

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**PANCREATITE CRONICE
FACTORI DE RISC, EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC**

Doctorand
Diaconu Brîndușa Lavinia

Conducător științific
Prof. Dr. Monica Acalovschi

Cluj-Napoca, 2009

CUPRINS

INTRODUCERE	5
PANCREATITA CRONICĂ - FACTORI DE RISC	7
1. Clasificarea factorilor de risc TIGAR-O.....	8
2. Factori de risc toxici- metabolici.....	9
2.1. Alcoolul.....	9
2.2. Fumatul	17
2.3. Hipercalcemia	17
2.4. Hiperlipidemia.....	17
2.5. Medicamente	18
2.6. Substanțe toxice	18
2.7. Insuficiența renală cronică	18
3. Pancreatita idiopatică	18
4. Pancreatita tropicală.....	19
5. Factori genetici.....	20
5.1. Boli cu transmitere autosomal dominantă - pancreatita ereditară.....	20
5.2. Boli cu transmitere autosomal recesivă sau prin mecanisme complexe	23
6. Pancreatita autoimună	25
7. Pancreatitele acute recurente și severe.....	28
8. Factori obstructivi	28
PANCREATITELE CRONICE- EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC	29
Durerea.....	29
Mecanismele durerii din pancreatita cronică	29
Evoluția durerii în pancreatita cronică	31
Particularitățile durerii în raport cu etiologia pancreatitei	32
Tratamentul durerii din pancreatita cronică	32
Neuroliza plexului celiac, splanhnicectomia	34
Insuficiența pancreatică exocrină	35
Insuficiența pancreatică endocrină.....	37
Complicațiile pancreatitei cronice.....	38
Pseudochistele pancreatice.....	38
Tromboza de venă splenică sau portă	39
Pseudoanevrismele arteriale.....	39
Stenoza căii biliare principale	40
Obstrucția intestinală.....	40
Ascita pancreatică și pleurezia	40

Neoplasmul pancreatic	41
Neoplasmele extrapancreatice.....	41
Factori prognostici în pancreatita cronică	41
P A R T E A S P E C I A L Ă	43
Factori de risc și etiologia pancreatitelor cronice.....	44
Introducere.....	44
Scopul studiului	44
Material și metodă	44
Rezultate.....	45
Discuții	53
Concluzii.....	56
Rolul mutației N34S în gena inhibitorilor tripsinei (SPINK1) la pacienții cu pancreatită cronică din România.....	57
Introducere	57
Scopul studiului.....	58
Material și metodă.....	58
Selecția pacienților și martorilor	58
Stabilirea diagnosticului de pancreatită și a etiologiei acesteia	58
Evoluția comparativă a pacienților cu și fără mutație N34S.....	58
Analiza mutațiilor.....	58
Selecția studiilor pentru metaanaliză	60
Colectarea datelor.....	61
Analiza statistică	61
Rezultate.....	61
Discuții	66
Concluzii	69
Investigarea unui polimorfism funcțional în regiunea promotorului genei catalizei la pacienții cu pancreatită cronică.....	70
Introducere.....	70
Scopul studiului	70
Material și metodă.....	70
Selecția pacienților și martorilor	70
Definirea pancreatitei și etiologia acesteia.....	70
Metode de amplificare a regiunii genomice de interes	71
Analiza statistică	72
Rezultate.....	72
Discuții	73

Concluzie.....	74
Evoluția naturală a pacienților cu pancreatită cronică.....	75
Introducere	75
Material, metode.....	75
Rezultate.....	77
A. Durerea și complicațiile pancreatitei cronice	78
Durerea	78
Complicații	81
Discuții	82
Concluzii	84
B. Diabetul	84
Discuții	100
Concluzii	103
C. Insuficiența pancreatică exocrină	103
Discuții	119
Concluzii	122
Mortalitatea în pancreatitele cronice	1324
Introducere	124
Scop	1424
Material și metode.....	1424
Rezultate.....	1425
Discuții	137
Concluzii	1541
Concluzii generale și contribuții personale.....	142
Concluzii generale.....	142
Contribuțiile personale	143
ANEXA 1.....	144
ANEXA 2.....	151
Bibliografie.....	153

Introducere

Pancreatita cronică reprezintă o afecțiune cu un potențial evolutiv sever prin durerea invalidantă pe care o determină la majoritatea pacienților, apariția complicațiilor, insuficienței pancreatice exocrine și endocrine și a ratei crescute a mortalității. Deși patogeneza bolii nu este pe deplin elucidată, ultimul deceniu a adus date suplimentare despre factorii genetici din pancreatita ereditară, pancreatita idiopatică și despre pancreatita autoimună.

În această lucrare s-a urmărit etiologia, factorii de risc ai pancreatitelor cronice și evoluția pacienților pe o perioadă medie de evoluție a bolii de șapte ani. Teza este alcătuită din două mari capitole: partea generală care realizează o sinteză a datelor din literatură și partea specială destinată cercetărilor personale.

Partea generală este structurată pe două capitole: primul se referă la etiologia pancreatitelor cronice și la factorii de risc, al doilea la factorii evolutivi ai bolii. Subcapitolul referitor la factorii de risc genetici este prezentat mai detaliat și conține informații de dată recentă.

Partea specială este structurată pe cinci capitole. Pe baza datelor clinice și paraclinice a fost stabilită etiologia la lotul nostru de pacienți cu pancreatită cronică și s-a stabilit ponderea diferiților factori de risc, majoritatea pacienților asociind ca factori de risc consumul de alcool și fumatul. Partea a doua și a treia sunt reprezentate de studii care au urmărit implicarea factorilor genetici prin efectuarea unor diferite tipuri de reacție de polimerizare în lanț și stabilirea unor corelații prin teste statistice specifice. Pentru mutația N34S în gena inhibitorului tripsinei a fost comparată evoluția clinică a pacienților cu/fără mutație.

Partea a patra și a cincea referitoare la evoluția bolii prin prisma durerii, complicațiilor și a dezvoltării insuficienței pancreatice exocrine și endocrine și a mortalității în pancreatitele cronice conțin atât o parte descriptivă, cât și o parte prin care cu instrumente statistice specifice au fost determinați factorii prognostici.

Factorii de risc și etiologia pancreatitelor cronice

În țările industrializate etiologia dominantă a pancreatitei cronice este cea etanolică. Pe lângă alcool și fumat, există și alți factori de risc precum hipertrigliceridemia, hipercalcemia, insuficiența renală cronică, factorii obstructivi, genetici, autoimuni . Etiologiile diferite ale pancreatitelor cronice imprimă evoluții diferite bolii , iar unele cauze rare pot beneficia de tratament specific.

Scopul studiului

Scopul studiului a fost acela de a determina etiologia și factorii de risc prezenți la un lot de pacienți cu pancreatită cronică, exceptând factorii de risc genetici, care fac obiectul altui capitol.

Material și metodă

Au fost luați în studiu 94 pacienți cu pancreatită cronică internați în Clinica Medicală III, în perioada 2003-2005 și care au fost urmăriți prospectiv până în luna iunie 2008. Diagnosticul de pancreatită cronică a fost stabilit în prezența simptomelor tipice și a unuia sau mai multor criterii: prezența calcifierilor la radiografia abdominală pe gol sau la tomografia computerizată, histologie sugestivă pentru pancreatită cronică, modificări moderate sau severe la colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) conform clasificării Cambridge, modificări tipice ecografice, ecoendoscopice și/sau prezența steatoreei (grăsimi în scaun $>7\text{g}/24\text{h}$) .

Pacienții au completat un chestionar care conținea întrebări privind cantitatea de alcool consumată înainte de precizarea diagnosticului, perioada de consum, fumatul (cantitate și perioadă) și consumul de alcool și fumatul după diagnosticarea bolii. De asemenea, s-au înregistrat medicamentele utilizate cronic de pacienți, antecedentele personale patologice și heredocolaterale. Chestionarul cuprinde și câteva dintre întrebările testului AUDIT. Răspunsurile la aceste întrebări nu au fost însă cuantificate, ci au servit doar orientativ la stabilirea etiologiei etanolice.

Testele de laborator determinate au fost: glicemia, calciul seric, ureea, creatinina, trigliceridele, proteinograma și markerii indirecti de consum de alcool-raportul ASAT/ALAT, MCV-volumul eritrocitar mediu și gamaglutamiltranspeptidaza. Totodată au fost revăzute foile de observație ale pacienților de la internările anterioare sau biletele de ieșire din alte servicii medicale sau chirurgicale.

Pancreatita cronică de etiologie etanolică a fost definită în prezența unui consum $>60\text{g}/\text{zi}$ de alcool la bărbați și $>40\text{g}/\text{zi}$ la femei pe o durată >2 ani și/sau în prezența markerilor de consum de alcool, prezența altor boli determinate de consumul de alcool sau răspunsului afirmativ la o parte din întrebările testului AUDIT.

Diagnosticul de pancreatită cronică idiopatică a fost stabilit la un consum <20g/zi de alcool, atunci când explorările paraclinice suplimentare au exclus alți factori etiologici. Hipertrigliceridemia a fost considerată drept factor cauzal în prezența atacurilor repetate de pancreatită acută și a unor valori ale trigliceridelor serice >800mg/dl. Pancreasul divisum a fost luat în considerație ca determinant al pancreatitei cronice în situațiile în care la CPRE predominau modificările ductale la nivelul ductului dorsal.

Rezultate

Din cei 94 pacienți, 87,2% au fost de sex masculin și 12,8% de sex feminin, cu o vârstă medie la diagnostic de 44 ani. Pacienții cu pancreatită cronică alcoolică au prezentat o vârstă la debutul simptomelor bolii cuprinsă în decadele 4 și 5 de viață. La pacienții cu pancreatită cronică idiopatică debutul simptomelor a fost mai frecvent la grupele de vârstă 30-40ani și 60-70ani. Pacienții cu pancreatită cronică idiopatică au prezentat aceeași vârstă de debut a bolii ca cei cu pancreatită cronică alcoolică, dar au fumat mai puțin($p=0,003$). Etiologia pancreatitelor cronice a fost următoarea: alcoolică în 85,1% cazuri, idiopatică în 10,6% cazuri și 4,3% etiologii rare(cauze obstructive, metabolice).

Factorii de risc frecvent întâlniți au fost consumul de alcool și fumatul, ei fiind asociați la 91% din pacienții cu pancreatită cronică alcoolică. Media consumului de alcool a fost de 84g/zi la bărbați față de 49g/zi la femei, dar durata consumului de alcool nu a diferit la cele două sexe. Nu au existat diferențe în ce privește fumatul la cele două sexe. După stabilirea diagnosticului, 21% din pacienți au continuat consumul de alcool și 74% fumatul.

Alți factori de risc pentru pancreatita cronică au fost pancreasul divisum, intervențiile chirurgicale și hipertrigliceridemia.

Concluzii

1. Etiologia dominantă a pancreatitelor în cazuistica noastră este cea etanolică, situație în care consumul de alcool și fumatul se asociază în 91% din cazuri.

2. Etiologia idiopatică a fost prezentă la 10,6% din cazuri, iar majoritatea pacienților au avut o vârstă la debutul simptomelor peste 30 ani.

3. Alte etiologii au fost prezente rar, la 4,3% din cazuri, acestea însă au beneficiat și de tratament specific.

3. Fumatul reprezintă principalul factor de risc în pancreatitele cronice, urmat de consumul de alcool. Deși prezent și la pacienții cu pancreatită cronică idiopatică, numărul de țigări fumate de aceștia a fost semnificativ mai mic decât la pacienții cu pancreatită cronică alcoolică.

4. Alți factori de risc întâlniți la pacienții noștri au fost hipertrigliceridemia și factorii obstructivi: pancreasul divisum și rezecția gastrică cu anastomoza tip Pean.

5. Consumul de alcool a fost mai mic la femeile cu pancreatită cronică de etiologie alcoolică față de bărbați, ceea ce confirmă susceptibilitatea mai mare de a dezvolta pancreatita cronică la sexul feminin.

6. După stabilirea diagnosticului, un procent important de pacienți continuă să consume alcool, în timp ce marea majoritate continuă să fumeze. Pe viitor, eforturile medicilor și pacienților trebuie să se concentreze asupra menținerii abstinencei la alcool și renunțării la fumat.

Rolul mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei (SPINK1) la pacienții cu pancreatită cronică din România

Mutația N34S în gena inhibitorului tripsinei reprezintă mutația cea mai frecventă din această genă întâlnită în pancreatitele cronice, mai ales cele idiopatice dar și în cele alcoolice.

Scopul studiului

Scopul studiului de față a fost determinarea frecvenței mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică și în populația sănătoasă din România. Totodată ne-am propus realizarea unei metaanalize cu privire la mutația N34S în gena inhibitorului tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică de etiologie etanolică, în care să includem și datele studiului nostru.

Material și metodă

Au fost luați în studiu 94 pacienți cu pancreatită cronică și 96 martori sănătoși. Mutația a fost determinată prin două metode ale reacției de polimerizare în lanț-allelele specific PCR și restriction fragment length polymorphism. Evoluția pacienților în funcție de prezența mutației a fost analizată prin clasificarea pacienților conform gradului de severitate al clasificării M-ANNHEIM.

Metaanaliza a luat în calcul un număr de 8 studii cu privire la rolul mutației N34S în pancreatita cronică alcoolică, la care a fost inclus și studiul actual.

Rezultate

Mutația N34S a fost decelată în stare heterozigotă la 1/96 martori și la 5/94 pacienți. Pacienții pozitivi pentru mutație au prezentat etiologia etanolică în patru cazuri și cea obstructivă într-un caz. Evoluția a doi pacienți cu pancreatită cronică alcoolică cu mutație nu a fost mai severă față de cea a unor pacienți fără mutație care prezentau aceeași vârstă de debut a bolii sau aceeași durată de evoluție a bolii. Metaanaliza a confirmat rolul mutației N34S în etiopatogeneza pancreatitei cronice alcoolice(OR=5,31).

Concluzii

1. Prevalența mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei este de 1,04% în populația generală în zona noastră geografică.
2. Mutația N34S a fost decelată la 5% din pacienții cu pancreatită cronică alcoolică.
3. Evoluția clinică a pacienților cu pancreatită cronică alcoolică a fost similară la pacienții cu/fără mutație.
4. Clasificarea M-ANNHEIM ne-a permis aprecierea evoluției clinice a pacienților, dar studii ulterioare urmează să aprecieze validitatea acesteia.

5. Metaanaliza cu privire la rolul mutației N34S la pacienții cu pancreatită cronică etanolică confirmă rolul minor al acesteia în patogeneză a bolii.

6. Nici un pacient cu pancreatită cronică idiopatică nu a prezentat mutația N34S; acești pacienți necesită testarea altor mutații în gena inhibitorului tripsinei și în gena fibrozei chistice.

7. Pacientul cu pancreatită cronică non-alcoolică pozitiv pentru mutația N34S a asociat și alți factori de risc (pancreasul divisum, fumatul), ceea ce subliniază etiologia complexă a bolii.

8. Privitor la factorii de risc la pacienții cu pancreatită cronică etanolică, sunt necesare studii multicentrice, prospective și care să aibă o definiție standardizată a pancreatitei cronice etanolice din punct de vedere al consumului de alcool, astfel încât loturile să fie comparabile.

Investigarea unui polimorfism funcțional în regiunea promotorului genei catalazei la pacienții cu pancreatită cronică

Introducere

Stresul oxidativ este implicat în afecțiuni inflamatorii acute și cronice, printre care și pancreatita cronică. Se cunosc diferite polimorfisme în genele enzimelor cu rol antioxidant, care ar putea juca un rol în patogeneza bolilor.

Scopul studiului

Scopul lucrării a fost cercetarea unei eventuale asocieri între polimorfismul -262 C>T din regiunea promotorului genei catalazei și pancreatita cronică.

Material și metodă

Au fost luați în studiu 119 pacienți și 147 martori sănătoși din Cluj, România și Mannheim, Germania. Pentru detectarea polimorfismului s-a utilizat o reacție de polimerizare în lanț de tip touch down. Pentru calculul statistic al asocierii dintre genotipuri și fenotipuri s-a utilizat testul Chi pătrat.

Rezultate

Compararea celor trei genotipuri CC, TT și TC între pacienții cu pancreatită cronică și lotul martor nu au evidențiat diferențe semnificative statistice ($p=0,39$). Același tip de analiză s-a efectuat și pentru compararea pacienților cu pancreatită cronică etanolică și pancreatită idiopatică, nu au existat diferențe semnificative între aceste loturi ($p= 0,628$).

Concluzie

Rezultatele acestui studiu arată că polimorfismul -262C>T în regiunea promotorului genei catalazei nu pare să fie implicat în apariția pancreatitei cronice în general și nici în cea de etiologie etanolică în special.

Evoluția naturală a pacienților cu pancreatită cronică

Durerea reprezintă manifestarea cea mai frecventă în pancreatita cronică și care alterează semnificativ calitatea vieții pacienților. Pe parcursul evoluției bolii, majoritatea pacienților dezvoltă insuficiență pancreatică exocrină și/sau endocrină și alte complicații, care necesită tratamente conservative, endoscopice sau chirurgicale.

Material, metode

Din lotul inițial de 94 pacienți, 2 au fost excluși neavând date asupra evoluției bolii. Pacienții au fost urmăriți prospectiv cu privire la durere, apariția complicațiilor, dezvoltarea insuficienței pancreatice exocrine și/sau endocrine. Cu ajutorul analizei univariate și multivariate au fost testați posibili factori prognostici pentru dezvoltarea insuficienței pancreatice exocrine și/sau endocrine.

Rezultate

Durata medie de urmărire a pacienților a fost de 7ani. Durerea a fost absentă la 10,86% din pacienți la debutul bolii, iar 52,17% au mai prezentat durere la momentul terminării studiului. La pacienții cu durere la debutul bolii, dispariția acesteia nu s-a corelat cu apariția insuficienței pancreatice exocrine sau endocrine.

Complicațiile au apărut la 67,39% cazuri, majoritatea fiind reprezentate de stenoza de cale biliară principală sau pseudochiste. Aproximativ două treimi dintre pacienți au suferit cel puțin o intervenție terapeutică endoscopică sau chirurgicală pentru tratamentul durerii și/sau a complicațiilor.

Diabetul a apărut la 41,30% din pacienți după o perioadă medie de urmărire de 7 ani. Rata medie estimată de dezvoltare a diabetului a fost de 25% la 5ani, 50% la 10 ani și 73% la 15 ani pentru lotul global. Vârsta înaintată la debutul bolii a reprezentat un factor prognostic pentru apariția diabetului ($r = -0,37$, $p = 0,001$), precum și antecedentele heredocolaterale de diabet zaharat ($p = 0,003$). Deși fumatul nu a reprezentat un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului, la 10 ani de evoluție a bolii procentul estimat de fumători fără diabet a fost mai mic decât al nefumătorilor (47% vs. 67%).

Rata de dezvoltare a insuficienței pancreatice exocrine crește proporțional cu durata de evoluție a bolii: 25% la 5ani, 58% la 10ani și 80% la 15ani. Vârsta înaintată la diagnostic determină apariția mai timpurie a insuficienței exocrine ($r = -0,31$, $p = 0,002$). Deși fumatul nu a reprezentat un factor prognostic pentru apariția insuficienței pancreatice exocrine, la 15ani 15% dintre fumători și 33% dintre nefumători nu au dezvoltat insuficiență pancreatică exocrină. Puseele de pancreatită acută, extracția endoscopică a calculilor din ductul Wirsung și wirsungojejunostomia nu au influențat dezvoltarea insuficienței pancreatice.

Consumul de alcool nu a fost testat ca factor prognostic pentru apariția insuficienței pancreatice exocrine sau endocrine decât prin prisma etiologiei. Continuarea consumului de alcool nu a reprezentat un factor prognostic negativ pentru apariția steatoreei sau diabetului, dar consumul de alcool nu a fost cuantificat.

Concluzii

1. Forma indolentă de pancreatită cronică a fost prezentă la 10,86% din cazuri
2. La 58,5% din pacienți durerea a persistat după o perioadă medie de evoluție de 7ani
3. Dispariția durerii nu s-a corelat cu instalarea insuficienței pancreatice exocrine sau endocrine
4. Două treimi dintre pacienți au prezentat cel puțin o complicație pe durata evoluției bolii
5. Aproximativ două treimi din pacienți au suferit cel puțin o intervenție terapeutică endoscopică sau chirurgicală pentru tratamentul durerii sau complicațiilor
6. Rata medie estimată de dezvoltare a diabetului a fost de 25% la 5 ani, 50% la 10 ani și 73% la 15 ani
7. Rata medie de dezvoltare a insuficienței pancreatice exocrine a fost de 25% la 5ani, 58% la 10 ani și 80% la 15ani
8. Există o corelație moderată negativă între vârsta la debutul simptomelor bolii și apariția insuficienței pancreatice exocrine și endocrine
9. Antecedentele heredocolaterale de diabet zaharat reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței pancreatice endocrine la pacienții cu pancreatită cronică

Mortalitatea în pancreatitele cronice

Mortalitatea în pancreatitele cronice este mai mare decât în populația generală și se datorează atât unor cauze pancreatice, cât și extrapancreatice.

Scop

Scopul studiului nostru a fost să stabilim cauzele de deces la lotul nostru de pacienți cu pancreatită cronică și să identificăm factorii de risc pentru mortalitatea din pancreatitele cronice.

Material și metode

Dintre cei 94 pacienți recrutați inițialii au fost excluși doi la care nu există nici o informație asupra evoluției bolii. Pacienții au fost contactați telefonic sau prin scrisori pentru a se prezenta la ultimul control din perioada ianuarie-iunie 2008: dintre cei 92 de pacienți 48 (52, 19) s-au prezentat la ultimul control, iar 34 (36,95%) din lotul global nu au răspuns solicitării. Dintre cei 92 de pacienți 10 (10,86%) au decedat pe perioada de urmărire 2003-2008. La doi dintre cei 10 pacienți nu am avut informații asupra datei și cauzei decesului, motiv pentru care nu au putut fi luați în calculul factorilor de risc al mortalității. La restul de 8 pacienți cauza decesului a fost documentată din foile de observație sau certificatele de deces.

Cu ajutorul analizei uni și multivariate au fost testați anumiți factori prognostici pentru mortalitate.

Rezultate

În decursul perioadei de urmărire au decedat 10 din 92 pacienți(10,86%), la 8 pacienți fiind documentată cauza decesului: cancer hepatic(n=1), ulcer perforat(n=1), ciroză hepatică(n=2), infarct miocardic(n=1), abces pancreatic(n=1), cancer pancreatic(n=2). Decesele au survenit în medie la 8,25 ani de evoluție a bolii. Nu s-a înregistrat nici un deces prin neoplasme extrapancreatice.

Mortalitatea medie estimată a fost de 4% la 5ani, 10% la 10 ani, 20% la 15ani și 22% la 20ani la lotul global. La pacienții cu pancreatită cronică de etiologie alcoolică, rata mortalității a fost mai mare decât la lotul global la 15ani(38%). Nici un pacient cu pancreatită cronică idiopatică nu a decedat.

Vârsta înaintată la debutul bolii a reprezentat un factor de risc pentru mortalitate($r = -0,28$, $p=0,014$). Prezența cirozei nu a redus timpul mediu de supraviețuire, dar procentul de cirofici care au decedat(27%) a fost mai mare față de procentul de pacienți fără ciroză care au decedat(7%).

Concluzii

1. Mortalitatea medie estimată la lotul nostru de pacienți cu pancreatită cronică a fost de 4% la 5 ani, 10% la 10 ani, 20% la 15 ani și 22% la 20 de ani.
2. Mortalitatea medie estimată la pacienții cu pancreatită cronică alcoolică a fost de 5% la 5 ani, 10% la 10 ani, 22% la 15 ani și 38% la 20ani
3. Vârsta înaintată la debutul bolii a reprezentat un factor de risc pentru mortalitate.
4. Nici un pacient cu pancreatită cronică idiopatică nu a decedat pe perioada de urmărire
5. În lotul nostru nu s-a înregistrat nici un deces prin cancer extrapancreatic.
6. Incidența cancerului pancreatic a fost de 2,17% la pacienții noștri cu pancreatită cronică.
7. Rata mortalității a fost mai mare la pacienții cu pancreatită cronică care aveau și ciroză hepatică asociată.

CURRICULUM VITAE

Nume: Diaconu

Prenume: Brîndușa Lavinia

Data și locul nașterii: 27 noiembrie 1971, Brașov

Stare civilă : necăsătorită

Activitate profesională

1978 – 1990 - Liceul “Johannes Honterus”, Brașov

1990 – 1996 - Facultatea de Medicină Generală, UMF Cluj-Napoca

1997 – 2002 – Medic rezident gastroenterologie

din 2002 – Medic specialist gastroenterologie

octombrie 2005 – prezent – Asistent universitar Catedra de Medicină Internă, Clinica Medicală III

Din octombrie 2005 desfășor activitate spitalicească la Spitalul Clinic de Adulți “Octavian Fodor”, Clinica Medicală III, Secția Gastroenterologie

Activitate științifică

2001 - doctorand cu frecvență, domeniul Medicină, titlul lucrării “ Pancreatite cronice-factori de risc, evoluție și prognostic”, conducător științific Prof. Dr. Monica Acalovschi

2004 - membru al Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie

2004 – membru al Societății Române de Endoscopie Digestivă

2005 - masterat în ultrasonografie “ Aportul ultrasonografiei în diagnosticul și stabilirea severității pancreatitelor acute”

2009 - membru al European Pancreatic Club

Participări la manifestări științifice - congrese, simpozioane și conferințe

- Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, Poiana Brașov, 1998
- Congresul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, Timișoara, 1999
- Simpozionul Falk , Cluj Napoca, 2000
- 9th United European Gastroenterology Week, Amsterdam, Olanda, 2001
- Simpozionul Național de Gastroenterologie, Endoscopie și Hepatologie, Cluj-Napoca, 2002
- Deutscher Pankreasclub, Mannheim, Germania, 2002
- Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Freiburg, Germania, 2003
- Al IX-lea Congres Român de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova, 2003

- 12th United European Gastroenterology Week , Praga , Republica Cehă, 2004
- Simpozionul Falk No 143, Freiburg, Germania, 2004
- Al XXV-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Constanța, 2004
- Al XXVI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Timișoara, 2005
- International Workshop: Functional genomics in cancer biology and therapy, Cluj-Napoca, 2007
- Al XXVIII-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Sibiu, 2007
- 14th United European Gastroenterology Week, Berlin, Germania, 2007
- International workshop: Functional genomics in cancer biology and therapy, Cluj-Napoca, 2007
- Al X-lea Congres Român de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Iasi, 2008
- Workshop “ Clinical applications of recent knowledge in neurosciences“, Cluj-Napoca, 2008
- Bridging Meeting of EAGE, Tg. Mureș, 2008
- International workshop: Principles and applications of functional genomics in cancer biology and therapy, Cluj-Napoca, 2008
- Simpozionul “ Infecția cu Helicobacter pylori la om și animale “, USAMV Cluj, 2008
- Simpozionul “ Provoacăările terapiei optime în hepatita cronică virală B“, București, 2008
- Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj, 2009
- XX Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Stuttgart, Germania, 2009
- European Pancreas Club, Szeged, Ungaria, 2009

Cursuri postuniversitare

- “Electrocardiografie clinică practică”, Cluj-Napoca, 1-30 noiembrie 1998
- “Endoscopie digestivă superioară și inferioară. Tehnici noi de diagnostic și tratament”, Cluj Napoca, 14-26 mai 2001
- “Actualități în Medicină Internă și Gastroenterologie“, Cluj Napoca, 20-25 mai 2002
- “Patologia pancreatică”, Cluj Napoca, 20- 21 mai 2004
- “Progrese în ultrasonografie“, Zilele Universității de Medicină și Farmacie “ Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 10 decembrie 2004
- “Recuperare cardiacă“, Cluj-Napoca, 3-4 iunie 2005
- “Opțiuni moderne în tratamentul hipertensiunii arteriale“, Cluj-Napoca, 11 octombrie 2005
- “ Euroson Spring Course-Ultrasonography of digestive tumours“, Cluj-Napoca, 26/27 mai 2005
- “Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale“, Sighișoara, 4-6 mai 2007

- "Biotehnologii moleculare-aplicații medicale", catedra de Biochimie medicală a UMF Cluj-Napoca, 2007
- "IBISCUS- Imaging School for Contrast-Enhanced Ultrasound", București, 20 februarie 2009
- "Submukosale Dissektion", Stuttgart, Germania, 2009

Schimburi de experiență

- octombrie 2002-iunie 2003 bursă de studii oferită de Societatea de gastroenterologie din sud-vestul Germaniei la Clinica Medicală II Mannheim, Germania
- martie 2006-octombrie 2006 bursă de studii oferită de Ruprecht-Karl Universität la Clinica Medicală II, Mannheim, Germania
- august 2007-octombrie 2007 bursă de studii oferită de Ruprecht-Karl Universität la Clinica Medicală II, Mannheim, Germania
- mai-iunie 2009 bursă de studii oferită de Societatea Germană de Endoscopie Digestivă la Sankt Hildegardis Krankenhaus, Mainz, Germania

Articole științifice

Articole publicate ca prim autor

1. **Diaconu B**, Ciobanu L, Mocan T, Pfützer RH, Scăfaru MP, Acalovschi M, Singer MV, Schneider A. Investigation of the N34S mutation in Romanian patients with alcoholic chronic pancreatitis. A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification. J Gastrointest Liver Dis 2009; 18(2):143-50
2. **Diaconu B**. Risk factors in patients with chronic pancreatitis. A review. Rom J Intern Med 2009; 47(1)
3. **Diaconu B**, Mocan T, Ciobanu L. Risk factors in patients with chronic pancreatitis in Romania. Rom J Intern Med 2008; 46(4):331-6

Articole publicate ca coautor

1. Badea R, Seicean A, **Diaconu B**, Stan-Iuga R, Sparchez Z, Tanțau M, Socaciu M. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas-a method beyond its potential or a new diagnostic standard? J Gastrointest Liver Dis 2009; 18(2): 237-42
2. Badea R, **Diaconu B**. Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications. Rom J Gastroenterol 2005; 14(2): 183-9
3. Badea R, **Diaconu B**. Aportul diagnostic al ecografiei convenționale în diagnosticul unor urgențe digestive. Rev pentru Educație Medicală Continuă Gastroenterologie 2005; 4(4): 7-12.

4. Sparchez Z, Tantau M, **Diaconu B**, Zaharia T, Iancu C. Cystic mucinous tumor of the pancreas. A case report. Rom J Gastroenterol 1998; 7(1): 279-82

Lucrări publicate în volum de rezumate la manifestări științifice naționale ca prim autor

1. **Diaconu B**, Schneider A, Pfützer R, Mocan T, Scăfaru M, Acalovschi M, Singer MV. Rolul mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din România. Al Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Iași 2008(prezentare orală).
2. **Diaconu B**, Schneider A, Pfützer R, Ciobanu L, Acalovschi M, Singer MV. Determinarea polimorfismului -262C>T în regiunea promotorului genei catalazei la pacienții cu pancreatită cronică alcoolică și idiopatică. Al Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Sibiu 2007(prezentare orală).

Lucrări publicate în volum de rezumate la manifestări științifice naționale ca coautor

1. Ileana E, **Diaconu B**, Tanțău M, Laugier R. Pancreatita cronică: posibilități terapeutice endoscopice. Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj 2009
2. Ciobanu L, Tăulescu M, Sisea C, **Diaconu B**, Prunduș RC, Andreica V, Cătoi C. Dificultăți în identificarea și analiza genică prin tehnica PCR a Helicobacter spp din biopsii gastrice umane și din culturi bacteriene. Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj 2009
3. Badea R, Seicean A, **Diaconu B**, Socaciu M, Stan-Iuga R, Tanțău M, Spârchez Z, Șerban A. Valoarea ultrasonografiei transabdominale în timp real optimizată cu contrast i.v pentru caracterizarea microcirculației în afecțiunile pancreatice. Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj 2009
4. Spârchez Z, **Diaconu B**, Fayyad E et al. Biopsia ecoghidată a leziunilor focale hepatice folosind dispozitivul "Biopsy gun-Bard". A II-a Conferință Națională de Ultrasonografie, 27-29 mai 1999, Craiova
5. Andreica V, Pascu O, Rusu M, **Diaconu B**, Pașca D, Drăghici A, Iobagiu S, Tanțău M, Cruciat C. Helicobacter Pylori nu influențează nivelul amoniacului seric. Zilele UMF Cluj Napoca, 1998.

Lucrări publicate în volum de rezumate la manifestări științifice internaționale ca prim autor

1. **Diaconu B**, Ciobanu L, Mocan T, Pfützer R, Scăfaru M, Singer MV, Schneider A. Investigation of the SPINK N34S mutation in alcoholic chronic pancreatitis in Romania: A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification. EPC, 1-4 iulie 2009, Szeged
2. **Diaconu B**, Schneider A, Pfützer R, Mocan T, Scăfaru M, Ciobanu L, Singer MV. The role of the N34S mutation in the trypsin inhibitor gene SPINK1 in patients with chronic pancreatitis from Romania. XX Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, 26-28 iunie 2009, Stuttgart

Lucrări publicate în volum de rezumate la manifestări științifice internaționale ca coautor

1. Badea R, Seicean A, **Diaconu B**, Socaciu M, Stan-Iuga R, Tanțău M, Spârchez Z, Șerban A. The value of real-time contrast-enhanced ultrasonography (SONOVUE) when characterizing the microcirculation in pancreatic disease. EPC, 1-4 iulie 2009, Szeged
2. Ileana E, **Diaconu B**, Tanțău M, Laugier R. Efficacy of endoscopic treatment in chronic pancreatitis assessed by Izbicki score. EPC, 1-4 iulie 2009, Szeged
3. Ciobanu L, Prunduș RC, **Diaconu B**, Pașca D, Andreica V. Changing trends of Helicobacter pylori infection and treatment in the central-western part of Romania. XX Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Stuttgart, Germania, 2009
4. Schneider A, Pfützer RH, **Diaconu B**, Haas SL, Tögel S, Feick P, Singer MV. Investigation of a functional polymorphism in the promoter region of the catalase gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis. 12th World Congress on Biomedical Alcohol Research, Heidelberg Mannheim, Germania, 2004
5. Pfützer RH, Kylanpää-Bäck ML, **Diaconu B**, Lempinen M, Schneider A, Kemppainen E, Tögel S, Singer MV. The 282C>T polymorphism of the N-Acetyltransferase-2 (NAT2) gene is associated with alcoholic chronic pancreatitis. 36th European Pancreatic Club Meeting, Padova, Italia, 2004
6. Spârchez Z, **Diaconu B**, Dumitra D, Badea R. Ultrasound-guided biopsy of portal vein thrombosis. Value in diagnosis of occult hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Ultrasound Med Biol 2003;29(5S):S177
7. Spârchez Z, Tanțău M, **Diaconu B**, Fayyad E, Badea R. Predictive ultrasound factors of adequate biliary drainage through endoprosthesis in proximal biliary obstructions. Eur Radiol 2002(S1):304, European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 2002 (prezentare orală)
8. Szanto P, Pascu O, Pașca D, **Diaconu B**, Cârț N, Mironescu V. Alcoholics with Liver Cirrhosis-Significance of Hepatitis C Virus. 9th UEGW, Amsterdam, Olanda, 2001
9. Spârchez Z, **Diaconu B**, Fayyad E, Albu S, Ștefaniu M, Dumitra D, Badea R. Ultrasound – guided core biopsy in focal lesion of cirrhotic liver using the “Biopty gun-Bard” system. European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 2000 (prezentare orală)
10. Spârchez Z, **Diaconu B**, Albu S, Ștefaniu M, Dumitra D, Badea R. Ultrasound –guided core biopsy in focal lesion of the liver using the “Biopty gun-Bard” system. 3th International Congress on Interventional Ultrasound, Copenhagen, 1999
11. Spârchez Z, Fayyad E, Tanțău M, **Diaconu B**, Albu S. Influence of an endoscopically inserted endoprosthesis on bile duct and gallbladder wall thickness as measured by high resolution abdominal ultrasonography. Falk Symposium N0116, Basel Liver Week, 1999
12. Spârchez Z, Tanțău M, Fayyad E, **Diaconu B**, Albu S. Is aerobilia a reliable ultrasonographic sign in assessing the efficacy of an endoscopically inserted endoprosthesis. Journal of Hepatology, vol 30, suppl 1, 145, 1999 (EASL 1999, Neaples)

13. Spârchez Z, **Diaconu B**, Cristea A, Andreica V, Pascu O. Autoimmune hepatitis tip 2a with cholestatic features. Falk Symposium No 108(XV International Bile Acid Meeting), Titisee, Germany, 1998

Limbi străine

- limba germană
- limba engleză

Experiența acumulată în alte proiecte de cercetare

- NANOPAN, finanțat de CNMP, contract 41-009/2007 2007-2010
- LASENDO, finanțat de CNMP, contract 41-010/2007 2007-2010

PhD THESIS ABSTRACT

**CHRONIC PANCREATITIS
RISK FACTORS, EVOLUTION AND PROGNOSIS**

PhD student
Diaconu Brîndușa Lavinia

Scientific leader
Prof. Dr. Monica Acalovschi

Cluj-Napoca, 2009

CONTENTS

INTRODUCTION	5
CHRONIC PANCREATITIS – RISK FACTORS	7
1. TIGAR-O risk factors classification	8
2. Toxic-metabolic risk factors	9
2.1. Alcohol	9
2.2. Smoking	17
2.3. Hypercalcemia.....	17
2.4. Hyperlipidemia.....	17
2.5. Medicines	18
2.6. Toxic substances	18
2.7. Chronic renal failure	18
3. Idiopathic pancreatitis	18
4. Tropical pancreatitis.....	19
5. Genetic factors.....	20
5.1. Autosomal dominant transmitted disease – hereditary pancreatitis.....	20
5.2. Autosomal recessive transmitted disease or disease transmitted through complex mechanisms	23
6. Autoimmune pancreatitis	25
7. Recurrent and severe acute pancreatitis	28
8. Obstructive factors	28
CHRONIC PANCREATITIS – EVOLUTION AND PROGNOSIS	29
Pain.....	29
Pain mechanisms in chronic pancreatitis	29
Pain evolution in chronic pancreatitis	31
Pain features related to pancreatitis etiology	32
Pain treatment in chronic pancreatitis	32
Celiac plexus neurolysis, splahnicectomy.....	34
Exocrine pancreatic insufficiency	35
Endocrine pancreatic insufficiency	37
Complications of chronic pancreatitis.....	38
Pancreatic pseudocysts.....	38
Splenic or portal vein thrombosis	39
Artery pseudoaneurysms	39
Stenosis of the main biliary tract.....	40
Bowel obstruction	40

Pancreatic ascites and pleurisy	40
Pancreatic neoplasm.....	41
Extrapancreatic neoplasms.....	41
Prosnosis factors in chronic pancreatitis	41
THE SPECIAL PART	43
Risk factors and etiology in chronic pancreatitis.....	44
Introduction.....	44
The purpose of the study	44
Material and method.....	44
Results.....	45
Discussions.....	53
Conclusions.....	56
The role of the N34S mutation in the trypsin inhibitor gene (SPINK1) in patients with chronic pancreatitis from Romania.....	57
Introduction	57
The purpose of the study	58
Material and method.....	58
Patients and controls selection	58
Establishing the pancreatitis diagnosis and its etiology.....	58
The comparative evolution of the patients with and without N34S mutation.....	58
Mutation analysis	58
Meta-analysis studies selection	60
Data collection	61
Statistical analysis	61
Results.....	61
Discussions.....	66
Conclusions	69
The investigation of a functional polymorphism in the promoter region of the catalase gene in patients with chronic pancreatitis.....	70
Introduction.....	70
The purpose of the study	70
Material and method.....	70
Patients and controls selection	70
Defining the pancreatitis and its etiology	70
Methods of amplifying the genomics interest area	71
Statistic analysis	72

Results.....	72
Discussions.....	73
Conclusion.....	74
The natural evolution of patients with chronic pancreatitis.....	75
Introduction	75
Material, methods.....	75
Results	77
A. Pain and chronic pancreatitis complications	78
Pain.....	78
Complications	81
Discussions.....	82
Conclusions	84
B. Diabetes	84
Discutions.....	100
Conclusions	103
C. Exocrine pancreatic insufficiency	103
Discussions.....	119
Conclusions	122
Mortality in chronic pancreatitis	1324
Introduction	124
Purpose.....	124
Material and methods.....	1424
Results	1425
Discussions.....	137
Conclusions	1541
General conclusions and personal contributions	142
General conclusions	142
Personal contributions	143
ANNEX 1.....	144
ANNEX 2.....	151
Bibliography.....	153

Introduction

Chronic pancreatitis is a disease with a severe evolutive potential determined by the neuropathic pain that it causes to most of the patients, the emergence of complications, the exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and the high death rate. Although the disease pathogenesis is not completely elucidated, the last decade brought extra data regarding the genetic factors of hereditary pancreatitis, idiopathic pancreatitis and autoimmune pancreatitis.

This paper analyzes the etiology, the risk factors of chronic pancreatitis for a medium disease evolution period of seven years. The thesis consists of two main chapters: the general part which accomplishes a synthesis of the literature data and a special part dedicated to personal research.

The general part is structured on two chapters: the first refers to chronic pancreatitis etiology and risk factors, the second to the evolutive factors of the disease. The subchapter regarding the genetic risk factors is presented in detail and contains recent information.

The special part is structured on five chapters. Based on the clinical and paraclinical data, the etiology for our group of patients with chronic pancreatitis has been established as well as the share of different risk factors. Most patients have associated alcohol consumption and smoking as risk factors. The second and the third part contain studies which analyse the role of the genetic factors by assessing different types of polymerase chain reactions and establishing certain correlations through specific statistic tests. In what concerns N34S mutation in trypsin inhibitors gene, we have compared the clinical evolution at patients with/without mutation.

The fourth and fifth part referring to the disease evolution caused by pain, complications, the emergence of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and the high death rate in chronic pancreatitis, contain both a descriptive part and one which determines, by means of specific statistic instruments, the prognostic factors.

Risk factors and chronic pancreatitis etiology

In the industrial countries, the dominant etiology of chronic pancreatitis is the ethanolic one. There are also other risk factors, besides alcohol and smoking, such as hypertriglyceridemia, hypercalcemia, chronic renal insufficiency, obstructive, genetic, autoimmune factors. Different etiologies of chronic pancreatitis record different disease evolutions, and some rare causes can take advantage of specific treatment.

The purpose of the study

The purpose of the study was to determine the etiology and the risk factors for a group of patients suffering from chronic pancreatitis, except the genetic risk factors which are the subject of another chapter.

Material and method

94 patients with chronic pancreatitis hospitalized at the 3rd Medical Clinic during 2003-2005 have been part of the study and prospectively observed until June 2008.

The chronic pancreatitis diagnosis has been established based on the typical symptoms or on various criteria: the presence of calcification at the plain X ray or at computed tomography, suggestive histology for chronic pancreatitis, moderate or severe changes at endoscopic retrograde cholangiopancreatography (CPRE) according to the Cambridge classification, typical ecographic, ecoendoscopic changes and/or the presence of steatorrhea (fat in stool >7g/24h) .

The patients have filled in a form which contained questions about the quantity of alcohol they have consumed before the diagnosis, the period of alcohol consumption, smoking (quantity and period) and alcohol consumption and smoking after the disease diagnosis. There have also been recorded medicines used chronically by patients, personal pathologic and heredocollateral records. The questionnaire also contains a few questions from the AUDIT test. The answers have not been quantified but only served as orientation in the establishment of the ethanolic etiology.

The determined lab tests have been the following: glycemia, serumal calcium, urea, creatinine, triglyceride, proteinograma and indirect alcohol consumption markers - ASAT/ALAT ratio, MCV-medium erythrocyte volume and gamaglutamile-transpeptidasis. The previous hospitalization papers of the patients have also been reanalyzed as well as their lease notes from other medical or surgical units.

Chronic pancreatitis of ethanolic etiology was defined in the presence of an alcohol consumption of >60g/day for men, and >40g/zi for women, during >2 years, and/or in the presence of alcohol consumption markers, other diseases determined by alcohol consumption or the affirmative answer to some of the questions from the AUDIT test.

The idiopathic chronic pancreatitis diagnosis was established for an alcohol consumption of <20g/day, when the additional paraclinical examinations have excluded other etiologic factors. Hypertriglyceridemia came out as causative factor in the presence of repeating acute pancreatitis bouts and certain serum triglyceride values >800mg/dl. The pancreas divisum has been considered in those situations where the tract changes at the level of the dorsal duct were predominant in ERCP.

Results

From the 94 patients, 87,2% were male and 12,8% female, of 44 average age at the time of the diagnosis. The patients with alcoholic chronic pancreatitis have experienced the symptoms of the disease in the fourth and fifth age decade. The patients with idiopathic chronic pancreatitis have experienced the symptoms of the disease more frequently around the age of 30-40 and 60-70. The patients with idiopathic chronic pancreatitis had the same age of disease on set as those with alcoholic chronic pancreatitis, but they have smoked less (p=0,003).

We obtained the following chronic pancreatitis etiology: alcoholic in 85,1% of the cases, idiopathic in 10,6% of the cases, and 4,3% rare etiologies (obstructive, metabolic causes).

The frequent risk factors have been the alcohol consumption and smoking, associated with 91% of the patients with alcoholic chronic pancreatitis. The average alcohol consumption was of 84g/day for men and 49g/day for women, but the period of alcohol consumption did not differ between the two sexes. There have been no differences regarding smoking between the two sexes. After being diagnosed, 21% of the patients continued with the consumption of alcohol and 74% with the smoking.

Other risk factors for chronic pancreatitis were the pancreas divisum, the surgical procedures and hypertriglyceridemia.

Conclusions

1. The dominant pancreatitis etiology in our study is the ethanolic one, where the consumption of alcohol and the smoking are associated in 91% of the cases.

2. The idiopathic etiology was present in 10,6% of the cases, and most of the patients were over 30 years old when the symptoms emerged.

3. Other rare etiologies have also been present, in 4,3% of the cases, but they took advantage of a specific treatment.

3. Smoking is the main risk factor in chronic pancreatitis, followed by alcohol consumption. Although it appears at patients with idiopathic chronic pancreatitis, their number of smoked cigarettes was significantly lower than for the patients with alcoholic chronic pancreatitis.

4. Other risk factors present in our group of patients were hypertriglyceridemia and the obstructive factors: the pancreas divisum and the gastric resection Billroth I.

5. The consumption of alcohol was lower for women with chronic pancreatitis of alcoholic etiology than for men, which confirms the higher susceptibility of chronic pancreatitis emergence for women.

6. After diagnosis, an important percentage of the patients did not quit alcohol, while most of them go on smoking. For the future, the efforts of the doctors and the patients must focus on abstinence when it comes to alcohol and smoking.

The role of N34S mutation in the trypsin inhibitor gene (SPINK1) in patients with chronic pancreatitis from Romania

N34S mutation in trypsin inhibitor's gene is the most frequent mutation in this gene occurring in chronic pancreatitis, especially in the idiopathic ones but also in the alcoholic pancreatitis.

The purpose of the study

The purpose of the present study is to determine the frequency of N34S mutation in trypsin inhibitor's gene for patients with chronic pancreatitis and for the healthy inhabitants of Romania. We also desired to accomplish a metaanalysis regarding N34S mutation in trypsin inhibitor's gene for patients with chronic pancreatitis of ethanolic etiology, where to include the data of our study.

Material and method

94 patients with chronic pancreatitis and 96 healthy controls have been observed during the study. The mutation has been determined by means of two methods of polymerase chain reaction – allele specific PCR and restriction fragment length polymorphism. The evolution of the patients according to the presence of the mutation has been analyzed by classifying the patients according to the severity index of the M-ANNHEIM classification.

The metaanalysis took into consideration 8 studies regarding the role of N34S mutation in alcoholic pancreatitis, where the present a study has also been included.

Results

N34S was detected in heterozygous status in 1/96 controls and 5/94 patients. The mutation positive patients had ethanolic etiology in four cases and obstructive in one case. The evolution of two patients with alcoholic chronic pancreatitis and with mutation was not more severe than that of the patients without mutation and with the same age at the disease onset or with the same disease evolution period. The metaanalysis has confirmed the role of N34S mutation in alcoholic chronic pancreatitis etiopathogenesis (OR=5,31).

Conclusions

1. The prevalence of N34S mutation in the trypsin inhibitor gene is of 1,04% for the general population in our geographic area.
2. N34S mutation was detected at 5% of the patients with alcoholic chronic pancreatitis.
3. The clinical evolution of the patients with alcoholic chronic pancreatitis was similar to that of the patients with/without mutation.

4. M-ANNHEIM classification allowed us to assess the clinical evolution of the patients, but future studies should be able to assess its validity.

5. The metaanalysis regarding the role of N34S mutation for patients with ethanolic chronic pancreatitis confirms its minor role in the disease pathogenesis.

6. No patients with idiopathic chronic pancreatitis has presented N34S mutation; these patients need the testing of other mutations in trypsin inhibitor's gene and in cystic fibrosis gene.

7. The patient with non-alcoholic chronic pancreatitis positive for N34S mutation also associated other risk factors (pancreas divisum, smoking), which stresses the complex etiology of this disease.

8. Regarding the risk factors for patients with ethanolic chronic pancreatitis, multicentric and prospective studies are required, with a standard definition of ethanolic chronic pancreatitis from the alcohol consumption point of view, for a possible comparison of the groups of patients.

The investigation of a functional polymorphism in the area of the catalase gene promoter at patients with chronic pancreatitis

Introduction

The oxidative stress is part of the acute and chronic inflammatory diseases, such as chronic pancreatitis. We know different polymorphisms in the antioxidative enzyme genes, which might have an influence in the disease pathogenesis.

The purpose of the study

The purpose of the study was the research of a possible association between -262 C>T polymorphism in the promoter region of the catalase gene in chronic pancreatitis.

Material and method

119 patients and 147 healthy witnesses from Cluj, Romania and Mannheim, Germany have been observed during the study. For the detection of the polymorphism we used a “touch down” type polymerase chain reaction. For the statistical estimation of the association between genotypes and phenotypes we used Chi square test.

Results

The comparison of the three CC, TT and TC genotypes between patients with chronic pancreatitis and the control group did not highlight significant statistical differences ($p=0,39$). The same type of analysis has also been used for the comparison of the patients with ethanolic chronic pancreatitis and those with idiopathic chronic pancreatitis, with no significant differences between the two groups ($p= 0,628$).

Conclusion

The results of this study show that -262C>T polymorphism in the promoter region of the catalase gene does not seem to be involved in the pathogenesis of chronic pancreatitis.

The natural evolution of patients with chronic pancreatitis

The pain is the most frequent symptom in chronic pancreatitis and it significantly alters the patient's quality of life. During the evolution of the disease, most patients develop exocrine and/or endocrine pancreatic insufficiency, which need conservative, endoscopic and surgical treatments.

Material, methods

From the group of 94 patients, 2 were excluded because they did not have any data regarding the evolution of the disease. The patients have been prospectively observed regarding the pain, the appearance of complications, the development of exocrine/endocrine pancreatic insufficiency. By means of univariate and multivariate analysis we have tested the possible prognostic factors for the development of exocrine and/or endocrine pancreatic insufficiency.

Results

The average period of patients' surveillance was of 7 years. Pain was absent at 10,86% of the patients at the onset of the disease, and 52,17% accused pain at the end of the study. For the patients with pain at the starting point of the disease, its disappearance did not link with the appearance of exocrine or endocrine pancreatic insufficiency.

Complications occurred for 67,39% of the cases, most being represented by biliary duct stenosis or pseudocysts. Around two thirds of the patients had at least one endoscopic or surgical therapeutical intervention for pain or/and complication treatment.

Diabetes occurred at 41, 30% of the patients after an average period of study of 7 years. The estimated average ratio of diabetes occurrence was of 25% at 5, 50% at 10 and 73% at 15 years of evolution for the global group of patients. The disease onset at an old age was a prognostic factor for the occurrence of diabetes ($r = -0,37$, $p = 0,001$), as well as the family history of diabetes ($p=0,003$). Although smoking did not represent a risk factor for the occurrence of diabetes, after 10 years of disease evolution the estimated percentage of smokers without diabetes was lower than that of the non-smokers (47% vs. 67%).

The development ratio of the exocrine pancreatic insufficiency increases together with disease evolution period: 25% at 5, 58% at 10 and 80% at 15 years of evolution. The old age at the time of the diagnosis determines the earlier occurrence of exocrine insufficiency ($r = -0,31$, $p = 0,002$). Although smoking did not represent a prognostic factor in the occurrence of exocrine pancreatic insufficiency, at 15 years 15% of the smokers and 33% of the non-smokers did not develop exocrine pancreatic insufficiency. The acute pancreatitis bouts, the endoscopic extraction of calculus from the Wirsung duct and wirsungojejunostomia did not influence the development of pancreatic insufficiency.

Alcohol consumption was not tested as a prognostic factor for the occurrence of exocrine or endocrine pancreatic insufficiency but only as part of its etiology. Not quitting the consumption of alcohol did not represent a negative prognosis factor for the occurrence of steatorrhea or diabetes, but alcohol consumption was not quantified.

Conclusions

10. The painless form of chronic pancreatitis was present at 10,86% of the cases.
11. At 58,5% of the patients, the pain persisted after an average evolution period of 7 years.
12. Pain disappearance did not correlate with the occurrence of exocrine or endocrine pancreatic insufficiency.
13. Two thirds of the patients presented at least one complication during the evolution of the disease.
14. Around two thirds of the patients have suffered at least one surgical or endoscopic therapeutical intervention for the treatment of the pain or of the complications.
15. The average estimated rate of diabetes occurrence was of 25% at 5, 50% at 10 and 73% at 15 years of evolution.
16. The average rate of exocrine pancreatic insufficiency development was of 25% at 5,58% at 10 and 80% at 15 years of evolution.
17. There is moderate negative correlation between the age of the disease debut and the occurrence of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency.
18. The positive family history records of diabetes mellitus is a risk factor for the development of endocrine pancreatic insufficiency for patients with chronic pancreatitis.

Mortality in chronic pancreatitis

Mortality in chronic pancreatitis is higher than in the general population and it is due to certain pancreatic and extrapancreatic causes.

Purpose

The purpose of our study was to establish the death cause at our group of patients with chronic pancreatitis and to identify the risk factors for the mortality in chronic pancreatitis.

Material and methods

From the initial group of 94 patients two were excluded because they had no record regarding the evolution of the disease. The patients have been contacted on the phone or through letters in order to be present at the last check during January-June 2008: from the 92 patients, 48 (52, 19) were present at the last check, and 34 (36,95%) from the global group were not. From the 92 patients, 10 (10,86%) died during the study period 2003-2008. For two patients we had no information regarding the date and cause of their death, so they were not considered for the mortality risk factors. For the other 8 patients, the cause of their death has been recorded from the observation sheets or their death certificates.

By means of uni and multivariate analysis we have tested several prognostic factors regarding the death rate.

Results

During the observation period, 10 out of 92 patients died (10,86%), 8 patients had records regarding the cause of their death: hepatic cancer (n=1), perforated ulcer (n=1), hepatic cirrhosis (n=2), myocardial infarct (n=1), pancreatic abscess (n=1), pancreatic cancer (n=2). The deaths occurred at an average age of 8,25 of disease evolution. No death caused by extrapancreatic neoplasm has been registered.

The average estimated death rate was of 4% at 5, 10% at 10, 20% at 15, and 22% at 20 years of evolution, in the global group of patients. For the patients with alcoholic chronic pancreatitis, the death rate was higher than for the global group at 15 years (38%). No patient with idiopathic chronic pancreatitis has died.

The old age at disease onset was a risk factor for the mortality ($r = -0,28$, $p=0,014$). The presence of cirrhosis did not reduce the average period of survival, but the percentage of patients with cirrhosis who died (27%) was higher than that of the patients without cirrhosis who died (7%).

Conclusions

8. The estimated average mortality for our group of patients with chronic pancreatitis was of 4% at 5, 10% at 10, 20% at 15, and 22% at 20 years of evolution.
9. The estimated average mortality for the patients with alcoholic chronic pancreatitis was of 5% at 5, 10% at 10, 22% at 15, and 38% at 20 years of evolution.
10. The old age at disease onset was a risk factor for the mortality.
11. No patient with idiopathic chronic pancreatitis has died during follow-up.
12. There was no death caused by extrapancreatic cancers in our group of patients.
13. The occurrence of pancreatic cancer was of 2,17% for our patients with chronic pancreatitis.
14. The death rate was higher in the case of the patients with chronic pancreatitis who also suffered from associated hepatic cirrhosis.

CURRICULUM VITAE

Name: Diaconu

Surname: Brîndușa Lavinia

Place and date of birth: 27 november 1971, Braşov

Marital status : unmarried

Professional activity

1978 – 1990 - “Johannes Honterus” College, Braşov

1990 – 1996 - University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Faculty of general medicine

1997 – 2002 – fellowship in gastroenterology

2002 – specialist in gastroenterology

2005 up to present – teaching assistant, employed by the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu”, Faculty of General Medicine, at 3rd Medical Clinic

Since october 2005 work as a gastroenterologist on the Gastroenterology Unit of the Emergency Hospital “O. Fodor” Cluj.

Scientific activity

2001 – doctoral student, doctoral thesis “ Chronic pancreatitis-risk factors, evolution and prognosis”, under the scientific supervision of Prof.dr.Monica Acalovschi

2004 – member of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology

2004 – member of the Romanian Society of Digestive Endoscopy

2005 – master in clinical ultrasound on “The importance of ultrasonography in diagnosing and assessing the severity of acute pancreatitis”

2009 – member of the European Pancreas Club

Scientific meetings

- National Symposium of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Poiana Braşov, 1998
- National Congress of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Timișoara, 1999
- Falk Symposium, Cluj Napoca, 2000
- 9th United European Gastroenterology Week, Amsterdam, Holland, 2001
- National Symposium of Gastroenterology, Endoscopy and Hepatology, Cluj-Napoca, 2002
- German Pancreas Club, Mannheim, Germany, 2002

- The 14th Congress of the South-Western Society of Gastroenterology, Freiburg, Germany, 2003
- The 9th Romanian Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova, 2003
- 12th United European Gastroenterology Week , Praga , Cseh Republic, 2004
- Falk Symposium No 143, Freiburg, Germany, 2004
- The 25th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Constanța, 2004
- The 26th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Timișoara, 2005
- International Workshop: Functional genomics in cancer biology and therapy, Cluj-Napoca, 2007
- The 28th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Sibiu, 2007
- 14th United European Gastroenterology Week, Berlin, Germany, 2007
- The 10th Romanian Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Iași, 2008
- Workshop “ Clinical applications of recent knowledge in neurosciences“, Cluj-Napoca, 2008
- Bridging Meeting of EAGE, Tg. Mureș, 2008
- International workshop: Principles and applications of functional genomics in cancer biology and therapy, Cluj-Napoca 2008
- Symposium “ Helicobacter pylori infection in men and animals “, USAMV Cluj 2008
- Simpozionul “ The challenges of optimal therapy in chronic viral hepatitis B, București, 2008
- The 29th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj –Napoca, 2009
- The 20th Congress of the South-Western German Society of Gastroenterology, Stuttgart, Germany, 2009
- European Pancreas Club, Szeged, Hungary, 2009

Postgraduate courses

- “Clinical electrocardiography”, Cluj-Napoca, 1998
- “Upper and lower digestive endoscopy. New techniques of diagnosis and treatment”, Cluj Napoca, 2001
- “Advances in Internal Medicine and Gastroenterology“, Cluj Napoca, 2002
- “Pancreatic pathology”, Cluj Napoca, 2004
- “ Advances in ultrasonography, UMF , 2004
- “ Cardiac rehabilitation“, Cluj-Napoca, 2005
- “ Modern treatment options of arterial hypertension“, Cluj-Napoca, 2005
- “ Euroson Spring Course-Ultrasonography of digestive tumours “, Cluj-Napoca, 2005
- “ Advances in the diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis B“, Sighișoara, 2007
- “ Molecular biotechnologies- medical applications “, UMF, Cluj-Napoca, 2007

- “IBISCUS- Imaging School for Contrast-Enhanced Ultrasound“, București, 20 februarie 2009
- “Submucosal dissection“, Stuttgart, Germany, 2009

Scholarships

- Scholarship from the South Western German Society of Gastroenterology- october 2002-june 2003 – II Medical Clinic, Mannheim, Germany
- Scholarship from the Ruprecht-Karl Universitat Mannheim-march 2006-october 2006 –II Medical Clinic, Mannheim, Germany
- Scholarship from the Ruprecht-Karl Universitat Mannheim -august 2007-october 2007-II Medical Clinic, Mannheim, Germany
- Scholarship from the German Society of Digestive Endoscopy- may-june 2009 – Sankt Hildegardis Krankenhaus, Mainz, Germany

Scientific papers

Published papers-first author

1. **Diaconu B**, Ciobanu L, Mocan T, Pfützner RH, Scăfaru MP, Acalovschi M, Singer MV, Schneider A. Investigation of the N34S mutation in Romanian patients with alcoholic chronic pancreatitis. A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification. J Gastrointest Liver Dis 2009; 18(2):143-50
2. **Diaconu B**. Risk factors in patients with chronic pancreatitis. A review. Rom J Intern Med 2009; 47(1)
3. **Diaconu B**, Mocan T, Ciobanu L. Risk factors in patients with chronic pancreatitis in Romania. Rom J Intern Med 2008; 46(4):331-6

Published papers-coauthor

1. Badea R, Seicean A, **Diaconu B**, Stan-Iuga R, Sparchez Z, Tanțău M, Socaciu M. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas-a method beyond its potential or a new diagnostic standard? J Gastrointest Liver Dis 2009; 18(2): 237-42
2. Badea R, **Diaconu B**. Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications. Rom J Gastroenterol 2005; 14(2): 183-9
3. Badea R, **Diaconu B**. Aportul diagnostic al ecografiei convenționale în diagnosticul unor urgențe digestive. Rev pentru Educație Medicală Continuă Gastroenterologie 2005; 4(4): 7-12.
4. Sparchez Z, Tantau M, **Diaconu B**, Zaharia T, Iancu C. Cystic mucinous tumor of the pancreas. A case report. Rom J Gastroenterol 1998; 7(1): 279-82

Published papers in the volumes of national conferences- first auhtor

1. **Diaconu B**, Schneider A, Pfützer R, Mocan T, Scăfaru M, Acalovschi M, Singer MV. Rolul mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din România. Al Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Iași 2008(prezentare orală).
2. **Diaconu B**, Schneider A, Pfützer R, Ciobanu L, Acalovschi M, Singer MV. Determinarea polimorfismului -262C>T în regiunea promotorului genei catalazei la pacienții cu pancreatită cronică alcoolică și idiopatică. Al Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Sibiu 2007(prezentare orală).

Published papers in the volumes of national conferences-coauthor

1. Ileana E, **Diaconu B**, Tanțău M, Laugier R. Pancreatita cronică: posibilități terapeutice endoscopice. Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj, 2009
2. Ciobanu L, Tăulescu M, Sisea C, **Diaconu B**, Prunduș RC, Andreica V, Cătoi C. Dificultăți în identificarea și analiza genică prin tehnica PCR a Helicobacter spp din biopsii gastrice umane și din culturi bacteriene. Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj 2009
3. Badea R, Seicean A, **Diaconu B**, Socaciu M, Stan-Iuga R, Tanțău M, Spârchez Z, Șerban A. Valoarea ultrasonografiei transabdominale în timp real optimizată cu contrast i.v pentru caracterizarea microcirculației în afecțiunile pancreatice. Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj 2009
4. Spârchez Z, **Diaconu B**, Fayyad E et al. Biopsia ecoghidată a leziunilor focale hepatice folosind dispozitivul "Biopsy gun-Bard". A II-a Conferință Națională de Ultrasonografie, 27-29 mai 1999, Craiova
5. Andreica V, Pascu O, Rusu M, **Diaconu B**, Pașca D, Drăghici A, Iobagiu S, Tanțău M, Cruciat C. Helicobacter Pylori nu influențează nivelul amoniacului seric. Zilele UMF Cluj Napoca, 1998.

Published papers in the volumes of international conferences-first author

1. **Diaconu B**, Ciobanu L, Mocan T, Pfützer R, Scăfaru M, Singer MV, Schneider A. Investigation of the SPINK N34S mutation in alcoholic chronic pancreatitis in Romania: A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification. EPC, Szeged, Hungary, 2009
2. **Diaconu B**, Schneider A, Pfützer R, Mocan T, Scăfaru M, Ciobanu L, Singer MV. The role of the N34S mutation in the trypsin inhibitor gene SPINK1 in patients with chronic pancreatitis from Romania. XX Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Stuttgart, Germany, 2009

Published papers in the volumes of international conferences- coauthor

1. Badea R, Seicean A, **Diaconu B**, Socaciu M, Stan-Iuga R, Tanțău M, Spârchez Z, Șerban A. The value of real-time contrast-enhanced ultrasonography (SONOVUE) when characterizing the microcirculation in pancreatic disease. EPC, Szeged, Hungary, 2009
2. Ileana E, **Diaconu B**, Tanțău M, Laugier R. Efficacy of endoscopic treatment in chronic pancreatitis assessed by Izbicki score. EPC, Szeged, Hungary, 2009
3. Ciobanu L, Prunduș RC, **Diaconu B**, Pașca D, Andreica V. Changing trends of Helicobacter pylori infection and treatment in the central-western part of Romania. XX Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Stuttgart, Germany, 2009
4. Schneider A, Pfützer RH, **Diaconu B**, Haas SL, Tögel S, Feick P, Singer MV. Investigation of a functional polymorphism in the promoter region of the catalase gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis. 12th World Congress on Biomedical Alcohol Research, Heidelberg Mannheim, Germany, 2004
5. Pfützer RH, Kylanpää-Bäck ML, **Diaconu B**, Lempinen M, Schneider A, Kemppainen E, Tögel S, Singer MV. The 282C>T polymorphism of the N-Acetyltransferase-2 (NAT2) gene is associated with alcoholic chronic pancreatitis. 36th European Pancreatic Club Meeting, Padova, Italy, 2004
6. Spârchez Z, **Diaconu B**, Dumitra D, Badea R. Ultrasound-guided biopsy of portal vein thrombosis. Value in diagnosis of occult hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Ultrasound Med Biol 2003;29(5S):S177
7. Spârchez Z, Tanțău M, **Diaconu B**, Fayyad E, Badea R. Predictive ultrasound factors of adequate biliary drainage through endoprosthesis in proximal biliary obstructions. Eur Radiol 2002(S1):304, European Congress of Radiology, Vienna, 2002
8. Szanto P, Pascu O, Pașca D, Diaconu B, Cârț N, Mironescu V. Alcoholics with Liver Cirrhosis- Significance of Hepatitis C Virus. 9th UEGW 2001, Amsterdam
9. Spârchez Z, **Diaconu B**, Fayyad E, Albu S, Ștefaniu M, Dumitra D, Badea R. Ultrasound – guided core biopsy in focal lesion of cirrhotic liver using the “Biopty gun-Bard” system. European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 2000
10. Spârchez Z, **Diaconu B**, Albu S, Ștefaniu M, Dumitra D, Badea R. Ultrasound –guided core biopsy in focal lesion of the liver using the “Biopty gun-Bard” system. 3th International Congress on Interventional Ultrasound, Copenhagen, 1999
11. Spârchez Z, Fayyad E, Tanțău M, **Diaconu B**, Albu S. Influence of an endoscopically inserted endoprosthesis on bile duct and gallbladder wall thickness as measured by high resolution abdominal ultrasonography. Falk Symposium N0116, Basel Liver Week, 1999
12. Spârchez Z, Tanțău M, Fayyad E, **Diaconu B**, Albu S. Is aerobilia a reliable ultrasonographic sign in assessing the efficacy of an endoscopically inserted endoprosthesis. Journal of Hepatology, vol 30, suppl 1, 145, 1999 (EASL1999, Naples)
13. Spârchez Z, **Diaconu B**, Cristea A, Andreica V, Pascu O. Autoimmune hepatitis tip 2a with cholestatic features. Falk Symposium No 108 (XV International Bile Acid Meeting), Titisee, Germany, 1998

Foreign languages

- German
- English

Experience in other research projects

- NANOPAN, financed by CNMP, contract 41-009/2007 2007-2010
- LASENDO, financed by CNMP, contract 41-010/2007 2007-2010