endogene, alterarea reflexelor enteropancreatice, ca urmare a neuropției autonome diabetice;

3. Degradarea enzimatică prematură, ca urmare a reducerii timpului de contact în dismotilitatea intestinală, și sindromul intestinului subțire contaminat (overgrowth syndrome).

Stabilirea diagnosticului de IPE se face prin teste indirecte sau testul respirator cu C¹³-trigliceride. Testele directe sunt mai sensibile, dar dificil de utilizat în practica medicală și greu acceptate de către pacienți. Evaluarea FEC-1 este considerată o metodă veridică și este utilizată pe larg în diagnosticul IPE [18].

Au fost publicate cercetări asupra malabsorbției pancreatice, care au luat în calcul unii parametri serici ai statutului nutrițional (magneziul, prealbumina, albumina, retinol binding proteina, feritina, hemoglobina) [5]. A fost observată o reducere a acestor parametri în serul pacienților asimptomatici cu IPE. Diagnosticarea malabsorbției ar putea fi efectuată timpuriu, evaluând acești parametri.

Importanța diagnosticării timpurii a malabsorbției rezultă din complicațiile acesteia, deseori subevaluate, care agravează prognosticul pacienților cu diabet zaharat. Metabolismul vitaminelor și microelementelor este complex. Chiar și în

absența simptomelor digestive specifice, în cazul IPE are loc dereglarea absorbției micronutrienților în lumenul intestinal, în special a vitaminelor liposolubile. Hopovitaminoza în cazul acestor vitamine se dezvoltă foarte repede. În cazul deficitului de micronutrienți se formează cercuri vicioase, pentru activarea unor vitamine și menținerea proceselor fiziologice normale fiind necesare concentrații suficiente de alți micronutrienți în țesuturi. Deficitul de zinc, magneziu și cupru duce la alterarea toleranței la glucoză. Insuficiența de zinc provoacă lezarea celulelor acinare, stimularea hormonală a secreției pancreatice. Ca o 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 [21].

Deficitul de vitamină B12 este asociat cu manifestări hematologice, psihiatrice, neurologice. Este cauza anemiei megaloblastice, uneori și a pancitopeniei. Sechelele neurologice pot fi paresteziile, neuropatia periferică. Pot apărea iritabilitatea, demența, psihoza, scăderea memoriei. Deficitul de vitamină B12 are un efect cardiovascular indirect: similar deficitului de acid folic, deficitul acestei vitamine produce hiperhomocisteinemie, care este un factor de risc independent pentru boala aterosclerotică [9]. În organismul uman doar două reacții enzimatică sunt dependente de vitamina B12: acidul metilmalononic este convertit în succinil-CoA, vitamina B12 servind drept cofactor; homosisteina e convertită în metionină, având drept cofactori B12 și acidul folic. Astfel, deficitul de B12 și acid folic duce la majorarea homocisteinei și a acidului metilmalononic în ser.

La pacienții cu diabet zaharat, nivelul plasmatic al homocisteinei este majorat [15]. Nivelul respectiv este influențat de factori de mediu și genetici, de durata diabetului, vârstă, IMC, controlul metabolic, funcția renală, statusul vitaminic. Aproape 2/3 din prevalența hiperhomocisteinemiei este atribuită stutului vitaminic.

Nivelul majorat al homocisteinei în plasmă este asociat cu creșterea mortalității generale și cardiovasculare, creșterea incidenței atacurilor cerebrale, a demenței, bolii Alzheimer, fracturilor osoase, insuficienței cardiace cronice [14]. Nivelul moderat ridicat de homocisteină este asociat cu risc de infarct miocardic independent de alți factori cardiovasculari. Hiperhomocisteinemia corelează cu retinopatia diabetică, în special cu cea proliferativă.

Legătura directă dintre hiperhomocisteinemie și bolile cardiovasculare este demonstrată. Majorarea nivelului plasmatic al homocisteinei cu 3 mkM/l contribuie la creșterea cu 10% a riscului de patologie coronariană și cu 20% a riscului de accident cerebral

[16]. Hiperhomocisteinemia provoacă stresul oxidativ, formarea radicalilor liberi, mediată de homocisteină prin activarea metaloproteinazelor, provocând remodelarea matricei extracelulare. Activarea metaloproteinazelor degradează membrana bazală endotelială [17]. Multe dintre fenomenele ce implică procesele de oxidoreducere, care sunt amplificate în hiperhomocisteinemie, duc la apariția leziunilor aterosclerotice.

Terapia enzimatică de substituție cu fermenți pancreatici (TESP) este recomandată de ghidurile internaționale în tratamentul IPE. Mai multe trialuri clinice au demonstrat că terapia de substituție ameliorează excreția grăsimilor cu masele fecale la pacienții cu IPE. 12 trialuri clinice randomizate au demonstrat că TESP reduce semnificativ excreția grăsimilor, comparativ cu placebo, dar nu o normalizează complet [3]. Este ameliorată calitatea vieții la acești pacienți [4].

IPE la pacienții cu diabet zaharat este, de obicei, ușoară sau moderată și rar decurge cu steatoze, însa acești bolnavi frecvent suferă de simptome gastro-intestinale, care le alterează calitatea vieții. O mare parte din aceste simptome sunt consecință a IPE și vor ceda sub TESP.

Există numeroase interacțiuni între maldigestia pancreatică, microbiota intestinală, inflamația intestinală [6]. Se impune o reevaluare a managementului maldigestiei pancreatice, luând în considerație nu doar TESP. Vitaminele liposolubile și micronutrienții ca zincul, seleniul ar trebui evaluați și administrați la necesitate.

Ghidul Român pentru Diagnostic și Tratament al Insuficienței Pancreatice Exocrine, elaborat recent, include diabetul zaharat în lista patologiilor ce reprezintă o indicație pentru evaluarea IPE (gradul de evidență C4). Totodată, este accentuat faptul că nu există un simptom care ar exclude sau ar confirma IPE. Prin evaluarea FEC1 se apreciază secreția pancreatică și testarea FEC1 este utilă în diagnosticarea IPE (B, 3b). Testele directe nu sunt potrivite pentru diagnosticul IPE și sunt rar folosite în practică. Testul respirator cu ¹³C-trigliceride este util, dar inaccesibil în practica medicală. Printre indicațiile directe ale terapiei enzimatică de substituție nu se regăsește diabetul zaharat [1].

Tratamentul de substituție cu enzime pancreatice este benefic pentru pacienții cu diabet zaharat și IPE diagnosticată. Bolnavii cu FEC-1 <100 mcg/g trebuie să primească enzime pancreatice în doza 40.000-50.000 U lipază la mesele principale. Eficacitatea și siguranța terapiei enzimatică de substituție au fost demonstrate în 4 trialuri randomizate, dublu-orb, placebo-controlate. Nu există un consens în ceea ce privește doza terapeutică. Ghidul

italian prevede doza de 25.000-40.000 U la mesele principale, Australia și Spania – 40.000-50.000 U, iar Germania – 20.000-40.000 U. Succesul tratamentului de substituție enzimatic poate fi evaluat prin reducerea cantității de grăsimi la examenul coprologic, reducerea simptomelor, creșterea masei corporale, ameliorarea valorilor nutrienților.

Necesitatea terapiei de substituție în IPE asimptomatică este în continuare pusă în discuție, lipsind trialuri clinice randomizate. Totuși, rezultatele mai multor studii încurajează utilizarea fermenților pancreatici chiar în absența steatozei și pierderii ponderale.

Pacienții cu diabet zaharat cu o durată îndelungată a bolii trebuie să fie investigați în vederea depistării IPE, deoarece lipsa simptomelor nu exclude prezența IPE.

Hiperhomocisteinemia cauzată de IPE ar putea fi considerată un factor de risc cardiovascular, posibil modificabil.

Tratamentul IPE, pe lângă multitudinea de beneficii pentru pacienții cu diabet zaharat, ar reduce riscul cardiovascular prin influența asupra unuia dintre factorii de risc cardiovascular.

Bibliografie

1. Gheorghe C., Seicean A., Saftoiu A.J. *Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency*. In: *Gastrointest. Liver Dis.*, 2015 Mar.; nr. 24(1), p. 117-123.
2. Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J. et al. *High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients*. In: *Pancreatology*, 2003; nr. 3, p. 395-402.
3. Taylor J.R., Gardner T.B., Waljee A.K., Dimagno M.J., Schoenfeld P.S. *Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010; nr. 31, p. 57-72.
4. Czako L., Takacs T., Hegyi P. et al. *Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis*. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2003; nr. 17, p. 597-603.
5. Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E., Luaces-Regueira M., Castiñeiras-Alvariño M., Nieto-García L., Iglesias-García J. *Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis*. In: *Pancreatology*, 2012; nr. 12, p. 305-310.
6. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R., Pearce C.B., Wilson J.S., Wray N.H. *Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations*. In: *Med. J. Aust.*, 2010; nr. 193, p. 461-467.
7. Teichmann J., Mann S.T., Stracke H., Lange U., Hardt P.D., Bretzel R.G., Klör H.U. *Parathormone levels and Vitamin D metabolism in female patients with various grades of fecal elastase 1 deficiency*. In: *Eur. J. Med. Res.*, 2008; nr. 13, p. 563-567.
8. Cesari M., Zanchetta M., Burlina A., Pedon L. *Hyperhomocysteinemia is inversely related with left ventricular ejection fraction and predicts cardiovascular mortality*

- in high-risk coronary artery disease hypertensives*. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005 Jan.; nr. 25(1), p. 115-121. Epub 2004 Nov. 4.
9. Khandanpour N., Loke Y.K., Meyer F.J., Jennings B., Armon M.P. *Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis*. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2009; nr. 38(3), p. 316–322.
 10. Papatheodorou L., Weiss N. *Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia*. In: *Antioxid. Redox. Signal*, 2007 Nov.; nr. 9(11), p. 1941-1958.
 11. Groger G., Layer P. *Exocrine pancreatic function in Diabetes mellitus*. In: *Eur. J. Gastroent. Hepatol.*, 1995; nr. 7; p. 740-746.
 12. .Domingues-Muños J.E. *Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is indicated, what is goal and how to do it?* In: *Advances in Medical Sciences*, 2011, Vol. 56(1), p. 1-5.
 13. Selhub J. *Public health significance of elevated homocysteine*. In: *Food Nutr. Bull.*, 2008 Jun.; nr. 29 (2 Suppl), p. S116-S125.
 14. Audelin M.C., Genest J. Jr. *Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. In: *Atherosclerosis*, 2001; nr. 159, p. 497–511.
 15. Author Members of the Homocysteine Studies Collaboration: R. Clarke, R. Collins. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis*. In: *JAMA*, 2002; nr. 288, p. 2015–2022.
 16. Shastry S., Tyagi S.C. *Homocysteine induces metalloproteinase and shedding of beta-1 integrin in microvessel endothelial cells*. In: *J. Cell. Biochem.*, 2004; nr. 93, p. 207–213.
 17. Asbjorn Mohr Drewes. *Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency*. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2013 November 14; nr. 19(42); p. 7258-7266.
 18. 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*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2013 November 28; nr. 19(44), p. 7930–7946.
 19. Ewald N., Bretzel R.G. *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*. In: *Diab. Metab. Res. Rev.*, 2007; nr. 23, p. 386-391.
 20. Pandelis Fotiou, Athanasios Raptis, George Apergis, George Dimitriadis, Ioannis Vergados, and Panagiotis Theodossiadis J. *Vitamin Status as a Determinant of Serum Homocysteine Concentration in Type 2 Diabetic Retinopathy*. In: *Diabetes Res.*, 2014; 2014: 807209. Published online 2014 Jun 10.
 21. Губергриц Н. *Практическая панкреатология*. 2006; с. 269-311.

Natalia Porcoreanu, doctorandă,
 Clinica Medicală nr. 1, Disciplina Sinteze clinice,
 Departamentul Medicina Internă,
 USMF Nicolae Testemițanu
 Te: 022-44-63-02
 E-mail: nataliaporcoreanu@yahoo.com