



ARTICOL DE CERCETARE

## Impactul calității controlului glicemic asupra sindromului de insuficiență pancreatică exocrină la pacienții cu diabet zaharat tip I: studiu de tip caz-control

Natalia Porcereanu<sup>1\*</sup>, Eugen Tcaciuc<sup>2†</sup><sup>1</sup>Secția de endocrinologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;<sup>2</sup>Disciplina gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 13.12.2018

Data acceptării spre publicare: 11.03.2019

**Autor corespondent:**

Natalia Porcereanu, medic endocrinolog

Secția de endocrinologie

Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”

str. Alecu Russo, 11, Chișinău, Republica Moldova, MD-2068

e-mail: nataliaporcereanu@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

## The impact of quality of glycaemic control on exocrine pancreatic insufficiency syndrome in patients with type I diabetes mellitus: case-control study

Natalia Porcereanu<sup>1\*</sup>, Eugen Tcaciuc<sup>2†</sup><sup>1</sup>Endocrinology unit, Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime”, Chisinau, Republic of Moldova;<sup>2</sup>Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 13.12.2018

Accepted for publication on: 11.03.2019

**Corresponding author:**

Natalia Porcereanu, endocrinologist

Endocrinology unit

Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime”

11, Alecu Russo str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2068

e-mail: nataliaporcereanu@yahoo.com

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Este insuficient elucidată cauza prevalenței majorate a insuficienței pancreatice exocrine (IPE) la pacienții cu diabet zaharat (DZ), cât și factorii predispozanți.

**Ipoteza de cercetare**

Poate exista o corelație între complicațiile microvasculare ale DZ și IPE, aceasta din urmă fiind o consecință a neuropatiei diabetice autonome, care ar putea fi influențată favorabil de către o compensare glicemică satisfăcătoare.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

A fost demonstrat faptul că existența complicațiilor microvasculare ale DZ și compensarea lui nesatisfăcătoare au o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea IPE la pacienții cu DZ tip I.

**What is not known yet, about the topic**

The cause of the increased prevalence of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with diabetes mellitus (DM) and predisposing factors is insufficiently elucidated.

**Research hypothesis**

There may be a correlation between microvascular complications of DM and PEI, the latter being a consequence of autonomic diabetic neuropathy, which could be favorably influenced by satisfactory glycaemic compensation.

**Article's added novelty on this scientific field**

It has been shown that the existence of microvascular complications of DM and the compensation of unsatisfactory DM have an important predictive value for the development of PEI in patients with type I DM.

**Rezumat**

**Introducere.** Diabetul zaharat tip I este o patologie metabolică autoimună care afectează persoanele tinere, cu consecințe importante asupra calității vieții, morbidității și mortalității. Pe lângă complicațiile microvasculare binecunoscute, conduita terapeutică a cărora este ghidată pornind de la o bază solidă de date științifice, există și condiții patologice lega-

**Abstract**

**Introduction.** Type I diabetes is an autoimmune metabolic pathology that affects young people, with significant consequences on quality of life, morbidity and mortality. In addition to well-known microvascular complications, the therapeutic management of which is guided by a solid scientific data base, there are pathological conditions related to DM less investi-

te de DZ mai puțin cercetate. Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) are o prevalență înaltă la pacienții cu DZ, chiar și în lipsa unei patologii organice a pancreasului. Dereglarea proceselor digestiei și absorbției micronutrienților drept consecință a IPE nedepistate și netratate, rezultă în alterarea calității vieții pacienților și influențează nefavorabil prognosticul persoanelor cu DZ. Scopul cercetării a fost elucidarea interrelațiilor dintre IPE și complicațiile microvasculare diabetice, cât și gradul compensării metabolismului glucidic la pacienții cu DZ și IPE.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu de tip caz-control, care a inclus un număr de 138 de pacienți cu DZ tip I, fără patologie organică a sistemului digestiv. Lotul de bază a fost constituit din 67 de pacienți cu DZ tip I și IPE (elastaza pancreatică în materii fecale  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$ ), iar lotul de control a fost reprezentat de 71 de pacienți cu DZ tip I, cu funcția exocrină a pancreasului intactă. Au fost evaluate complicațiile microvasculare ale DZ: neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, neuropatia diabetică periferică. Ancheta folosită a cuprins datele anamnestiche: vârsta la momentul cercetării, vârsta la debutul DZ, durata DZ, regularitatea autocontrolului glicemic, ajustarea sistematică a dozelor de insulină, frecvența complicațiilor acute diabetice (stări de hipoglicemie și cetoacidoză). Au fost evaluați parametrii biochimici: peptidul C, hemoglobina glicată (HbA1c) și glicemia bazală.

**Rezultate.** A fost demonstrată o prevalență mai mare a complicațiilor microvasculare ale DZ în lotul cu IPE, comparativ cu lotul fără IPE. Au fost obținute diferențe statistice semnificative între loturile de cercetare în ceea ce privește durata DZ, vârsta pacienților la momentul cercetării, aceste valori fiind mai mari în lotul cu IPE. Vârsta pacienților la debutul DZ nu a corelat cu disfuncția exocrină a pancreasului. Pacienții din lotul cu IPE au avut o compensare glicemică mai proastă, comparativ cu lotul fără IPE, valoarea hemoglobinei glicate ( $8,36 \pm 0,17$  vs.  $7,80 \pm 0,13$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) și a glicemiei bazale fiind mai mari în lotul cu IPE ( $8,41 \pm 0,33$  vs.  $7,21 \pm 0,19$  mmol/l;  $p < 0,01$ ).

**Concluzii.** Insuficiența pancreatică exocrină la pacienții cu DZ are drept una dintre principalele cauze neuropatia diabetică autonomă. La aceasta contribuie compensarea nesatisfăcătoare a DZ și un control glicemic precar. Există o dependență între IPE și complicațiile microvasculare ale DZ, cât și durata diabetului.

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat, peptid C, hemoglobină glicată, insuficiență pancreatică exocrină, neuropatie diabetică autonomă.

## Introducere

Pe parcursul ultimelor decenii, au fost elucidate mai multe aspecte ale interacțiunilor porțiunii exocrine și endocrine ale pancreasului, fenomen cunoscut sub termenul „axa insulin-acinară”. Cercetările de ultimă oră, făcute asupra țesuturilor pancreatice, au demonstrat influența hormonilor insulari asupra pancreasului exocrin, primele cercetări de acest fel fiind efectuate la pacienții cu DZ. IPE este o condiție patologică în-

gated. PEI has a high prevalence in DM patients even in the absence of an organic pathology of the pancreas. Dereglarea proceselor digestiei și absorbției micronutrienților drept consecință a IPE nedepistate și netratate, rezultă în alterarea calității vieții pacienților și influențează nefavorabil prognosticul persoanelor cu DZ. Scopul cercetării a fost elucidarea interrelațiilor dintre IPE și complicațiile microvasculare diabetice, cât și gradul compensării metabolismului glucidic la pacienții cu DZ și IPE.

**Material and methods.** A case-control study was performed on 138 patients with type I DM without organic digestive pathology. The baseline (PEI) group consisted of 67 patients with type I DM and PEI (faecal pancreatic elastase  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$ ), and the non-PEI group consisted of 71 patients with type I DM with intact pancreatic exocrine function. The microvascular complications of DM have been evaluated such as: autonomic cardiovascular diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, peripheral diabetic neuropathy. The survey used included the anamnestic data: age at the time of research, age at onset DM, DM term; regular glycemic control, systemic adjustment of insulin doses, frequency of acute diabetic complications (hypoglycaemic and ketoacidosis conditions). biochemical parameters: peptide C, glycated hemoglobin (HbA1c) and basal glycaemia were evaluated.

**Results.** A higher prevalence of microvascular complications of DM in the PEI group was demonstrated compared to the non-PEI group. Significant statistical differences were obtained between the research groups in terms of age of the patients at the time of research, DM, these values being higher in the PEI group. The age of patients at the onset of DM did not correlate with exocrine dysfunction of the pancreas. Patients in the PEI group had a poorer glycemic compensation compared to the non-PEI group, glycated hemoglobin ( $8.36 \pm 0.17$  vs.  $7.80 \pm 0.13$  mmol/l;  $p < 0.05$ ) and basal glycaemia being higher in the PEI group ( $8.41 \pm 0.33$  vs.  $7.21 \pm 0.19$  mmol/l;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Exocrine pancreatic insufficiency in patients with DM is one of the main causes of autonomic diabetic neuropathy. To this contributes unsatisfactory compensation of DM and poor glycemic control. There is a dependence between PEI and microvascular complications of DM and the duration of diabetes.

**Key words:** diabetes mellitus, peptide C, glycated hemoglobin, exocrine pancreatic insufficiency, autonomic diabetic neuropathy.

## Introduction

Over the past decades, several aspects of the interactions of the exocrine and endocrine portion of the pancreas have been elucidated, a phenomenon known as the “insulin-acinar axis”. Recent research on pancreatic tissues has demonstrated the influence of insulin hormones on exocrine pancreas, the first such research being performed in patients with DM. PEI is a pathological condition commonly found in patients with

tâlnită frecvent la pacienții cu DZ în lipsa unei afectări organice a pancreasului. Incidența IPE a fost depistată la 50% din pacienții cu DZ tip 2 și la 40-73% la pacienții cu DZ tip I [1].

Unele cercetări demonstrează asocierea IPE cu durata mare a DZ. Mai multe studii confirmă dependența IPE de debutul precoce al DZ și de gender, existând o prevalență a IPE mai mare la bărbați, deși alte cercetări aduc rezultate contradictorii. Sunt destul de controversate și datele privitoare la eficiența controlului glicemic.

Efectul trofic local al insulinei a fost considerat mult timp unul dintre mecanismele principale ale IPE la pacienții cu DZ tip I. A fost descrisă reducerea dimensiunilor pancreasului la pacienții cu DZ, această reducere corelând cu reducerea FEC-1, sugerând o legătură între reducerea dimensiunilor pancreasului și funcția exocrină [2]. Morfometria computerizată a pancreasului exocrin demonstrează atrofi acinară, reducerea dimensiunilor celulelor acinare. Posibil, lipsa efectului trofic al insulinei reprezintă un important mecanism al involuției porțiunii exocrine pancreatice.

Micșorarea stimulării neurohormonale endogene și alterarea reflexelor enteropancreatice ca rezultat al neuropatiei autonome diabetice ar putea reprezenta principală cauză a IPE la pacienții cu DZ. Neuropatia diabetică este o complicație frecventă a DZ, afectând până la 50% dintre pacienți și este mai frecvent asociată cu DZ tip I decât cu DZ tip II (60% la tip I și 35% la tip II). La pacienții cu neuropatie autonomă, prin afectarea reflexelor enteropancreatice, se dereglează reacția secreției pancreatice la colecistokinină și analogii ei. La pacienții cu DZ se observă o deviere în excreția polipeptidului pancreatic, hormonilor intestinali (motilina), peptidele intestinale vasoactive, care influențează funcția exocrină pancreatică. Dereglarea în activitatea sistemului nervos enteric și celulelor interstițiale Cajal, independente de sistenu nervos autonom și miopatia celulelor musculare netede, sunt o altă consecință a DZ. Mai multe cercetări demonstrează reducerea numărului de celule interstițiale Cajal în stomac, intestin subțire și colon la pacienții cu DZ [3]. Gastropareza diabetică este cea mai frecventă manifestare a neuropatiei autonome digestive. Întârzierea evacuării gastrice se întâlnește la 25-50% din pacienții cu DZ tip I cu o durată a bolii mai mare de 10 ani. Testele cu radioizotopi evidențiază întârzierea evacuării gastrice la 30-50% dintre pacienții cu DZ tip I sau II cu o durată lungă de evoluție. Aceasta coexistă cu alte manifestări ale neuropatiei autonome – hipotensiunea ortostatică, tahicardia. Gradul afectării nu este proporțional cu simptomatologia, existând pacienți asimptomatici cu gastropareză pronunțată [4].

Importanța crucială a funcției exocrine pancreatice este legată de maldigestia și malabsorbția care pot surveni ca rezultat al unei IPE netratate [5]. IPE are ca și consecință sindromul insuficienței nutriționale, o multitudine de modificări trofice ca rezultat al insuficienței proteice și de vitamine, dereglări ale metabolismului lipidic, carbohidraților, mineralelor, cu importante consecințe fiziopatologice [9]. Acestea includ modificările morfofuncționale în organele digestive (atrofia mucoaselor, alterarea conținutului florei microbiene), labilitatea circulației sanguine, imunodeficit și dereglările endocrine [6]. De rând cu factori cunoscuți ai riscului cardiovascular ca și tabagis-

DM în absența de organice pancreas damage. The incidence of PEI was detected in 50% of patients with type 2 DM and in 40-73% of patients with type I DM [1].

Some research demonstrates the association of PEI with the long duration of DM. Several studies confirm PEI's dependence on early DM and gender onset, with a higher prevalence of PEI in males, although other research has contradictory results. Data on the effectiveness of glycemic control are also quite controversial.

The local trophic effect of insulin has long been considered one of the main mechanisms of PEI in patients with type I DM. A reduction in pancreas dimensions in patients with DM has been described, this reduction correlates with FEC-1 reduction, suggesting a link between diminishing pancreas size and exocrine function [2]. Computed morphometry of the exocrine pancreas demonstrates atrial atrophy, reducing the size of the acinar cells. The possible lack of the trophic effect of insulin is an important mechanism of involution of the exocrine pancreatic portion.

Decreasing endogenous neurohormonal stimulation and alteration of enteropancreatic reflexes as a result of autonomic diabetic neuropathy could be the main cause of PEI in patients with DM. Diabetic neuropathy is a common complication of DM affecting up more than 50% of patients and is more commonly associated with type I DM than type II DM (60% for type I and 35% for type II). In patients with autonomic neuropathy by affecting enteropancreatic reflexes, the pancreatic secretion reaction to cholecystokinin and its analogues is deregulated. In patients with DM, there is a difference in the excretion of pancreatic polypeptide, intestinal hormones (motilin), vasoactive intestinal peptides, which influence pancreatic exocrine function. Deregulation in the activity of the enteric nervous system and Cajal interstitial cells, independent of the autonomic nervous system, and myopathy of smooth muscle cells are another consequence of DM. Several researches demonstrate a reduction in the number of Cajal interstitial cells in the stomach, small intestine and colon in patients with DM [3]. Diabetic gastroparesis is the most common manifestation of autonomic digestive neuropathy. The delay in gastric emptying occurs in 25-50% of patients with type I DM with a disease term greater than 10 years. Radioisotope tests reveal delay in gastric emptying in 30-50% of patients with type I or II DM with a long term of evolution. It coexists with other manifestations of autonomic neuropathy: orthostatic hypotension, tachycardia. The degree of impairment is not commensurate with symptomatology, because there are asymptomatic patients with pronounced gastroparesis [4].

The crucial importance of pancreatic exocrine function is related to maldigestion and malabsorption that may occur as a result of an untreated PEI [5]. PEI has as a consequence nutrient deficiency syndrome, a multitude of trophic changes as a result of protein and vitamin deficiency, lipid, carbohydrates, minerals metabolism disorders with important pathophysiological consequences [9]. These include morpho-functional changes in digestive organs (atrophy mucous membranes, alteration of the microbial flora content), lability of blood circulation, immunodeficiency, and endocrine disruptions [6]. To-

mul și hipertensiunea arterială, IPE este considerat un factor de risc independent care se asociază cu majorarea frecvenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu pancreatită cronică și IPE [7]. Rezultatele studiului de cohortă prospectiv EuroOOPS au demonstrat importanța depistărilor stărilor de denutriție și a managementului nutrițional al pacienților spitalizați. NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening*) a fost utilizat pentru screening-ul subnutriției și aprecierea riscului de progresare a subnutriției la pacienții spitalizați, cât și depistarea asocierilor dintre denutriție și rezultatele clinice. Pacienții cu un risc nutrițional sporit conform NRS-2002 au avut o durată mai mare de spitalizare (9 zile vs. 6 zile), au dezvoltat mai multe complicații pe parcursul spitalizării (30,6% vs. 11,3%) și au înregistrat o rată sporită de mortalitate (12,1% vs. 1%) [8]. Este confirmată importanța stării de nutriție și a markerilor nutriționali drept factori predictori ai supraviețuirii la pacienții hemodializați [10].

Studiile retrospective au cercetat influența DZ tip I asupra mortalității, a fost comparat efectul DZ cu efectul altor patologii asupra anilor de viață pierduți (YLL). Studiul australian, care a inclus pacienți cu DZ tip I cu vârsta la debut sub 45 de ani, în perioada 1997-2010, a demonstrat reducerea speranței la viață comparativ cu populația generală cu 12,2 ani (11,6 ani bărbați și 12,5 ani femei) [11]. Datele din 1984-2000 din *National Health Interview Surveys* (SUA) demonstrează că speranța la viață a pacienților cu DZ tip I diagnosticați la 10 ani este redusă cu 19 ani [12].

Elucidarea aspectelor etiopatogenice ale IPE și ale factorilor de risc asociați acestei dereglări la pacienții cu DZ tip I ar permite optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu DZ tip I și IPE asociată, contribuind la îmbunătățirea calității vieții și majorarea speranței la viață la pacienții cu DZ tip I [13].

## Material și metode

A fost efectuat un studiu tip caz-control, care a inclus pacienți cu DZ tip I, spitalizați în Secția de endocrinologie din cadrul SCM „Sfânta Treime” în perioada anilor 2014-2016.

Cercetarea a fost aprobată la ședința Comitetului de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 20 din 10 martie 2014, președinte CEC – Prof. Mihail Gavrițiu, dr. hab. șt. med.). Participarea în studiu a fost benevolă, în baza acordului informat, prin semnarea formularului de acceptare.

Criterii de includere au fost: DZ tip I (diagnosticat conform criteriilor ADA 2013); durata DZ mai mare de 3 ani. Criteriile de excludere au fost: stare somatică gravă, DZ dezechilibrat (hiperglicemie sau hipoglicemie), patologie primară a sistemului digestiv, abuz de alcool, tabagism, sarcină.

Cercetarea inclus un număr de 138 de pacienți cu DZ tip I: 85 (61,6%) de bărbați și 53 (38,4%) de femei. Lotul de bază a fost constituit din 67 pacienți cu DZ tip I și IPE (lot cu IPE), iar lotul de control a fost reprezentat de 71 pacienți cu DZ tip I cu funcția exocrină a pancreasului intactă (lot fără IPE). Pacienții din lotul cu IPE au avut valoarea elastazei pancreatice în materiile fecale (FEC-1)  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$ , iar pacienții din lotul fără IPE au avut valoarea FEC-1  $> 200$   $\mu\text{g/g}$ . Conform datelor ultimilor ani, aprecierea FEC-1 este un test cu o înaltă specificitate și sensi-

gether with known cardiovascular risk factors such as tobacco and high blood pressure, PEI is considered an independent risk factor associated with increased cardiovascular events in patients with chronic pancreatitis and PEI [7]. The outcomes of the EuroOOPS prospective cohort study demonstrated the importance of nutrition status and nutritional management of hospitalized patients. NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening*) was used to screen for malnutrition and assess the risk of progression of malnutrition in hospitalized patients as well as to identify associations between denaturing and clinical outcomes. Patients with increased NRS-2002 nutritional risk had a longer duration of hospitalization (9 days versus 6 days), developed more complications during hospitalization (30.6% vs. 11.3%) and had a higher rate of hospitalization mortality (12.1% vs. 1%) [8]. The importance of nutritional status and nutritional markers is confirmed as predictors of survival in haemodialysis patients [10].

Retrospective studies investigated the influence of type I DM on mortality, the effect of DM on the years of life lost (YLL) was compared with the effect of other pathologies on YLL. The Australian study, which included patients with type I DM with a starting age less than 45 years, between 1997 and 2010, showed a reduction in life expectancy compared to the general population by 12.2 years (11.6 years for men and 12.5 years for women) [11]. The 1984-2000 data from the National Health Interview Surveys (US) show that the life expectancy of patients with type I DM diagnosed at 10 years is reduced by 19 years [12].

Elucidation of the etiopathogenetic aspects of PEI and the risk factors associated with this disorder in patients with type I DM would allow for the optimization of the therapeutic course of patients with type I and associated PEI patients, contributing to improving the quality of life and increasing life expectancy in patients with type I DM [13].

## Material and methods

We performed a case-control study that included patients with type I DM hospitalized in the Endocrinology unit of the Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime” during the 2014-2016 period.

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (minutes no. 20 from 10 of March, 2014, Chairman of the REC – Prof. Mihail Gavrițiu, PhD). Participation in the study was voluntary, based on the informed signed consent.

The inclusion criteria were: type I DM (diagnosed according to ADA 2013 criteria), DM term longer than 3 years. Exclusion criteria were: serious somatic state, unbalanced DM (hyperglycaemia or hypoglycaemia), primary digestive system pathology, alcohol abuse, smoking, pregnancy.

The research included 138 subjects with type I DM: 85 (61.6%) men and 53 (38.4%) women. The PEI group consisted of 67 patients with type I DM and PEI, and the non-PEI group consisted of 71 patients with type I DM with intact pancreatic exocrine function. Patients in the research group had a faecal elastase (FEC-1) value of  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$  and patients in the

bilitate, efectuat prin metoda imunoenzimatică. Specificitatea metodei este de 90-100%, iar sensibilitatea – de 93-98% [14].

Pacienții incluși în cercetare au fost chestionați cu ajutorul anchetei elaborate cu acest scop, care a inclus date ce țin de eficiența controlului glicemic, date care permit evaluarea gradului de compensare a DZ: regularitatea autocontrolului glicemic și ajustarea dozelor insulinei, frecvența apariției complicațiilor acute ale DZ – stări de hipoglicemie și hiperglicemie. A fost evaluată glicemia bazală și hemoglobina glicată (HbA1c).

A fost cercetată prezența complicațiilor microvasculare ale DZ: neuropatie diabetică periferică (NDP), retinopatie diabetică (RD), nefropatie diabetică, neuropatie autonomă cardiovasculară (NAC). Scorul Toronto (TCNS) a fost utilizat pentru a diagnostica NDP și a aprecia severitatea acesteia. Evaluarea scorului clinic permite corelarea acestuia cu leziunile structurale ale nervilor periferici [15]. Fiecare componentă a scorului a fost apreciată cu 0-1 puncte, în dependență de prezență sau absență, cu excepția reflexelor, care au fost apreciate cu 0, cu 1 sau 2 puncte (normal, redus sau absent). Scorul de 0-5 puncte semnifică lipsa NDP, 6-8 puncte denotă NDP ușoară, 9-11 puncte găsim în cazul NDP moderate, iar peste 12 puncte atestă NDP severă. Scorul maximal poate constitui 19 puncte.

Pentru evaluarea NAC am utilizat testele funcționale vegetative, cunoscute drept bateria de teste a lui Ewing: variația frecvenței cardiace la hiperpnee, răspunsul frecvenței cardiace la trecerea la ortostatism, variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva, răspunsul TA la ortostatism și răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii.

Pentru depistarea retinopatiei diabetice (RD), a fost efectuat examenul oftalmoscopic de către medicul oftalmolog, cercetarea fiind efectuată în Secția de oftalmologie din cadrul SCM „Sfânta Treime”. Examenul oftalmoscopic a permis stadializarea RD conform criteriilor *International Council of Ophthalmology* (ICO): retinopatie diabetică neproliferativă minimă, moderată sau severă, retinopatie diabetică proliferativă [16].

A fost evaluată microalbuminuria la subiecții incluși în cercetare prin testul calitativ, valoarea pozitivă a microalbuminuriei a fost considerat un criteriu pentru estimarea cantității nictimerale de proteină din urină. Funcția renală a fost evaluată folosind rata estimată a filtrării glomerulare [17]. Stadializarea bolii cronice de rinichi a fost făcută conform clasificării KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), care stabilește 5 stadii pentru boala cronică de rinichi în cadrul ghidului practic „*Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*”. Rata filtrării glomerulare (RFG) a fost determinată prin formula MDRD.

Radioscopia digestivă superioară cu masă baritată a fost efectuată pentru a evalua motilitatea gastrică și intestinală. Au fost examinate ecografic organele cavității abdominale. Aceasta a permis aprecierea dimensiunilor pancreasului, cât și examinarea organelor digestive cu scopul depistării unei eventuale patologii organice și evidențierii unor eventuale criterii morfologice specifice pancreatitei cronice [18]. Ecografia

pancreatic exocrine pancreatic group had FEC-1 >200 μg/g. According to recent years, FEC-1 assessment is a test with high specificity and sensitivity, performed by the immunoenzymatic method. Specificity of the method is considered 90-100% and sensitivity 93-98% [14].

Enrolled patients were questioned. The primary data recording sheet included information on the regular glycaemic control and adjustment of insulin doses, frequency of acute complications of DM – hypoglycaemia and hyperglycaemia. Basal blood glucose and glycated haemoglobin (HbA1c) were evaluated.

The presence of microvascular complications of DM has been investigated: peripheral diabetic neuropathy (PDN), diabetic retinopathy (DR), diabetic nephropathy, autonomic cardiovascular neuropathy (ACN). The Toronto Score (TCNS) was used to diagnose PDN and assess its severity. Clinical score evaluation allows correlation with structural lesions of the peripheral nerves [15]. Each score component was rated 0-1 points depending on presence or absence, except for reflexes that were rated 0, 1 or 2 points (normal, low or absent). The score of 0-5 points signifies the absence of PDN, 6-8 points denotes light PDN, 9-11 points in the case of moderate PDN, and over 12 points attests to severe PDN. The maximum score may be 19 points.

For the ACN evaluation, was used the vegetative functional tests known as Ewing's test battery: variation of heart rate at hyperpnoea, heart rate response to orthostatism, variation of heart rate at Valsalva manoeuvre, blood pressure response to orthostatism, and blood pressure response to isometric hand contraction.

For the diagnosis of diabetic retinopathy the ophthalmoscopic examination was performed by the ophthalmologist and the research was performed in the Ophthalmology unit of the CMH “Sfanta Treime”. The ophthalmoscopic examination allowed DR staging according to the International Council of Ophthalmology (ICO) criteria: minimal, moderate or severe non-proliferative diabetic retinopathy; proliferative diabetic retinopathy [16].

Microalbuminuria was evaluated in the subjects included in the research by qualitative testing, the positive value of microalbuminuria was considered a criteria for estimating the amount of nictemeral protein in the urine. Renal function was evaluated using the estimated glomerular filtration rate [17]. Staging of chronic kidney disease was performed according to the KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) classification that sets five stages for chronic kidney disease in the „*Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*”. The glomerular filtration rate (GFR) was determined by the formula MDRD.

Upper gastrointestinal tract radiography was performed to evaluate gastric and intestinal motility. The organs of the abdominal cavity were examined by ultrasound. This allowed the assessment of the pancreas dimensions as well as the examination of the digestive organs in order to detect a possible organic pathology and to highlight possible morphological criteria specific to the chronic pancreatitis [18]. The abdominal ultrasonography of the abdomen *à jeun*, after a minimum

abdomenului efectuată *à jeun*, după un repaos alimentar de minim 8 ore, a permis identificarea încetirii pasajului gastric prin depistarea conținutului stomacal.

A fost cercetată valoarea peptidului C în sânge la pacienții incluși în cercetare. Peptidul C reprezintă porțiunea de mijloc a insulinei și rezultă din clivajul proteolitic al moleculei precursora proinsulina. Evaluarea peptidului C reprezintă o metodă relevantă de apreciere a secreției restante endogene de insulină la pacienții cu DZ tip I [19].

Datele de tip categorie sunt prezentate drept valoare absolută și relativă. Testul statistic aplicat pentru compararea între loturi:  $\chi^2$ . Datele de tip continuu sunt prezentate drept medie și eroare standard. Testul statistic aplicat: t-Student bicaudal nepereche. Gradul de corelare dintre două variabile a fost estimat prin prisma criteriului Pearson. Un  $p < 0,05$  a fost considerat a fi statistic semnificativ. Analiza statistică a fost efectuată cu softul SPSS v. 22.

## Rezultate

Pacienții din lotul cu IPE au avut o durată medie a DZ de  $17,8 \pm 1,3$  ani, pe când subiecții din lotul fără IPE, au avut o durată medie a bolii de  $9,8 \pm 0,7$  ani. O vârstă mai tânără au avut pacienții fără IPE ( $31,1 \pm 0,9$  ani), comparativ cu cei cu IPE ( $37,5 \pm 1,3$  ani), vârsta medie constituind  $34,2 \pm 0,8$  ani. Vârsta medie la debutul DZ a constituit  $20,5$  ani ( $\pm 0,8$ ), în lotul fără IPE pacienții având o vârstă mai mică ( $19,6 \pm 1,1$  ani), comparativ cu lotul fără IPE ( $21,3 \pm 1,0$  ani), fără a fi depistată vreă diferență statistic semnificativă. Nu au fost depistate diferențe semnificative statistic pe sexe între loturile studiate. În Tabelul 1, au fost prezentate caracteristicile generale ale loturilor de cercetare.

Examinarea oftalmoscopică a permis diagnosticul retinopatiei diabetice în loturile de cercetare. Majoritatea pacienților din lotul cu IPE, 53 (79,1%) de persoane, aveau modificări retiniene specifice RD. În lotul fără IPE, la 31 (43,7%) de persoane s-au depistat oftalmoscopic modificări retiniene. Un singur pacient din lotul fără IPE avea RD proliferativă, iar în lotul cu IPE au fost 15 pacienți cu RD proliferativă. Majoritatea

8-hour food rest period, allowed the identification of slowing the stomach passage by detecting stomach contents.

We investigated the value of peptide C in the blood in patients included in the research. The peptide C represents the middle portion of the insulin and results from the proteolytic cleavage of the proinsulin precursor molecule. Peptide C evaluation is a relevant method of assessing endogenous insulin secretion in patients with type I DM [19].

Category data are presented as an absolute and relative value. The statistical test applied for comparison between groups:  $\chi^2$ . Continuous type data are presented as average and standard error. Applied statistical test: two tailed unpaired t-Student test. The degree of correlation between two variables was estimated by Pearson criterion. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The statistical analysis was performed with the SPSS v. 22 software.

## Results

Patients in the IPE group had an average DM duration of  $17.8 \pm 1.3$  years, while subjects in the non-PEI group had an average disease duration of  $9.8 \pm 0.7$  years. Patients without PEI were younger ( $31.1 \pm 0.90$  years) than those with PEI ( $37.5 \pm 1.3$  years), the average age being  $34.2 \pm 0.8$  years. The average age at onset of DM was  $20.5$  years ( $\pm 0.8$ ), in the IPE group, patients were younger ( $19.6 \pm 1.1$  years) compared to the non-PEI group ( $21.3 \pm 1.0$  years), with no significant statistical difference. No statistically significant gender differences were found between the groups studied. Table 1 presents the general characteristics of the research batches.

Ophthalmoscopic examination allowed the diagnosis of diabetic retinopathy in the research groups. A number of 53 (79.1%) persons in the base group had DR-specific retinal changes. In the non-PEI group, retinal ophthalmoscopic changes were detected in 31 (43.7%) patients. One patient in the non-PEI group had proliferative DR, and in the research group there were 15 patients with proliferative DR. The majority of subjects with light non-proliferative DR (18 patients) and moderate non-proliferative DR (9 patients) belonged to

**Tabelul 1.** Caracteristicile generale ale loturilor de cercetare.

**Table 1.** General characteristics of study groups.

Parametri Parameters	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
Vârsta, ani Age, years	$37,5 \pm 1,3$	$31,1 \pm 0,9$	$<0,001^\dagger$
Vârsta la debutul DZ, ani Age of DM onset, years	$19,5 \pm 0,91$	$21,3 \pm 0,67$	$>0,05^\dagger$
Durata DZ, ani DM duration, years	$17,8 \pm 1,2$	$9,8 \pm 0,7$	$<0,001^\dagger$
Bărbați, n Mens, n	40 (59,7%)	45 (63,4%)	$>0,05^\#$
Femei, n Women, n	20 (40,3%)	26 (36,6%)	$>0,05^\#$

Notă: test statistic aplicat:  $^\dagger$  - t-Student bicaudal nepereche;  $^\#$  -  $\chi^2$ .

Note: applied statistical test:  $^\dagger$  - unpaired two tailed t-Student;  $^\#$  -  $\chi^2$ .

**Tabelul 2.** Stadiile retinopatiei diabetice în loturile de cercetare.**Table 2.** Stages of diabetic retinopathy in study groups.

Stadiile retinopatiei diabetice Stages of diabetic retinopathy	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
RD neproliferativă ușoară Mild non-proliferative DR	13 (24,5%)	18 (29%)	
RD neproliferativă moderată Moderate non-proliferative DR	7 (13,2%)	9 (29%)	
RD neproliferativă severă Severe non-proliferative DR	18 (34%)	3 (9,7%)	<0,01
RD proliferativă Non-proliferative DR	15 (28,3%)	1 (3,2%)	

Notă: test statistic aplicat:  $\chi^2$ .

Note: applied statistical test:  $\chi^2$ .

subiecților cu RD neproliferativă ușoară (18 pacienți) și RD neproliferativă moderată (9 pacienți) aparțineau lotului fără IPE, pe când pacienții din lotul cu IPE și cu RD, aveau, predominant, stadii mai avansate ale RD (18 pacienți cu RD neproliferativă severă și 15 pacienți cu RD proliferativă). Stadiile RD, pe loturi, sunt prezentate în Tabelul 2.

Edem retinal a fost depistat la 26 (18,8%) dintre toți pacienții înrolați, cu o prevalență semnificativă în lotul cu IPE (32,8% vs. 5,6%,  $p < 0,001$ ).

Prezența microalbuminuriei și proteinuriei a fost constată la 79 (57,2%) de pacienți din numărul total, cu o predominanță semnificativă în lotul cu IPE – 48 (71,6%) de pacienți. În lotul fără IPE, proteinuria a fost depistată la 31 (43,7%) de pacienți ( $p < 0,01$ ). La pacienții din lotul cu IPE, s-au depistat valori mai mari ale proteinei urinare, comparativ cu media proteinuriei în lotul fără IPE ( $0,07 \pm 0,017$  g/24 ore vs.  $0,50 \pm 0,12$  g/24 ore,  $p < 0,01$ ). A fost depistată o corelare negativă slabă între proteinurie și FEC-1 ( $r = -0,263$ ;  $p < 0,01$ ).

Stadializarea nefropatiei diabetice (ND), în funcție de rata filtrării glomerulare (RFG) conform clasificării KDOQI, a permis evidențierea unei corelații strânse dintre ND și IPE, cu o predominanță semnificativă a stadiilor avansate ale ND la pacienții cu IPE ( $p < 0,001$ ). Din numărul total de pacienți incluși în cercetare, o valoare a RFG sub 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au avut-o 80 de pacienți. Majoritatea făceau parte din lotul cu IPE, în lotul fără IPE înregistrându-se, predominant, valori ale RFG peste 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stadii avansate ale ND, cu RFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, s-au depistat la 21 de pacienți. Dintre acestea, 18 (26,9%) au fost pacienți din lotul cu IPE, dintre care, 2 aveau BCR gr. V și se aflau la tratament cronic cu hemodializă. În lotul fără IPE, doar 3 (4,2%) pacienți erau cu stadii avansate de ND (BCR stadiul III KDOQI). Repartizarea pacienților cercetați în funcție de RFG, conform stadializării KDOQI a BCR, este reprezentată în Tabelul 3.

NAC a fost depistată la 94 (68,2%) dintre persoanele cercetate. Majoritatea celor cu NAC făceau parte din lotul cu IPE (58,1% vs. 49,3%,  $p < 0,001$ ). O NAC severă au înregistrat 17 (25,4%) pacienți din lotul cu IPE și 3 (4,2%) – din lotul fără IPE. O NAC moderată a fost depistată la 27 (40,3%) de subiecți din lotul cu IPE vs. 9 (12,7%) – din lotul fără IPE. Doar 8

the non-PEI group, while patients with predominantly advanced DR status belonged to the research group (18 patients with severe non-proliferative DR and 15 patients with Proliferative DR). DR's stages were shown in the research batches in Table 2.

Retinal oedema was detected in 26 of the patients enrolled in research, representing 18.8% of the total, with a significant prevalence in the PEI group compared to the non-PEI group (32.8% vs. 5.6%,  $p < 0.001$ ).

The presence of microalbuminuria and proteinuria was found in 79 (57.2%) patients with a significant predominance in the PEI group, where the prevalence of microalbuminuria and proteinuria was 71.6% (48 patients). In the non-PEI group, proteinuria was detected in fewer patients (31 patients or 43.7%,  $p < 0.01$ ). In the PEI group, patients had higher protein values in the urine compared to the average proteinuria level in the non-PEI group ( $0.07 \pm 0.017$  g/24 hours vs.  $0.50 \pm 0.12$  g/24 h,  $p < 0.01$ ). A poor negative correlation between proteinuria and FEC-1 ( $r = -0.263$ ;  $p < 0.01$ ) was found.

Staging the DN according to the glomerular filtration rate (GFR) in the classification KDOQI allowed a strong correlation of DN and PEI with a significant predominance of advanced DN stages in PEI patients ( $p < 0.001$ ). Eighty patients of the total number enrolled in research, had GFR below 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. In the non-PEI group predominant GFR values were above 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The advanced stages of DN with GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> were found in 21 patients: 18 (26.9%) patients in the PEI group (of whom 2 patients had end-stage chronic kidney disease (CKD) and were in chronic haemodialysis treatment and 3 (4.2%) patients from the non-PEI group, with CKD III stage KDOQI. The distribution of patients from the GFR-dependent research groups according to KDOQI staging of CKD is shown in Table 3.

ACN was detected in 94 (68.2%) persons from the number included in the research. Most ACN subjects were part of the PEI group (58.1% vs. 49.3%,  $p < 0.001$ ). Severe ACN recorded 17 (25.4%) patients in the research group and 3 (4.2%) patients in the non-PEI group. Moderate ACN was detected in 27 (40.3%) subjects in the research group and 9 (12.7%) subjects in the non-PEI group. Only 8 (11.9%) patients in the research

**Tabelul 3.** Rata filtrării glomerulare în funcție de valoarea FEC-1.**Table 3.** Glomerular filtration rate according to FEC-1 value.

Rata filtrării glomerulare, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
▪ ≥90	15 (22,4%)	43 (60,6%)	<0,01
▪ 69-89	34 (50,7%)	25 (35,2%)	<0,01
▪ 30-59	16 (23,9%)	3 (4,2%)	<0,01
▪ <30	2 (4,6%)	0	<0,01

Notă: test statistic aplicat:  $\chi^2$ .

Note: applied statistical test:  $\chi^2$ .

(11,9%) pacienți din lotul cu IPE nu au înregistrat NAC vs. 36 (47,9%) – din lotul fără IPE.

Evaluând neuropatia diabetică periferică la pacienții din lotul cu IPE, a fost obținut un scor Toronto de 8,0±0,71 puncte, ceea ce corespunde unei neuropatii periferice moderate-ușoare. Scorul calculat pentru lotul fără IPE a constituit 2,2±0,37 puncte, cu extreme între 0 și 5 puncte, semnificând lipsa neuropatiei periferice. Diferența dintre scorurile Toronto ale loturilor de cercetare a fost statistic semnificativă ( $p<0,001$ ).

Evaluarea neuropatiei autonome digestive a fost efectuată prin cercetarea motilității gastrice și depistarea semnelor de hipochinezie gastrică. Radioscopia digestivă superioară cu masă baritată a permis depistarea încetării evacuării gastrice a masei baritate la 40 (35,7%) de persoane. În lotul cu IPE, au fost 33 (63,5%) de persoane cu prelungirea timpului de evacuare gastrică, iar în lotul fără IPE – 7 (11,7%),  $p<0,001$ . Conținut gastric pe nemâncate a fost depistat la 21 (18,6%) din persoanele cercetate, majoritatea (15 pacienți) făcând parte din lotul cu IPE. În lotul de control, doar 6 (10%) pacienți au avut semne de conținut gastric pe nemâncate ( $p<0,05$ ). Dischinezie gastrică hipomotorie a fost depistată la 40 (35,4%) de pacienți din loturile cercetate. În lotul cu IPE, au fost 32 (60,4%) de pacienți cu dischinezie hipomotorie, iar în lotul fără IPE – 8 (13,3%) pacienți ( $p<0,01$ ).

Ecografia organelor abdominale a permis evidențierea conținutului gastric pe nemâncate după o perioadă de minim 8 ore de repaos alimentar. Semne de încetinire a evacuării gastrice au fost depistate la 20 (15,2%) de pacienți, cu o prevalență mai mare la pacienții cu IPE – 14 (22,2%) vs. 6 (8,7%),  $p<0,05$ .

În Tabelul 4, au fost reprezentate caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare. Valoarea medie a glicemiei bazale a constituit 7,79±0,194 mmol/l. În lotul cu IPE s-au înregistrat valori mai mari ale glicemiei bazale, comparativ cu lotul fără IPE (8,41±0,33 mmol/l vs. 7,21±0,19 mmol/l,  $p<0,01$ ). Corelarea dintre valoarea glicemiei bazale și FEC-1 a fost slab negativă ( $r=-0,227$ ;  $p<0,01$ ).

Un control glicemic mai prost în lotul cu IPE a fost confirmat și de către valorile HbA1c, care au fost semnificativ mai mari decât în lotul fără IPE. Valoarea medie a HbA1c în lotul cu IPE a fost de 8,36±0,17%, iar cel fără IPE – de 7,80±0,131%. Valoarea medie a HbA1c a tuturor pacienților incluși în studiu

group did not report ACN, while in the non-PEI group the proportion of patients without ACN was significantly higher (36 persons, 47.9%).

We obtained a Toronto score of 8.0±0.71 points assessing peripheral diabetic neuropathy in patients in the PEI group, which corresponds to a moderate-light peripheral neuropathy. The score for the non-PEI group was 2.2±0.37 points, scores between 0 and 5 points signifying the absence of peripheral neuropathy. The difference between the Toronto scores of the research groups was statistically significant ( $p<0.001$ ).

Evaluation of autonomic digestive neuropathy was performed by gastric motility research and gastric hypokinesia signs. Superior digestive radioscopia with barite mass allowed the detection of gastric emptying of the barite mass at 40 (35.7%) subjects. In the PEI group there were 33 persons with prolonged gastric emptying time, and in the non-PEI group there were 7 persons (63.5% vs. 11.7%,  $p<0.001$ ). The gastric content was found in 21 (18.6%) patients, the majority (15 patients) being part of the PEI group; in the non-PEI group only 6 patients had signs of gastric emptying (28.3% vs. 10%,  $p<0.05$ ). Hypomotor gastric dyskinesia was detected at 40 (35.4%) patients of the investigated groups. In the PEI group there were 32 (60.4%) patients with hypomotoric dyskinesia and in the non-PEI group there were 8 (13.3%) patients with hypomotoric dyskinesia ( $p<0.01$ ).

Ultrasound of the abdominal organs allowed the gastric contents to be displayed on an empty stomach after a minimum of 8 hours of resting. Signs of slowing gastric emptying were detected at 20 (15.2%) patients, with a higher prevalence of PEI patients – 14 (22.2%) patients of the PEI group, compared to the non-PEI group – 6 (8.7%) patients ( $p<0.05$ ).

Table 4 illustrates glycaemic control characteristics in the research batches. The average level of glucose was 7.79±0.194 mmol/l. In the research group we recorded higher baseline blood glucose levels compared to the non-PEI group (8.41±0.33 mmol/l vs. 7.21±0.19 mmol/l,  $p<0.01$ ). The correlation between basal and baseline FEC-1 was poorly negative ( $r=-0.227$ ;  $p<0.01$ ).

A lower glycaemic control in the research group was also confirmed by HbA1c values, which were higher compared to the non-PEI group ( $p<0.05$ ). The average level of HbA1c in the baseline consisted of 8.36±0.17%, and the HbA1c of



**Tabelul 4.** Caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare.  
**Table 4.** Characteristics of glycaemic control in study groups.

Parametri Parameters	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
Autocontrol glicemic >2 ori/zi Glycaemic autocontrol >2 per day	29,9%	46,5%	<0,01 <sup>#</sup>
Autocontrol glicemic 1-2 ori/zi Glycaemic autocontrol 1-2 per day	29,9%	40,8%	<0,01 <sup>#</sup>
Autocontrol glicemic <1 dată/zi Glycaemic autocontrol <1 per day	40,5%	12,7%	<0,01 <sup>#</sup>
Cetoacidoză ≤1 episod/an Ketoacidosis ≤1 episode per year	70,1%	85,7%	>0,05 <sup>#</sup>
Cetoacidoză 1-2 ori/an Ketoacidosis 1-2 episodes per year	26,9%	14,3%	>0,05 <sup>#</sup>
Cetoacidoză >2 ori/an Ketoacidosis >2 episodes per year	3%	0%	>0,05 <sup>#</sup>
Ajustarea regulată a dozelor de insulină Regular adjustment of insuline doses	47,8%	78,9%	<0,001 <sup>#</sup>
HbA1c, % HbA1c, %	8,36±0,17	7,8±0,131	<0,05 <sup>†</sup>
Glicemia bazală, mmol/l Basal blood glucose, mmol/l	8,41±0,33	7,21±0,19	<0,01 <sup>†</sup>

Notă: test statistic aplicat: <sup>†</sup>- t-Student bicaudal nepereche, <sup>#</sup>-  $\chi^2$ .  
 Note: applied statistical test: <sup>†</sup>- unpaired two tailed t-Student; <sup>#</sup>-  $\chi^2$ .

a constituit 8,09±0,10%. A existat o corelare slab negativă dintre valoarea HbA1c și FEC-1 ( $r=-0,255$ ;  $p<0,01$ ).

Dintre pacienții incluși în cercetare, o ajustare a dozelor de insulină au confirmat 88 (63,8%) de persoane, 56 (78,9%) fiind din lotul fără IPE ( $p<0,001$ ). Din lotul cu IPE, și-au ajustat dozele de insulină 32 (47,8%) de persoane.

Autocontrolul glicemic mai mult de 2 ori în zi au menționat 53 (38,4%) dintre pacienții incluși în cercetare. Ponderea mai mare a pacienților cu un control glicemic mai intensiv au constituit-o pacienții din lotul fără IPE, comparativ cu cei din lotul fără IPE (46,5% vs. 29,9%;  $p<0,01$ ). Au fost 29,9% din pacienți din lotul cu IPE și 40,8% - din lotul fără IPE, care au menționat un control glicemic de 1-2 ori pe zi. Absența controlului glicemic zilnic, cu o frecvență de câteva ori în săptămână, au declarat 40,5% din pacienții lotului cu IPE și 12,7% - din lotul fără IPE.

Episoade rare de cetoacidoză (<1 episod/an), sau lipsa lor, au menționat 107 (78,1%) de pacienți din numărul total. Frecvența episoadelor rare de cetoacidoză în lotul cu IPE a fost 70,1%, pe când în lotul de control - 85,7%. Episoade mai frecvente de cetoacidoză, de 1-2 ori/an, au raportat 18 (26,9%) pacienți din lotul cu IPE și 10 (14,3%) pacienți din lotul fără IPE. Episoade frecvente (>2 episoade/an) au raportat doar 2 (3%) pacienți, ambii din lotul cu IPE.

Valoarea medie a peptidului C a constituit 0,352±0,014 ng/ml (0,391±0,02 ng/ml vs. 0,314±0,019 ng/ml,  $p<0,01$ , în lotul cu IPE și respectiv, fără IPE).

7.8±0.131% was determined in the non-PEI group. The mean HbA1c score at the patients included in the study was 8.09±0.1%. There was a poor negative correlation between HbA1c and FEC-1 ( $r=-0.255$ ;  $p<0.01$ ).

Eighty eight (63.8%) subjects from the non-PEI group confirmed the adjustment of the insulin dose ( $p<0.001$ ). The 78.9% of the patients (56 persons) of the non-PEI group are adjusting the insulin dose. Of the baseline, 32 (47.8%) people adjusted the insulin dose.

Fifty three (38.4%) of the patients included in the research reported that they did glycaemic self-control more than 2 times a day. The higher proportion of patients with more intense glycaemic control was the non-PEI group compared to subjects in the PEI group (46.5% vs. 29.9%,  $p<0.01$ ). There were 29.9% of patients in the research group and 40.8% of the non-PEI group who reported glycaemic control 1-2 times a day. The absence of daily glycaemic control, with a frequency of several times a week, was reported by 40.5% of the patients in the research group and 12.7% of the non-PEI group.

Rare episodes of ketoacidosis, less than 1 episode/year, or absence, reported 107 patients (78.1% of the total). The frequency of rare ketoacidosis episodes in the research group was 70.1%, while in the non-PEI group - 85.7%. More frequent episodes of ketoacidosis, 1-2 times a year, reported 18 (26.9%) patients in the IPE group and 10 (14.3%) patients in the non-PEI group. Frequent episodes, more than 2 episodes/year, reported only 2 (3%) patients, being part of the research group.

The mean C-peptide was 0.352±0.014 ng/ml and we obtained a higher value in the non-PEI group (0.391±0.02 ng/ml) compared to the PEI group (0.314±0.019 ng/ml,  $p<0.01$ ).

## Discuții

Cu toate că insuficiența pancreatică exocrină este o condiție patologică frecvent întâlnită la pacienții cu DZ, nu există un consens referitor la prevalența și patogenia acestei complicații. Pacienții cu DZ întrunesc mai multe condiții care predispun la apariția IPE: atrofia pancreasului exocrin în rezultatul reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină și al microangiopatiei; degradarea enzimatică prematură, ca rezultat al reducerii timpului de contact în dismotilitatea intestinală și sindromul intestinului subțire contaminat (l. engl. *overgrowth syndrome*); afectarea autoimună a pancreasului exocrin. Una dintre cele mai importante cauze ar fi micșorarea stimulării neurohormonale endogene și alterarea reflexelor entero-pancreatice, determinate de neuropatia autonomă diabetică.

La pacienții din lotul cu IPE a fost depistată o prevalență mai mare a complicațiilor DZ. Existența IPE este asociată cu cea a neuropatiei diabetice periferice. Un grad mai avansat de neuropatie periferică a fost asociat cu o reducere mai semnificativă a FEC-1. Un stadiu mai avansat al nefropatiei diabetice și valoarea proteinuriei mai mare a fost depistată în lotul pacienților cu IPE. S-a constatat predominarea gradelor severe de NAC în lotul cu IPE, de asemenea – predominarea formelor severe de RD.

Examinarea tranzitului digestiv prin radioscoopia digestivă superioară cu masă baritată a demonstrat încetinirea evacuării gastrice la pacienții din lotul cu IPE, comparativ cu lotul fără IPE. Examenul ecografic al abdomenului a permis depistarea unei staze gastrice predominant în lotul cu IPE. Aceste date ne permit să stabilim existența unei legături dintre IPE și complicațiile microvasculare ale DZ tip I, IPE fiind consecința neuropatiei diabetice autonome sau complicația DZ.

Rolul principal în etiopatogenia neuropatiei diabetice îl are hiperglicemia cronică. Această afirmație a fost susținută de o serie de cercetări de amploare. Pacienții din lotul cu IPE au avut parametri ai controlului glicemic care indică o compensare de calitate inferioară a DZ, comparativ cu lotul fără IPE. Autocontrolul glicemic neregulat și neajustarea dozelor de insulină sunt premisele unui control glicemic insuficient. Un control glicemic calitativ este asociat cu reducerea ratei complicațiilor microvasculare diabetice. Pacienții din lotul cu IPE au avut o frecvență redusă a autocontrolului glicemic, comparativ cu lotul fără IPE. Valoarea HbA1c mai mare în lotul cu IPE confirmă o compensare metabolică mai puțin satisfăcătoare. Valoarea HbA1c <7% este recomandată pentru majoritatea pacienților cu DZ tip I pentru prevenirea complicațiilor DZ, iar anumitor pacienți, care nu prezintă risc de hipoglicemie, poate fi recomandată o HbA1c <6,5% [21]. Aceste recomandări, elaborate de ADA în 2017, sunt bazate pe rezultatele studiului clinic randomizat controlat prospectiv DCCT, cât și studiul EDIC, care au venit să confirme persistența beneficiului microvascular al controlului glicemic intensiv la pacienții cu DZ tip I [20].

## Discussion

PEI is a pathological condition commonly encountered at patients with DM, there is more controversial data on the prevalence and pathogenesis of this complication. Patients with DM have multiple conditions predisposed to PEI: exocrine pancreas atrophy as a result of reducing the trophic effect of high local insulin concentrations and microangiopathy; premature enzyme degradation as a result of reduced contact time in intestinal dismotility and overgrowth syndrome; autoimmune disorder of exocrine pancreas. One of the most important causes would be the reduction of endogenous neurohormonal stimulation and the alteration of entero-pancreatic reflexes as a result of autonomic diabetic neuropathy.

At patients in the PEI group, we found a higher prevalence of DM complications. The presence of PEI is correlated with peripheral diabetic neuropathy, a more advanced degree of peripheral neuropathy being associated with a more significant reduction in FEC-1. A more advanced stage of diabetic nephropathy and higher proteinuria was found in the batch of PEI patients. There was a predominance of severe ACN grades in the PEI group and the predominance of severe DR in the PEI group.

Examination of digestive transit by radioscopy demonstrated slowing of gastric emptying at patients in the PEI group compared to the non-PEI group. The abdominal ultrasound examination allowed a predominant gastric stasis to be found in the PEI group. These data allow us to establish a link between PEI and microvascular complications of type I DM, PEI being a consequence of autonomic diabetic neuropathy or a DM complication.

The main role in the etiopathogenesis of diabetic neuropathy is chronic hyperglycaemia. This statement was supported by a number of large-scale applications. Patients in the PEI group had glycaemic control parameters indicating a lower DM compensation compared to the non-PEI group. Incorrect glycaemic control and non-adjustment of insulin doses are the premises of insufficient glycaemic control. Good glycaemic control is associated with reducing the rate of diabetic microvascular complications. Patients in the PEI group had a reduced frequency of glycaemic self-control compared to the non-PEI group. Higher HbA1c at the base group confirms less satisfactory metabolic compensation. The HbA1c <7% is recommended for the most patients with type I DM for the prevention of DM complications, and some patients who are at risk of hypoglycaemia may be recommended for HbA1c <6.5% [21]. These ADA recommendations from 2017 are based on the results of the DCCT prospectively controlled clinical trial, and the EDIC study has confirmed the persistence of the microvascular benefit of intensive glycaemic control in patients with type I DM [20].

## Conclusions

PEI is a pathological condition with significant prevalence at patients with type I DM, often asymptomatic. The importance of early diagnosis of this deficiency results from the

## Concluzii

IPE este o condiție patologică cu o prevalență înaltă la pacienții cu DZ tip I, evoluând, deseori, asimptomatic. Importanța diagnosticării cât mai precoce a IPE rezultă din acțiunea ei negativă asupra echilibrului nutrițional și celui metabolic, cu consecințe nefavorabile pe termen lung.

Pacienții cu DZ tip I cu durată mare a bolii, cu complicații microvasculare diabetice și cu un control glicemic precar, sunt acei care ar trebui investigați în vederea depistării IPE. În aceste circumstanțe, evaluarea FEC-1 reprezintă o metodă de diagnostic simplă și accesibilă. Terapia enzimatică de substituție, indicată în cazurile de IPE severă, ar aduce beneficii pe termen lung, ameliorând calitatea vieții și majorând speranța la viață a pacienților.

## Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

## Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului și au aprobat versiunea lui finală.

## Referințe / references

- Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T., Zhang L., Matveyenko A., Kudva Y., Chari S. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas*, 2016; 45: 1104-110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833980>.
- Philippe M., Benabadi S., Barbot-Trystram L., Vadrot D., Boitard C., Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas*, 2011; 40 (3): 359-63. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182072032>.
- Long Q., Fang D., Shi H., Luo Y. Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal. *World J. Gastroenterol.*, 2004; 10: 1227-1230.
- Kong M., Horowitz M., Jones K., Wishart J., Harding P. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*, 1999; 22: 503-507.
- Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*, 2005; 54: 61-28.
- 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>.
- de la Iglesia D., Vallejo-Sendra N., López-López A., Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. 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>.
- Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schiesser M., Krähenbühl L., Meier R. *et al.* EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin. Nutr.*, 2008; 27: 340-349.
- Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 28 (4): 99-102.
- Leavey S., Strawderman R., Jones C., Port F., Held P. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 31: 997-1006.
- Huo L., Harding J., Peeters A., Shaw J., Magliano D. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia*, 2016; 59: 1177-1185.
- Narayan K., Boyle J., Thompson T., Sorensen S., Williamson D. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*, 2003; 290: 1884-1890.
- Dominguez-Muñoz J. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2018; 34 (5): 349-354.
- Vanga Rohini 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; 16 (8): 1220-1228.
- Bril V., Perkins B. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002; 25 (11): 2048-52.
- International Council of Ophthalmology (ICO) Guidelines for Diabetic Eye Care, 2017.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group (KDIGO) Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2013; 3:1-150.
- Ito T., Ishiguro H., Ohara, H. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.*, 2016; 51: 85. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1149-x>.
- Palmer J., Fleming G., Greenbaum C., Herold K., Jansa L., Kolb H., Lachin J., Polonsky K., Pozzilli P., Skyler J., Steffes M. C-peptide is the appropriate outcome measure for Type 1 diabetes clinical trials to preserve  $\beta$ -cell function. *Diabetes*, 2004; 53 (1): 250-264.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care*, 2016; 39: 686-693.
- Chamberlain J., Kalyani R., Leal S., Rhinehart A., Shubrook J., Skolnik N., Herman W. Treatment of type 1 diabetes: synopsis of the 2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 167: 493-498. <https://doi.org/10.7326/M17-1259>.