

Discuții

Astfel, în rezultatul determinării agenților vasoactivi s-a demonstrat prezența unui antagonism între activitatea hormonilor vasoconstrictori sistemici (ET-1) și cei vasodilatatori locali (PGE-2) la pacienții cu CH decompensată.

S-a constatat că valorile PGE-2, comparativ cu grupul de control, scad odată cu avansarea cirozei hepatice, iar în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, când perfuzia renală este compromisă, efectul vasodilatator al PGE-2 se micșorează semnificativ. Un impact important din punct de vedere patofiziologic, cu consecințe nefavorabile în evoluția cirozei hepatice clasele Child-Pugh B și C, îl are remodelarea vasculară negativă la nivelul perfuziei renale, determinată de antagonismul factorilor vasoactivi ET-1 și PGE-2.

Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatremia, scăderea răspunsului la diuretice și instalarea edemelor refractare la tratament diuretic.

Concluzii

La pacienții cu ciroză hepatică decompensată clasele Child-Pugh B și C, prezența ascitei refractare la tratament diuretic, tulburărilor de diureză mărturisesc despre o destabilizare importantă a funcției renale.

Clearance-ul creatininei, ca marker al ratei filtrației glomerulare în ciroza clasa Child-Pugh A, a fost la valori normale, iar odată cu progresarea cirozei și administrarea mai frecventă a diureticelor a scăzut semnificativ.

Determinarea valorilor plasmatică ale ET-1 și PGE-2 contribuie la elucidarea și constatarea vasoconstricției renale la pacienții cu ciroză hepatică, determinându-se o creștere semnificativă a activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale.

Sinteza PGE-2 în rinichi este treptat inhibată de perturbările hemodinamice renale odată cu avansarea cirozei hepatice, ceea ce se traduce prin micșorarea valorilor PGE-2 în ser la bolnavii cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C.

Se constată creșterea valorilor endotelinei-1 ca cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C.

Bibliografie

1. Adebayo D. et al. *Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy*. In: *Kidney International*, 2015, nr. 87, p. 509-515.
2. Afzelius P., Bazeghi N., Bie P., Bendtsen F., Vestbo J., Møller S. *Circulating nitric oxide products do not solely reflect nitric oxide release in cirrhosis and portal hypertension*. In: *Liver. Int.*, 2011 Oct; nr. 31(9), p. 1478-3231.

3. Appenrodt B., Zielinski J., Brensing K.A., Heller J., Sauerbruch T., Schepke M. *Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis*. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009 Dec; nr. 21(12), p. 1428-1432.
4. Baik S., Jee M., Jeong P., Kim J., Ji S., Kim H., Lee D., Kwon S. et al. *Relationship of hemodynamic indices and prognosis in patients with liver cirrhosis*. In: *Korean J. Intern. Med.*, 2004 Sep; nr. 19(3), p. 165-170.
5. Bosch J., Abraldes J., Fernández M., García-Pagán J. *Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension*. In: *J. Hepatol.*, 2010 Sep; nr. 53(3), p. 558-567.
6. Cavaşin M., Semus H., Pitts K., Peng Y., Sandoval J., Chao J., Plato CF. *Acute effects of endothelin receptor antagonists on hepatic hemodynamics of cirrhotic and noncirrhotic rats*. In: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2010 Jun; nr. 88(6), p. 636-643.
7. Chuan-Ming H., Matthew D. *Physiological Regulation of Prostaglandins in the Kidney*. In: *Annual Review of Physiology*, 2008 March; nr. 70, p. 357-377.

Lilia Vlasov, dr. șt. medicale, conf. univ.,
Departamentul *Medicină Internă*,
Clinica Medicală nr. 1, Disciplina *Sinteze clinice*,
USMF N. Testemițanu
Tel: +373 69430513
E-mail: liliavlasov@yahoo.com

INSUFICIENȚA EXOCRINĂ PANCREATICĂ – COMPLICAȚIE FRECVENTĂ A DIABETULUI ZAHARAT

Natalia PORCERANU,
Eugen TCACIUC, Natalia BALTAG,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Pancreatic exocrine insufficiency – a frequent diabetic complication

Anatomical structure and neighborhood of endocrine and exocrine pancreas have denoted the importance of theirs interactions' study. The reduced trophic effects of local action of high insulin concentration, decreased endogenous neurohormonal stimulation, pancreatic diabetic microangiopathy and fibrosis are some of the mechanisms that led to the necessity of these researches. The exocrine pancreatic function was studied on a group of 48 patients with type I diabetes mellitus. Exocrine pancreatic insufficiency was diagnosed using the FEC-1 test (immunoenzymatic assay ELISA). A correlation between EPI and diabetic complications, diabetes duration and some biochemical parameters was found.

Keywords: *diabetes mellitus, exocrine pancreatic function, exocrine pancreatic insufficiency, FEC-1*

Резюме

Экзокринная панкреатическая недостаточность – частое осложнение сахарного диабета

Анатомические особенности и соседство эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы доказали важность изучения их взаимодействий. Уменьшение трофического эффекта локальной активности высокой концентрации инсулина, понижение нейрогуморальной эндогенной стимуляции, панкреатическая микроангиопатия и фиброз органа только несколько механизмов, которые аргументируют важность исследований в этой области. У 48 пациентов с I типом сахарного диабета была исследована экзокринная функция поджелудочной железы. Экзокринную панкреатическую недостаточность выявили путём определения панкреатической фекальной эластазы (эластаза I) иммуноэнзиматическим методом. Была выявлена взаимосвязь между экзокринной панкреатической недостаточностью и осложнениями диабета, длительностью сахарного диабета и некоторыми биохимическими показателями.

Ключевые слова: *сахарный диабет, экзокринная функция поджелудочной железы, экзокринная панкреатическая недостаточность, панкреатическая фекальная эластаза (эластаза I)*

Introducere

Insuficiența funcției exocrine a pancreasului este o condiție patologică întâlnită nu doar în cadrul pancreatitei, ci și o consecință a altor maladii, diabetul zaharat (DZ) fiind una dintre acestea [1].

Incidența insuficienței exocrine pancreatice (IEP) la pacienții cu DZ este un subiect controversat. Conform unor date din literatura de specialitate, prezența IEP este atestată la 50% din pacienții cu DZ tip II și la 30% din pacienții cu DZ tip I [2]. Rezultatele altor cercetări demonstrează o frecvență mai mare a IEP la pacienții cu tipul I de DZ – la 60-80% dintre aceștia [6].

Cercetarea funcției exocrine a pancreasului prin metode directe era efectuată pe un număr redus de pacienți, din cauza dificultăților tehnice și caracterului său invaziv. În ultimii 20 de ani a fost utilizată metoda neinvazivă de evaluare a funcției pancreasului exocrin prin aprecierea concentrației elastazei pancreatice în materii fecale (FEC-1) [9]. Această metodă a demonstrat specificitate și sensibilitate mare și a devenit un test-standard pentru diagnosticarea IEP.

Corelația dintre FEC-1 și funcția reziduală a celulelor- β pancreatice (C-peptid) la pacienții cu DZ,

corelația dintre FEC-1 și durata diabetului sugerează că IPE este o complicație a DZ.

Studii recente demonstrează creșterea riscului de ateroscleroză și evenimente cardiovasculare fatale la pacienții cu DZ tip I și IEP [8, 12]. Pacienții cu IEP netratată dezvoltă dezechilibru al vitaminelor și micronutrienților, sunt expuși riscului de a dezvolta osteoporoză [5]. Prezența IPE și manifestările ei afectează calitatea vieții pacienților și agravează prognosticul [14].

DZ tip I care apare la copii și persoane tinere, cu o speranță mare de viață, necesită un management corect de lungă durată. De rând cu complicațiile microvasculare cunoscute, IEP și consecințele sale necesită o abordare terapeutică corectă [4, 10]. Aceasta ar ameliora prognosticul pacienților cu tip I de diabet.

Scopul acestui studiu a fost de a cerceta corelația IPE cu durata DZ, parametrii biochimici și complicațiile diabetului la pacienții cu DZ tip I.

Material si metode

Am realizat un studiu pe un lot de 48 subiecți cu DZ tip I (28 femei și 20 bărbați) cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 de ani (confirmat prin Ac anti-GAD). Nu au fost incluși în studiu subiecții cu istoric de boli gastrointestinale, pancreatită cronică, cu istoric de consum abuziv de alcool. Au fost înregistrate datele antropometrice și clinice ale pacienților. A fost cercetată funcția pancreasului exocrin, evaluând FEC-1 (elastaza pancreatică în materii fecale) prin metoda imunoenzimatică (ELISA).

Au fost apreciate complicațiile diabetului: retinopatia diabetică (oftalmoscopic), nefropatia diabetică, neuropatia autonomă cardiovasculară (teste Ewing), neuropatia diabetică periferică (scorul Toronto). Au fost apreciați o serie de parametri biochimici: HbA1c, Fe, proteina totală, albumina, hemoleucograma. Pentru analiza statistică s-a folosit criteriul Pearson χ^2 , testul Student-t. Valoarea lui $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă. Datele au fost prelucrate statistic cu programul SPSS.

Rezultate obținute

Subiecții incluși în cercetare au fost împărțiți în trei loturi, în funcție de valoarea FEC-1: lotul 1 – cu o reducere semnificativă a funcției exocrine pancreatice (FEC-1 < 100 mkg/g), lotul 2 – cu o scădere moderată a funcției exocrine (FEC-1 între 100 și 200 mkg/g); lotul 3 – cu funcția exocrină a pancreasului intactă (FEC-1 > 200 mkg/g).

Între loturile 1 și 3 a fost atestată o corelație indirectă semnificativă statistic ($p < 0,05$) între durata diabetului și valoarea FEC-1. IMC a corelat direct cu FEC-1 ($p < 0,05$) între loturile 1 și 2, 1 și 3. S-a obser-

vat o corelație directă medie între FEC-1 și valoarea albuminei ($p < 0,05$), precum și valoarea hemoglobinei, corelație directă între valoarea FEC-1 și proteinei ($p < 0,01$). Corelația dintre valoarea HbA1c și FEC-1 nu a fost relevantă din punct de vedere statistic. Neuropatia diabetică periferică a fost mai severă în grupul pacienților cu valoarea FEC-1 redusă ($p < 0,001$; $r = 0,72$). Insuficiența pancreatică exocrină a fost mai gravă la subiecții cu neuropatie autonomă cardiovasculară mai avansată ($p < 0,05$).

Valorile proteinei totale și albuminei serice în funcție de severitatea IEP și corelația duratei diabetului cu IEP

Parametri	FEC-1 <100 mkg/g (n=12)	FEC-1 =100-200 mkg/g (n=18)	FEC-1 >200 mkg/g (n=18)	p_{2-3}	p_{1-2}	p_{1-3}
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$			
Durata (ani)	17,3 ± 3,11	13,7 ± 2,39	8,33 ± 2,44	>0,05	>0,05	>0,05
Proteina (g/l)	63,6 ± 3,07	71,88 ± 1,68	75,7 ± 0,79	>0,05	<0,05	<0,05
Albumina (g/l)	30,83 ± 2,54	36,3 ± 1,027	40,4 ± 1,29	<0,05	>0,05	<0,05

Notă: p_{1-2} – diferența dintre grupurile 1 și 2 de studiu; p_{1-3} – diferența dintre grupurile 1 și 3 de studiu; p_{2-3} – diferența dintre grupurile 2 și 3 de studiu.

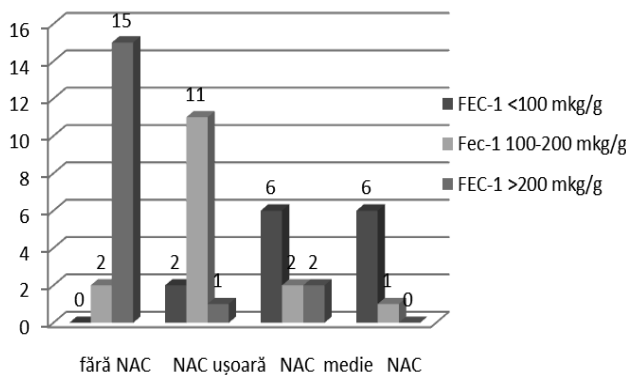


Figura 1. Corelația dintre IEP și neuropatia autonomă cardiovasculară

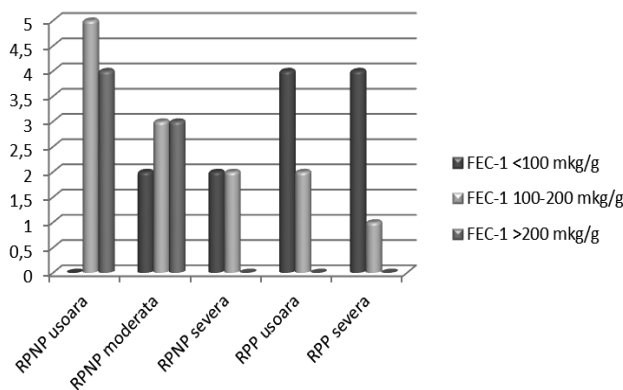


Figura 2. Corelația dintre IEP și retinopatia diabetică

Concluzii

Severitatea IEP este direct proporțională cu durata DZ. Nu a fost demonstrată o corelație între valoarea HbA1c și IEP (HbA1c fiind o valoare variabilă, care reflectă o perioadă de scurtă durată a compensării DZ). Severitatea complicațiilor microvasculare ale diabetului este corelată cu gradul IEP. Această legătură sugerează că IEP poate fi considerată o complicație a DZ.

La pacienții cu IEP severă se observă manifestări de malabsorbție – valori reduse ale albuminei serice, proteinei totale serice, fierului seric.

IEP este o condiție patologică ce nu ar trebui neglijată la pacienții cu DZ tip I, fiind necesare depistarea timpurie a acesteia și administrarea tratamentului adecvat.

Bibliografie

- Gheorghe C., Seicean A., Saftoiu A.J. *Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency*. In: *Gastrointestin Liver Dis.*, 2015 Mar; nr. 24(1), p. 117-123.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Groger G., Layer P. *Exocrine pancreatic function in Diabetes mellitus*. In: *Eur. J. Gastroent. Hepatol.*, 1995; nr. 7; p. 740-746.
- Selhub J. *Public health significance of elevated homocysteine*. In: *Food Nutr. Bull.*, 2008 Jun; nr. 29(2 Suppl), p. 116-125.
- Audelin M.C., Genest J.Jr. *Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. In: *Atherosclerosis*, 2001; nr. 159, p. 497-511.
- Asbjorn Mohr Drewes. *Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency*. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2013 November 14; nr. 19(42); p. 7258-7266.
- 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.

11. 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.
12. Author Members of the Homocysteine Studies Collaboration: R. Clarke, MD, R. Collins, M. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis.* JAMA, 2002; nr. 288, p. 2015-2022.
13. Губуергриц Н. *Практическая панкреатология,* 2006; с. 269-311.
14. 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.

Natalia Porcereanu, doctorandă,
Clinica medicala nr. 1, Disciplina Sinteze Clinice,
Departamentul Medicina Internă,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel: 022-44-63-02
E-mail : nataliaporcereanu@yahoo.com

MUTAȚIA GENICĂ R117H (CFTR) LA PACIENȚII CU PANCREATITĂ CRONICĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

Rodica BUGAI¹, Nicolae BARBACAR², Ion ȚÎBÎRNĂ¹,
¹USMF Nicolae Testemițanu,
²Laboratorul de Genetică Moleculară al
Institutului de Genetică al AȘM

Summary

R117H (CFTR) gene mutation in the patients with chronic pancreatitis from the Republic of Moldova

Genetic studies in recent decades have proven the importance of CFTR gene mutations in the pathophysiology of chronic pancreatitis (CP). The aim of the study was to determine the frequency of R117H (CFTR) mutation in CP patients in Moldova vs healthy people. The results revealed a higher, statistically significant, frequency of the mutation R117H (CFTR) in CP patients vs healthy people, in homozygous variant, predominantly in the patients with latent CP and a frequent combination with the other mutations (N34S/SPINK1 and R122H/PRSS1), which reflects the high degree of risk posed by these mutations in the heterogeneous population of Moldova.

Keywords: chronic pancreatitis, R117H /CFTR

Резюме

Мутация гена R117H (CFTR) у больных с хроническим панкреатитом в Республике Молдова

Генетические исследования последних десятилетий доказали важность мутаций гена CFTR в патофизиологии хронического панкреатита (ХП). Цель исследования состояла в том, чтобы определить частоту мутаций R117H (CFTR) у больных с ХП в Молдове и у здоровых людей. Результаты выявили более высокую, статистически значимую, частоту мутации R117H (CFTR) у больных с ХП по сравнению со здоровыми, преимущественно в гомозиготном варианте у пациентов с латентным ХП и частые комбинации с другими мутациями (N34S/SPINK1 и R122H/PRSS1), что отражает высокую степень риска, связанного с этими мутациями, в гетерогенной популяции Республики Молдовы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, R117H (CFTR)

Introducere

Progresele înregistrate în domeniul geneticii au demonstrat că factorii genetici joacă un rol important în susceptibilitatea față de agresiunile pancreatice, în severitatea și evoluția procesului inflamator. Mutațiile genei, ce codifică regulatorul de conducere transmembranar al fibrozei chistice (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) au o prevalență înaltă la pacienții cu pancreatită cronică (PC) de diferită etiologie. CFTR codifică o proteină transmembranară de pe suprafața majorității celulelor epiteliale și funcționează ca un canal AMF-ciclic, ce permite trecerea anumitor anioni prin peretele celular (Cl⁻, HCO₃⁻ ș.a.), datorită gradientului lor electrochimic [5], fiind în același timp reglator al altor canale ionice, de ex. canalul epitelial de sodiu (ENaC – epitelial sodium channel) și a unui grup de transportori de bicarbonați (SLC26) [3].

Este de menționat că CFTR e un canal reglat anionic, ce se deschide sub influența hormonilor secretați în duoden, a polipeptidei intestinale vasoactive (VIP) prin creșterea AMF ciclic sau a factorilor ce majorează nivelul de calciu [5, 2]. Reglarea se produce și prin intermediul WNK1, SPAK/OSR1, care inhibă antiporterul clorid-bicarbonat (SLC26a6) [Park HW et al., 2010].

În mod normal, proteina CFTR conduce clorurile și tiocinanurile, încărcate negativ, în afara celulei epiteliale. În rezultat se formează un gradient electric și ionii de sodiu, încărcăți pozitiv, se mișcă în aceeași direcție ca și clorura printr-o cale paracelulară, cu ieșirea apei din celulă prin osmoză și formarea unui mucus mai lichid. În cazul mutațiilor la nivelul CFTR se formează secreții vâscoase, ce obturează bronhiile, canalele pancreatice, căile biliare, canalele deferente (structuri prin care circulă lichidul spermatic).