
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Diabetul în bolile pancreatice

Doctorand **Teodora Irina Dance (Man)**

Conducător de doctorat **Prof.dr. Andrada Seicean**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Diabetul pancreasului exocrin	17
1.1. Definiție	17
1.2. Clasificare	17
1.2.1. Clasificarea ADA a diabetului zaharat (DZ)	18
1.2.2. Clasificarea OMS a diabetului zaharat	19
1.2.3. Clasificarea diabetului pancreasului exocrin propusă de Petrov și colaboratorii	19
1.3. Epidemiologie și etiologie	20
1.4. Mecanisme fiziopatologice	23
1.4.1. Fiziopatologie - noțiuni generale	23
1.4.2. Deficitul de insulină	24
1.4.3. Mediatorii inflamației	25
1.4.4. Rezistența la insulină	25
1.4.5. Insuficiența pancreatică exocrină	26
1.4.5.1. Insuficiența pancreatică exocrină și malnutriția	26
1.4.5.2. Efectul incretinelor	27
1.4.5.3. Microbiomul intestinal	27
1.4.6. Chemerine- adipocitokine	28
1.5. Criterii de diagnostic	28
1.6. Tabloul clinic și diferențierea de DZ de tip 1 și DZ de tip 2	31
1.7. Tratament	31
1.7.1. Tratament hipoglicemiant	32
1.7.1.1. Biguanide	32
1.7.1.2. Insulină	32
1.7.1.3. Sulfonilureice	33
1.7.1.4. Tiazolidindione	33
1.7.1.5. Inhibitori de α -glucozidază	33
1.7.1.6. Meglitinide	33
1.7.1.7. Terapia cu incretine	34
1.7.1.8. Inhibitori SGLT-2	34
1.7.1.9. Analozi de amilină	34
1.7.2. Terapia nutrițională	34
2. Diabetul post pancreaticită acută	35
2.1. Epidemiologie	35

2.2. Mecanisme fiziopatologice	35
2.3. Diagnostic	37
2.4. Factori de risc	37
2.5. Screening	38
2.6. Tratament	38
3. Cancerul de pancreas și diabetul	39
3.1. Epidemiologie	39
3.2. Mecanismele fiziopatologice ale cancerului de pancreas în DZ de tip 2	39
3.3. Mecanisme fiziopatologice de dezvoltare al diabetului nou diagnosticat asociat cancerului de pancreas	40
3.4. Screening	42
3.5. Tratament	42
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	45
2. Metodologie generală	47
3. Studiul 1 - Factorii de risc asociați cu apariția diabetului zaharat post pancreatită acută: studiu prospectiv	49
3.1. Introducere	49
3.2. Ipoteza de lucru	50
3.3. Material și metodă	50
3.3.1. Pacienții înrolați în studiu	50
3.3.2. Evaluarea funcției pancreatice endocrine	51
3.3.3. Evaluarea factorilor de risc	52
3.3.4. Analiza statistică	52
3.4. Rezultate	53
3.4.1. Caracteristicile de bază ale studiului	53
3.4.2. Diabetul zaharat nou diagnosticat post pancreatită acută	53
3.4.3. Comparatie între pacienții cu DZ nou diagnosticat și pacienții fără DZ post pancreatită acută	55
3.4.4. Comparatie între pacienții cu DZ cu debut precoce și DZ cu debut tardiv	56
3.5. Discuții	58
3.6. Concluzii	60
4. Studiul 2 - Diabetul nou diagnosticat la pacienții cu necroză pancreatică simptomatică după drenaj ecoendoscopic cu proteze metalice cu poziție	63
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru	64
4.3. Material și metodă	64
4.3.1. Pacienții înrolați în studiu	64

4.3.2. Colectarea datelor	65
4.3.3. Procedură	65
4.3.4. Evaluarea funcției pancreatice endocrine	67
4.3.5. Parametri urmăriți. Definiții	68
4.3.6. Analiza statistică	68
4.4. Rezultate	68
4.4.1. Caracteristicile pacienților	68
4.4.2. Evaluarea funcției pancreatice endocrine	70
4.4.3. Pacienții cu DZ nou diagnosticat vs. pacienții fără DZ din grupul A	71
4.4.4. Pacienții cu DZ nou diagnosticat (Grup A) vs. pacienții cu DZ preexistent (Excluși din Grupul A)	74
4.5. Discuții	75
4.6. Concluzii	77
5. Studiul 3 - Implicarea leptinei în supraviețuirea pacienților cu adenocarcinom pancreatic, obezitate și diabet	79
5.1. Introducere	79
5.2. Ipoteza de lucru	80
5.3. Material și metodă	80
5.3.1. Pacienții înrolați în studiu	80
5.3.2. Prelevarea de sânge	81
5.3.3. Metoda ELISA	82
5.3.4. Analiza statistică	82
5.4. Rezultate	83
5.4.1. Caracteristicile pacienților	83
5.4.2. Expresia potențialilor biomarkeri la pacienții adenocarcinom pancreatic cu/fără diabet vs. grupul control	83
5.4.3. Asocierea dintre leptină, PI3K și citokine la pacienții cu adenocarcinom pancreatic și obezitate sau diabet	86
5.5. Discuții	87
5.6. Concluzii	88
6. Discuții generale	91
7. Concluzii generale	95
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101

Cuvinte cheie: Diabetul pancreasului exocrin, pancreatită acută, cancer pancreatic, necroză pancreatică organizată (WON), drenaj ecoendoscopic, stenturi metalice cu apozitie lumenală (LAMS), diabet zaharat nou diagnosticat, leptina, obezitate.

INTRODUCERE

Diabetul pancreasului exocrin (DEP) este un tip distinct de diabet care apare în contextul bolilor pancreasului exocrin și implică pierderea structurală și funcțională a secreției de insulină, ca urmare a disfuncției exocrine pancreatice. DEP afectează între 5% și 10% dintre pacienții cu diabet în populația occidentală. Cu toate acestea, DEP este frecvent subdiagnosticat sau greșit diagnosticat ca DZ tip 1 sau tip 2, ceea ce face dificilă determinarea prevalenței reale. Potrivit unui studiu, 87,8% dintre persoanele cu DEP sunt clasificate greșit ca având DZ tip 2.

Mecanismele fiziopatologice ale DEP sunt complexe și insuficient înțelese, iar lipsa criteriilor de diagnostic standardizate complică identificarea și managementul acestei afecțiuni. De asemenea, nu există ghiduri bazate pe dovezi privind managementul optim al diabetului în contextul bolilor pancreatice, subliniind necesitatea unor cercetări suplimentare în acest domeniu.

Pancreatita acută (PA) este recunoscută drept o cauză majoră a diabetului, pacienții având un risc de 2,5 ori mai mare de a dezvolta diabet după un episod de PA decât populația generală. Totuși, datele sunt inconsistente, incidența variind de la cazuri rare la peste jumătate dintre pacienți. Mecanismele implicate în dezvoltarea diabetului post-PA sunt multifactoriale și parțial elucidate, iar datele privind factorii de risc specifici sunt adesea contradictorii.

Procedurile minim invazive, precum drenajul ecoendoscopic, au devenit standardul în tratamentul colecțiilor necrotice pancreatice. Cu toate acestea, impactul acestor proceduri asupra funcției endocrine pancreatice este insuficient studiat.

Obezitatea și diabetul pot contribui la dezvoltarea **adenocarcinomului ductal pancreatic (PDAC)** prin mecanisme metabolice deregulate, în care leptina și calea de semnalizare PI3K/AKT/mTOR pot juca un rol important. Identificarea factorilor cheie în carcinogeneza pancreatică, legați de tulburările metabolice precum diabetul și obezitatea, ar putea deschide noi perspective pentru prevenirea și tratamentul PDAC în contextul bolilor metabolice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Stadiul actual al cunoașterii este structurat în trei capitole majore, care acoperă subiectele centrale ale tezei legate de diabetul pancreasului exocrin, diabetul post-pancreatită acută și relația dintre cancerul pancreatic și diabet.

Primul capitol, "Diabetul pancreasului exocrin", prezintă diabetul pancreasului exocrin (DEP) ca un tip distinct de diabet care apare în contextul bolilor pancreasului exocrin, cum ar fi pancreatita acută și cronică, cancerul pancreatic, fibroza chistică rezecțiile și traumatismele pancreatice. DEP este adesea subdiagnosticat sau confundat cu diabetul de tip 1 sau tip 2, complicând tratamentul și managementul optim. Studiile

relevă o prevalență de 5% până la 10% în rândul pacienților cu diabet, însă adevărata amploare a afecțiunii este greu de estimat datorită clasificării eronate în multe cazuri. Se discută despre mecanismele implicate în patogeneza DEP, inclusiv pierderea masei celulelor beta pancreatice și deficitul de insulină. De asemenea se pune accent pe diagnosticul DEP, pe tratamentul și pe diagnosticul diferențial al acestuia de DZ de tip 1 și DZ de tip 2, subliniind particularitățile și provocările pe care le ridică fiecare tip de diabet în contextul bolilor pancreatice

Al doilea capitol, "Diabetul post pancreatită acută", se concentrează pe diabetul dezvoltat în urma unui episod de pancreatită acută, o complicație tot mai frecvent recunoscută și relevantă din punct de vedere clinic. Riscul de a dezvolta diabet după un episod de pancreatită acută este de 2,5 ori mai mare comparativ cu riscul de apariție al acestuia în populația generală. Datele privind incidența acestuia sunt inconstante și variază de la cazuri rare până la mai mult de jumătate dintre pacienți. Mecanismele implicate sunt multifactoriale și complexe, incluzând pierderea masei celulelor insulare, inflamația locală și sistemică, autoimunitatea și modificările axei incretin-insulină. Capitolul analizează și aspectele legate de diagnostic, screening, tratament și factorii de risc implicați în apariția acestei forme de diabet, subliniind necesitatea monitorizării atente a pacienților după un episod de pancreatită acută.

Al treilea capitol, "Cancerul de pancreas și diabetul", abordează relația complexă și bidirecțională dintre cancerul pancreatic și diabet. Diabetul de tip 2 este un factor de risc cunoscut pentru dezvoltarea cancerului pancreatic, în timp ce cancerul pancreatic poate provoca diabet, acesta fiind considerat o manifestare precoce a bolii. Se discută despre mecanismele prin care hiperglicemia cronică, hiperinsulinemia, rezistența la insulină și inflamația contribuie la carcinogeneza pancreatică. În plus, diabetul recent diagnosticat este considerat un fenomen paraneoplazic indus de cancer care se rezolvă adesea după rezecția cancerului. Astfel, acest tip de diabet este considerat un potențial „biomarker” al cancerului pancreatic, subliniind importanța monitorizării atente a pacienților cu diabet recent diagnosticat pentru diagnosticul precoce al cancerului și îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung a pacienților.

Această structură reflectă evoluția actuală a cunoștințelor în acest domeniu și servește drept fundament pentru cercetările realizate în cadrul tezei.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Contribuția personală este structurată în trei studii distincte, fiecare cu obiective și rezultate relevante.

Primul studiu intitulat „**Factorii de risc asociați cu apariția diabetului zaharat post pancreatită acută: studiu prospectiv**” publicat în revistă ISI (factor de impact 3.3, Q2).

Introducere și obiective: Pancreatita acută (PA) este recunoscută drept o cauză majoră pentru apariția diabetului, însă datele privind frecvența și factorii de risc asociați cu dezvoltarea diabetului după un episod de pancreatită acută nu sunt bine stabiliți. Acest studiu a avut ca scop evaluarea frecvenței și a factorilor de risc asociați cu apariția diabetului, momentul apariției acestuia, precum și diferențele între diabetul cu debut precoce și cel tardiv după un episod de PA.

Material și metodă: Acest studiu prospectiv a inclus pacienți adulți cu pancreatită acută internați într-un centru terțiar, urmăriți timp de un an pentru a evalua apariția diabetului post-pancreatită. Diabetul a fost definit conform criteriilor Asociației Americane de Diabet (ADA) și a Organizației Mondiale a Sănătății, iar severitatea PA a fost evaluată conform clasificării Atlanta 2012.

Rezultate: Dintre cei 329 pacienți cu PA, 29 (8,8%) au fost diagnosticați cu diabet secundar PA. Dintre aceștia, 21 (6,37%) au dezvoltat diabet cu debut precoce (în prima lună după episodul acut), iar 8 (2,42%) au avut diabet cu debut tardiv (la peste o lună după episodul acut). Obezitatea și necroza pancreatică extinsă au fost mai frecvente la pacienții cu diabet nou diagnosticat comparativ cu cei fără diabet (55,2% vs. 33,4%, $p=0,040$ și 31% vs. 7,7%, $p<0,01$), aceste rezultate rămânând semnificative statistic în analiza multivariată. Nu au fost diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește sexul, vârsta, etiologia și severitatea PA. Pacienții cu diabet cu debut precoce au fost mai în vârstă decât cei cu diabet cu debut tardiv (61 vs. 45 ani, $p=0,018$ și $p=0,038$, $OR=0,87$).

Concluzii: 8,8% dintre pacienții cu PA au dezvoltat diabet în decurs de un an, în special pacienții obezi și cu necroză pancreatică acută de peste 50% din parenchimul pancreatic. Pacienții cu vârsta peste 61 de ani au dezvoltat diabet în prima lună după episodul de PA.

Al doilea studiu, intitulat „**Diabetul nou diagnosticat la pacienții cu necroză pancreatică simptomatică după drenaj ecoendoscopic cu proteze metalice cu apoziție**”, publicat în revistă ISI (Factor de impact 2.1, Q4).

Introducere și obiective: Necroza pancreatică organizată (Walled-off necrosis - WON) reprezintă o complicație gravă a PA severe, pacienții cu PA necrotizantă având un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat (DZ). Scopul acestui studiu a fost evaluarea frecvenței apariției diabetului la pacienții cu WON simptomatic după drenajul ghidat ecoendoscopic (EUS) folosind stenturi metalice de apoziție lumenala (LAMS).

Material și metodă: Acest studiu retrospectiv observațional a inclus pacienți diagnosticați cu WON și tratați prin drenaj EUS cu LAMS, colectați prospectiv într-un centru medical terțiar. Doar pacienții urmăriți timp de 12 luni sau mai mult după îndepărtarea endoscopică a stentului au fost incluși în studiu. Aceștia au fost comparați cu două grupuri de control potrivite ca vârstă și sex și anume pacienți cu WON asimptomatic, fără tratament intervențional, respectiv indivizi sănătoși, pentru a evalua apariția diabetului zaharat la un an. Diabetul a fost definit conform criteriilor ADA.

Rezultate: Dintre cei 50 de pacienți cu WON simptomatic incluși în studiu 13 pacienți (26%) aveau diabet preexistent episodului acut de PA și au fost excluși. Zece pacienți (27%) dintre cei 37 de pacienți cu WON simptomatic fără DZ preexistent, au dezvoltat diabet în decurs de un an după îndepărtarea stentului, în comparație cu 18,9% dintre pacienții cu WON asimptomatic și 2% dintre pacienții sănătoși ($p=0,002$). În analiza univariată, în grupul cu WON simptomatic, pacienții cu DZ nou diagnosticat au fost mai în vârstă decât pacienții fără DZ ($p=0,042$), au avut mai frecvent necroză > 50% din parenchimul pancreatic ($p = 0,002$) și o localizare a WON mai frecventă la nivelul cozii și a corpului pancreatic ($p<0,001$). În analiza multivariată, doar numărul de ședințe de necrozectomie s-a dovedit a fi un factor semnificativ pentru apariția DZ (OR=7,05, $p=0,010$). Pacienții cu DZ nou diagnosticat au avut un control glicemic slab și au necesitat mai multe sesiuni de necrozectomie pentru rezoluția WON decât pacienții cu DZ preexistent ($p=0,017$).

Concluzii: Diabetul a apărut la 27% dintre pacienții cu WON simptomatic tratați cu drenaj EUS în timpul unei urmăririi de un an. Pacienții cu necroză pancreatică extinsă au avut mai multe șanse de a dezvolta DZ, un număr mare de ședințe de necrozectomie fiind un factor de risc semnificativ pentru apariția acestuia.

Al treilea studiu intitulat „**Implicarea leptinei în supraviețuirea pacienților cu adenocarcinom pancreatic, obezitate și diabet**” publicat în revistă ISI (Factor de impact 3.3, Q2).

Introducere și obiective: Bolile metabolice, precum obezitatea și diabetul zaharat (DZ), pot contribui la dezvoltarea adenocarcinomului ductal pancreatic (PDAC) prin căi metabolice dereglate. Leptina este o adipokină implicată în reglarea echilibrului energetic, cu un posibil rol în dezvoltarea cancerelor asociate cu obezitatea, însă relația sa cu alte căi implicate în carcinogeneza pancreatică nu a fost încă stabilită. Scopul acestui studiu prospectiv a fost evaluarea implicării leptinei și fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K) în supraviețuirea pacienților cu PDAC, obezitate și DZ.

Material și metodă: Au fost incluși 112 pacienți, dintre care 56 de pacienți diagnosticați cu PDAC și 56 de controale sănătoase potrivite ca sex și vârstă cu grupul PDAC, urmăriți pentru maximum 24 de luni. Nivelurile serice ale leptinei, IL-1 beta, TNF-alfa și PI3K au fost determinate prin metoda ELISA. Un model de regresie multivariată Cox a fost utilizat pentru a determina factorii ce influențează supraviețuirea.

Rezultate: Nivelurile serice ale leptinei [38,5 (31,6-47,0) pg/ml] și a altor citokine la pacienții cu PDAC au fost similare cu cele din grupul de control, indiferent de prezența diabetului. Nu a fost găsită nicio corelație semnificativă între biomarkeri. Nivelul leptinei a fost mai mare la pacienții obezi și supraponderali, însă nu a influențat rata de supraviețuire pe parcursul a 24 de luni de urmărire.

Concluzii: Nivelul de leptină nu a fost asociat cu prezența PDAC, deși a fost mai crescut la pacienții obezi și supraponderali, care au avut o supraviețuire mai redusă. Nu s-au observat asocieri cu biomarkerii inflamatori sau PI3K. În plus, leptina nu a avut un

rol independent în supraviețuire, sugerând că rolul prognostic al obezității și al diabetului în PDAC poate fi bazat pe o cale de semnalizare diferită.

CONCLUZII GENERALE

Conștientizarea legăturii complexe dintre diabetul zaharat și patologia pancreatică este esențială pentru optimizarea strategiilor terapeutice și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung al pacienților. Înțelegerea mecanismelor patogenice și identificarea factorilor de risc specifici sunt esențiale pentru asigurarea unui management eficient al acestor afecțiuni interconectate. Această lucrare sintetizează contribuțiile teoretice și practice în ceea ce privește diabetul asociat bolilor pancreatice, reflectând eforturile depuse pe parcursul studiilor doctorale. Sumarizând lucrarea, concluziile generale sunt următoarele:

- Diabetul este frecvent după un episod de pancreatită acută, cu o incidență de 8,8% la un an, mai mare decât în populația generală.
- Pacienții cu obezitate și necroză pancreatică extinsă (>50%) prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet după pancreatită acută.
- La 27% dintre pacienții cu WON simptomatic, tratați prin drenaj EUS, diabetul a apărut în decurs de un an, o frecvență mai mare comparativ cu 18,9% la pacienții cu WON asimptomatic și doar 2% la martorii sănătoși.
- Un număr mare de ședințe de necrosectomie reprezintă un factor de risc semnificativ pentru apariția diabetului.
- Leptina nu a fost asociată cu prezența PDAC, indiferent de prezența diabetului, însă nivelurile au fost mai ridicate la pacienții obezi și supraponderali, care au avut o supraviețuire mai scăzută.
- Nu s-a identificat nicio legătură între calea leptinei și calea AKT la pacienții cu PDAC, cu sau fără diabet, punând sub semnul întrebării rolul acestor căi în dezvoltarea PDAC.

ORIGINALITATEA TEZEI

Teza abodează o temă de cercetare originală, interdisciplinară, de actualitate științifică, examinând relația complexă dintre diabetul zaharat și bolile pancreatice. Contribuțiile sunt notabile în evaluarea diabetului secundar pancreatitei acute și a impactului intervențiilor endoscopice asupra apariției acestuia. De asemenea, lucrarea analizează rolul inflamației, în special al leptinei circulante și al fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K), asupra supraviețuirii pacienților cu adenocarcinom ductal pancreatic (PDAC) în contextul tulburărilor metabolice precum diabetul și obezitatea.

Evaluarea frecvenței și a momentului apariției diabetului după episodul acut de PA, au mai fost evaluate și în alte studii la nivel global, însă în momentul derulării acestui studiu, publicațiile referitoare la evaluarea factorilor de risc asociați cu apariția diabetului după PA au fost puține și contradictorii. De asemenea o noutate a studiului constă în analizarea diferențelor dintre diabetul cu debut precoce și cel cu debut tardiv după PA. Rezultatele au indicat că DZ este frecvent după PA, în special la pacienții obezi și la cei cu necroză pancreatică extinsă.

Al doilea studiu, din câte știm, este primul la nivel național publicat în revista ISI Q4, care evaluează efectele tratamentului endoscopic al necrozei pancreatice asupra funcției endocrine pancreatice. S-a constatat că 27% dintre pacienții cu WON simptomatic au dezvoltat DZ după drenaj EUS cu LAMS, un număr crescut de ședințe de necrosectomie a fost identificat ca factor de risc semnificativ. De asemenea, un aspect important a fost evaluarea diferențelor clinico-biologice între pacienții cu DZ nou diagnosticat post drenaj EUS și cei cu DZ preexistent,

Aceste descoperiri sunt esențiale pentru dezvoltarea unor strategii adecvate de monitorizare a pacienților după un episod de PA, facilitând diagnosticarea precoce a tulburărilor toleranței la glucoză sau a DZ.

În plus, o noutate a fost evaluarea implicării leptinei circulante și PI3K în supraviețuirea pacienților cu PDAC, obezitate și DZ, publicată în revistă ISI Q2, fără a identifica o corelație clară între calea leptinei și calea AKT, punând sub semnul întrebării implicarea acestor mecanisme în PDAC.

Cercetarea de față reușește să contribuie la înțelegerea legăturii complexe dintre diabetul zaharat și patologia pancreatică, oferind date valoroase privind impactul pancreatitei acute și a drenajului ecoendoscopic al colecțiilor necrotice asupra dezvoltării diabetului, precum și a rolului potențial al leptinei în supraviețuirea pacienților cu PDAC, diabet și obezitate. Aceste rezultate sunt relevante din punct de vedere clinic, cu potențial de optimizare a managementului și monitorizării pe termen lung a pacienților. Abordările integrate și multidisciplinare sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului și managementului acestor pacienți, iar continuarea cercetărilor în aceste domenii este vitală pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice eficiente și personalizate.

SUMMARY OF THE PHD THESIS

Diabetes in pancreatic diseases

PhD student **Teodora Irina Dance (Man)**

PhD supervisor **Prof.dr. Andrada Seicean**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Diabetes of the exocrine pancreas	17
1.1. Definition	17
1.2. Classification	17
1.2.1. ADA classification of diabetes mellitus (DM)	18
1.2.2. WHO classification of diabetes mellitus	19
1.2.3. Classification of diabetes of the exocrine pancreas proposed by Petrov et al.	19
1.3. Epidemiology and etiology	20
1.4. Pathophysiological mechanisms	23
1.4.1. Pathophysiology - general concepts	23
1.4.2. Insulin deficiency	24
1.4.3. Mediators of inflammation	25
1.4.4. Insulin resistance	25
1.4.5. Exocrine pancreatic insufficiency	26
1.4.5.1. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition	26
1.4.5.2. The effect of incretins	27
1.4.5.3. Gut microbiome	27
1.4.6. Chemerin-adipocytokine	28
1.5. Diagnostic criteria	28
1.6. Clinical Presentation and Differentiation from Type 1 and Type 2 Diabetes	31
1.7. Treatment	31
1.7.1. Hypoglycemic treatment	32
1.7.1.1. Biguanides	32
1.7.1.2. Insulin	32
1.7.1.3. Sulfonylureas	33
1.7.1.4. Thiazolidinediones	33
1.7.1.5. α -glucosidase inhibitors	33
1.7.1.6. Meglitinides	33
1.7.1.7. Incretin therapy	34
1.7.1.8. SGLT-2 Inhibitors	34
1.7.1.9. Amylin analogues	34
1.7.2. Nutritional therapy	34
2. Diabetes following acute pancreatitis	35

2.1. Epidemiology	35
2.2. Pathophysiological mechanisms	35
2.3. Diagnostic	37
2.4. Risk factors	37
2.5. Screening	38
2.6. Treatment	38
3. Pancreatic cancer and diabetes	39
3.1. Epidemiology	39
3.2. Pathophysiological mechanisms of pancreatic cancer in type 2 diabetes	39
3.3. Pathophysiological mechanisms of development of New-Onset Diabetes associated with pancreatic cancer	40
3.4. Screening	42
3.5. Treatment	42
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	45
2. General methodology	47
3. Study 1 - Risk factors for new-onset diabetes mellitus following acute pancreatitis: a prospective study	49
3.1. Introduction	49
3.2. Working hypothesis	50
3.3. Methods	50
3.3.1. Study participants	50
3.3.2. Evaluation of Endocrine Pancreatic Function	51
3.3.3. Risk Factor Assessment	52
3.3.4. Statistical analysis	52
3.4. Results	53
3.4.1. Baseline characteristics of the study participants	53
3.4.2. New-onset diabetes mellitus post-acute pancreatitis	53
3.4.3. Comparison between new-onset diabetes and patients without diabetes after acute pancreatitis	55
3.4.4. Comparison between patients with early-onset and late-onset diabetes	56
3.5. Discussion	58
3.6. Conclusions	60
4. Study 2 – New-onset diabetes after EUS -guided drainage with LAMS: a pilot study	63
4.1. Introduction	63
4.2. Working hypothesis	64
4.3. Methods	64
4.3.1. Study Participants	64

4.3.2. Data collection	65
4.3.3. Procedure	65
4.3.4. Evaluation of endocrine pancreatic function	67
4.3.5. Endpoints	68
4.3.6. Statistical analysis	68
4.4. Results	68
4.4.1. Characteristics of the study participants	68
4.4.2. Evaluation of Endocrine Pancreatic Function	70
4.4.3. Patients with new-onset diabetes vs. Patients without diabetes (Excluded from Group A)	71
4.4.4. Patients with new-onset diabetes (Group A) vs. patients with previous diabetes (Excluded from Group A)	74
4.5. Discussion	75
4.6. Conclusions	77
5. Study 3 - Leptin involvement in the survival of pancreatic adenocarcinoma patients with obesity and diabetes	79
5.1. Introduction	79
5.2. Working hypothesis	80
5.3. Methods	80
5.3.1. Study participants	80
5.3.2. Blood sample collection	81
5.3.3. ELISA method	82
5.3.4. Statistical analysis	82
5.4. Results	83
5.4.1. Patient characteristics	83
5.4.2. Expression of potential biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma patients with/without diabetes vs. the control group	83
5.4.3. Association between leptin, PI3K and cytokines in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and obesity or diabetes	86
5.5. Discussion	87
5.6. Conclusions	88
6. General discussions	91
7. General conclusions	95
8. Originality and innovative contributions of the thesis	99
REFERENCES	101

Keywords: Diabetes of the exocrine pancreas, acute pancreatitis, pancreatic cancer, Walled-off necrosis (WON), echoendoscopic drainage, lumen apposition metal stents (LAMS), new-onset diabetes, leptin, obesity.

INTRODUCTION

Diabetes of the exocrine pancreas (DEP) is a distinct type of diabetes (DM) that occurs in the context of exocrine pancreatic diseases, involving both structural and functional loss of insulin secretion, as a result of pancreatic exocrine dysfunction. DEP affects between 5% and 10% of diabetes patients in the Western population. However, DEP is frequently underdiagnosed or misdiagnosed as type 1 or type 2 DM, making it difficult to determine its true prevalence. According to one study, 87.8% of people with DEP are misclassified as having type 2 DM.

The pathophysiological mechanisms of DEP are complex and poorly understood, and the lack of standardized diagnostic criteria complicates the identification and management of this condition. There are also no evidence-based guidelines on optimal diabetes management in the context of pancreatic disease, highlighting the need for further research in this area.

Acute pancreatitis (AP) is recognized as a major cause of diabetes, with patients having a 2.5 times higher risk of developing diabetes after an episode of AP than the general population. However, the data are inconsistent, with the incidence ranging from rare cases to more than half of patients. The mechanisms involved in the development of post-AP diabetes are multifactorial and partially elucidated, and data on specific risk factors are often contradictory.

Minimally invasive procedures, such as echoendoscopic drainage, have become the standard in the treatment of pancreatic necrotic collections. However, the impact of these procedures on pancreatic endocrine function is insufficiently studied.

Obesity and diabetes may contribute to the development of **pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)** through dysregulated metabolic mechanisms, in which leptin and the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway may play an important role. Identifying key factors in pancreatic carcinogenesis, linked to metabolic disorders such as diabetes and obesity, could open new perspectives for the prevention and treatment of PDAC in the context of metabolic diseases.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The current state of knowledge is structured in three major chapters, covering the central topics of the thesis related to exocrine pancreatic diabetes, diabetes following acute pancreatitis and the relationship between pancreatic cancer and diabetes.

The first chapter, "Diabetes of the exocrine pancreas," presents diabetes of the exocrine pancreas (DEP) as a distinct type of diabetes that occurs in the context of exocrine pancreatic diseases, such as acute and chronic pancreatitis, pancreatic cancer, cystic fibrosis, pancreatic resections, and pancreatic trauma. DEP is often underdiagnosed or confused with type 1 or type 2 diabetes (DM), complicating optimal

treatment and management. Studies reveal a prevalence of 5% to 10% among patients with diabetes, but the true extent of the condition is difficult to estimate due to misclassification in many cases. The chapter discusses the mechanisms involved in the pathogenesis of DEP, including loss of pancreatic beta cell mass and insulin deficiency. It also emphasizes the diagnosis of DEP, its treatment and its differential diagnosis from type 1 and type 2 DM, highlighting the particularities and challenges that each type of diabetes poses in the context of pancreatic diseases.

The second chapter, "Diabetes following acute pancreatitis", focuses on diabetes developed following an episode of acute pancreatitis, an increasingly commonly recognized and clinically relevant complication. The risk of developing diabetes after an episode of acute pancreatitis is 2.5 times higher compared to the risk of developing it in the general population. Data on its incidence are inconstant and range from rare cases to more than half of patients. The mechanisms involved are multifactorial and complex, including loss of islet cell mass, local and systemic inflammation, autoimmunity, and changes in the incretin-insulin axis. The chapter also analyzes the aspects related to diagnosis, screening, treatment and risk factors involved in the development of this form of diabetes, emphasizing the need for careful monitoring of patients after an episode of acute pancreatitis.

The third chapter, "Pancreatic Cancer and Diabetes", addresses the complex and bidirectional relationship between pancreatic cancer and diabetes. Type 2 diabetes is a known risk factor for the development of pancreatic cancer, while pancreatic cancer can cause diabetes, which is considered an early manifestation of the disease. The chapter discusses mechanisms by which chronic hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, and inflammation contribute to pancreatic carcinogenesis. In addition, new-onset diabetes is considered a paraneoplastic phenomenon induced by cancer, which often resolves after cancer resection. Thus, this type of diabetes is considered a potential "biomarker" of pancreatic cancer, highlighting the importance of careful monitoring of patients with new-onset diabetes for the early diagnosis of cancer and improving the long-term survival of patients.

This structure reflects the current evolution of knowledge in this field and serves as a foundation for the research carried out within the thesis.

PERSONAL CONTRIBUTION

The personal contribution is structured in three distinct studies, each with relevant objectives and outcomes.

The first study entitled "**Risk factors for new-onset diabetes mellitus following acute pancreatitis: a prospective study**" published in an ISI-indexed journal (impact factor 3.3, Q2).

Introduction and objectives: Acute pancreatitis (AP) is recognized as a major cause of diabetes, but data on the frequency and risk factors associated with the development of diabetes after an episode of acute pancreatitis are not well established. This study aimed to evaluate the frequency and risk factors associated with new-onset diabetes, the timing of its occurrence, and the differences between early-onset and late-onset diabetes following an episode of AP.

Methods: This prospective study included adult patients with acute pancreatitis admitted to a tertiary center, followed for one year to assess the occurrence of post-pancreatitis diabetes. Diabetes was defined according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA) and the World Health Organization, and the severity of AP was evaluated according to the 2012 revised Atlanta classification.

Results: Of the 329 patients with AP, 29 (8.8%) were diagnosed with diabetes secondary to AP. Of these, 21 (6.37%) developed early-onset diabetes (in the first month after the acute episode), and 8 (2.42%) had late-onset diabetes (more than one month after the acute episode). Obesity and extensive pancreatic necrosis were more common in patients with new-onset diabetes compared to those without diabetes (55.2% vs. 33.4%, $p=0.040$ and 31% vs. 7.7%, $p<0.01$), these results remaining statistically significant in the multivariate analysis. No statistically significant differences were found between groups regarding sex, age, etiology, or severity of AP. Patients with early-onset diabetes were older than those with late-onset diabetes (61 vs. 45 years, $p=0.018$ and $p=0.038$, $OR=0.87$).

Conclusions: 8.8% of patients with AP developed diabetes within one year, especially obese patients and patients with acute pancreatic necrosis of more than 50% of the pancreatic parenchyma. Patients aged over 61 years developed diabetes in the first month after the acute episode of AP.

The second study, entitled "**New-onset diabetes after EUS -guided drainage with LAMS: a pilot study**", published in an ISI-indexed journal (impact factor 2.1, Q4).

Introduction and objectives: Walled-off necrosis (WON) is a serious complication of severe AP, with patients with necrotizing AP having an increased risk of developing diabetes mellitus (DM). The aim of this study was to assess the frequency of diabetes occurrence in patients with symptomatic WON after endoscopic ultrasound (EUS)-guided drainage using lumen-apposing metal stents (LAMS).

Method: This retrospective observational study included patients diagnosed with WON treated by EUS-guided drainage with LAMS, prospectively collected in a tertiary referral center. Only patients followed for 12 months or more after endoscopic stent removal were included. These patients were compared with two control groups matched for age and sex: patients with asymptomatic WON without interventional treatment and healthy individuals, to assess the occurrence of DM at one year. Diabetes was defined according to ADA criteria.

Results: Of the 50 patients with symptomatic WON included in the study, 13 patients (26%) had pre-existing diabetes and were excluded. Ten (27%) of the remaining 37 patients without prior DM developed diabetes within one year after stent removal, compared to 18.9% of asymptomatic WON patients and 2% of healthy controls ($p=0.002$). In the symptomatic WON group, patients with new-onset DM were older than those without DM ($p=0.042$), had more frequent necrosis $>50\%$ of the pancreatic parenchyma ($p=0.002$), and a body-tail location of WON ($p<0.001$). In multivariate analysis, the number of necrosectomy sessions was the only significant factor for DM occurrence ($OR=7.05$, $p=0.010$). Patients with new-onset DM had poor glycemic control and required more necrosectomy sessions to achieve WON resolution than patients with pre-existing DM ($p=0.017$).

Conclusions: Diabetes occurred in 27% of patients with symptomatic WON treated with EUS-guided drainage during a one-year follow-up. Patients with extensive pancreatic necrosis were more likely to develop diabetes, with a large number of necrosectomy sessions being a significant risk factor for its occurrence.

The third study entitled "**Leptin involvement in the survival of pancreatic adenocarcinoma patients with obesity and**" was published in an ISI-indexed journal (impact factor 3.3, Q2).

Introduction and Objectives: Metabolic diseases, such as obesity and diabetes mellitus (DM), can contribute to the development of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) through dysregulated metabolic pathways. Leptin is an adipokine involved in the regulation of energy balance, with a possible role in the development of obesity-associated cancers, but its relationship with other pathways involved in pancreatic carcinogenesis has not yet been established. The aim of this prospective study was to evaluate the involvement of leptin and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in the survival of patients with PDAC, obesity and diabetes.

Methods: A total of 112 patients were included, 56 diagnosed with PDAC and 56 age- and sex-matched healthy controls. Serum levels of leptin, IL-1 beta, TNF-alpha, and PI3K were measured using the ELISA method. A Cox multivariate regression model was used to determine factors influencing survival.

Results: Serum levels of leptin [38.5 (31.6-47.0) pg/ml] and other cytokines in patients with PDAC were similar to those in the control group, regardless of the presence of diabetes. No significant correlation was found between biomarkers. Leptin levels were higher in obese and overweight patients but did not influence survival over 24 months of follow-up.

Conclusions: Leptin levels were not associated with the presence of PDAC, although it was higher in obese and overweight patients, who had a lower survival. No associations with inflammatory biomarkers or PI3K were observed. In addition, leptin did not have an independent role in survival, suggesting that the prognostic role of obesity and diabetes in PDAC may be based on a different pathway.

GENERAL CONCLUSIONS

Understanding the complex relationship between diabetes mellitus and pancreatic pathology is essential for optimizing therapeutic strategies and improving patients' long-term prognosis. Understanding pathogenic mechanisms and identifying specific risk factors are essential to ensure effective management of these interconnected conditions. This work synthesizes theoretical and practical contributions regarding diabetes associated with pancreatic diseases, reflecting the efforts made throughout the doctoral studies. Summarizing the research, the general conclusions are as follows:

1. Diabetes is common after an episode of acute pancreatitis, with an incidence of 8.8% at one year, higher than in the general population.
2. Patients with obesity and extensive pancreatic necrosis (>50%) have an increased risk of developing diabetes after acute pancreatitis.
3. Diabetes occurred in 27% of patients with symptomatic WON treated with EUS-guided drainage, higher than the 18.9% observed in asymptomatic WON patients and 2% in healthy controls.
4. A large number of necrosectomy sessions is a significant risk factor for the development of diabetes.
5. Leptin was not associated with the presence of PDAC, regardless of the presence of diabetes, but levels were higher in obese and overweight patients, who had a lower survival.
6. No link was identified between the leptin and AKT pathway in patients with PDAC, with or without diabetes, questioning the role of these pathways in the development of PDAC.

ORIGINALITY OF THE THESIS

The thesis is an original, interdisciplinary, scientific research theme, examining the complex relationship between diabetes mellitus and pancreatic diseases. The contributions are notable in evaluating diabetes secondary to acute pancreatitis and the impact of endoscopic interventions on its occurrence. Additionally, the thesis investigates the role of inflammation, particularly circulating leptin and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), on the survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in the context of metabolic disorders such as diabetes and obesity.

The evaluation of the frequency and timing of the onset of diabetes after an acute episode of AP has been evaluated in other studies globally, but at the time of this study, publications on risk factors associated with diabetes after acute pancreatitis were scarce and contradictory. Also, a novelty of the study lies in analyzing the differences between

early-onset and late-onset diabetes after acute pancreatitis. The results indicated that diabetes is common after acute pancreatitis, especially in obese patients and those with extensive pancreatic necrosis.

The second study, to our knowledge, is the first national publication in an ISI Q4 journal evaluating the effects of endoscopic treatment of pancreatic necrosis on pancreatic endocrine function. It was found that 27% of patients with symptomatic WON developed DM after EUS drainage with LAMS, an increased number of necrosectomy sessions was identified as a significant risk factor. Also, an important aspect was the evaluation of the clinical and biological differences between patients with new-onset DM after EUS drainage and those with pre-existing DM.

These findings are essential for developing appropriate strategies for monitoring patients after an episode of acute pancreatitis, facilitating the early diagnosis of glucose intolerance or DM.

Additionally, a novelty was the evaluation of circulating leptin and PI3K involvement in the survival of patients with PDAC, obesity, and diabetes, published in an ISI Q2 journal, without identifying a clear correlation between the leptin and AKT pathways, questioning the involvement of these mechanisms in PDAC.

This research contributes to understanding the complex relationship between diabetes mellitus and pancreatic pathology, providing valuable data on the impact of acute pancreatitis and EUS drainage of necrotic collections on diabetes development, as well as the potential role of leptin in the survival of patients with PDAC, diabetes, and obesity. These results are clinically relevant, with the potential to optimize long-term patient management and monitoring. Integrated and multidisciplinary approaches are essential for improving patient prognosis and management, and further research in these areas is vital for developing effective and personalized therapeutic strategies.