

”ENTEROPATIA GLUTENICĂ LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1”

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. Dr. OLIVIU PASCU

DOCTORAND:

Dr. CEV ELENA ZENOVIA

- REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT -

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1: ENTEROPATIA GLUTENICĂ

- 1.1 Cadru nosologic
- 1.2 Istoria enteropatiei glutenice
- 1.3 Epidemiologie
- 1.4 Etiopatogeneză
- 1.5 Diagnosticul enteropatiei glutenice
- 1.6 Complicații, evoluție, prognostic
- 1.7 Managementul clinic

CAPITOLUL 2: DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1

- 2.1 Cadru nosologic
- 2.2 Istoria diabetului zaharat
- 2.3 Epidemiologia diabetului zaharat de tip 1
- 2.4 Etiopatogeneză
- 2.5 Clasificarea etiologică și stadială diabetului zaharat de tip 1
- 2.6 Diagnosticul diabetului zaharat de tip 1
- 2.7 Complicațiile diabetului zaharat de tip 1
- 2.8 Managementul clinic al pacienților cu diabet zaharat tip 1

CAPITOLUL 3: ENTEROPATIA GLUTENICĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1

- 3.1 Cadru nosologic
- 3.2 Date epidemiologice ale enteropatiei glutenice la pacienții cu diabet zaharat tip 1
- 3.3 Etiopatogeneză
- 3.4 Particularități clinice ale enteropatiei glutenice la pacienții cu diabet zaharat tip 1
- 3.5 Managementul clinic

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 4: MATERIAL ȘI METODĂ

- 4.1 Introducere
- 4.2 Scopul și obiectivele studiului
- 4.3 Subiecți
- 4.4 Metode
- 4.5 Prelucrarea statistică a datelor

CAPITOLUL 5: DATE EPIDEMIOLOGICE - FRECVENȚA ENTEROPATIEI GLUTENICE LA LOTURILE STUDIAȚE

5.1 Enteropatia glutenică la pacienții cu diabet zaharat tip 1

5.2 Enteropatia glutenică la populația asimptomatică

5.3 Enteropatia glutenică la pacienții simptomatici

5.4 Discuții

5.5 Concluzii

CAPITOLUL 6: PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE DIABETULUI ZAHARAT LA PACIENȚII CU ENTEROPATIE GLUTENICĂ

6.1 Date anamnestice

6.2 Evaluarea echilibrului metabolic la lotul studiat

6.3 Complicațiile cronice ale diabetului zaharat la lotul studiat

6.4 Discuții

6.5 Concluzii

CAPITOLUL 7: PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE ENTEROPATIEI GLUTENICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 COMPARATIV CU LOTURILE MARTOR

7.1 Manifestările clinice ale enteropatiei glutenice la pacienții cu diabet zaharat tip 1

7.2 Particularități anamnestice și clinice ale enteropatiei glutenice la subiecții asimptomatici din lotul B de studiu

7.3 Particularități anamnestice și clinice ale enteropatiei glutenice la subiecții simptomatici din lotul C de studiu

7.5 Discuții

7.6 Concluzii

CAPITOLUL 8: MANAGEMENTUL CLINIC

8.1 Managementul clinic la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și enteropatie glutenică

8.2. Managementul clinic al pacienților cu enteropatie glutenică din lotul B de studiu

8.3 Managementul clinic al pacienților cu enteropatie glutenică din lotul C de studiu

8.4 Discuții

8.5 Concluzii

CAPITOLUL 9: EFICIENȚA SCREENINGULUI ENTEROPATIEI GLUTENICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

9.1 Algoritm de screening

9.2 Concluzii generale

Cuvinte cheie: enteropatia glutenică, diabetul zaharat tip 1, autoimunitate, anticorpi anti transglutaminază tisulară, screening populațional, managementul clinic al pacienților diabetici cu enteropatie glutenică.

INTRODUCERE

Enteropatia glutenică (EG) și diabetul zaharat tip 1 (DZ tip 1) sunt două afecțiuni autoimune, de etiologie multifactorială, care par a avea un lanț patogenetic comun în care rolurile principale le dețin predispoziția genetică și glutenul dar identificarea verigilor acestui lanț pare a fii în momentul de față dificilă (1). Bolile sunt asociate cu hiperexpresia antigenelor HLA DQ2, DQ8, DR3, codificate la nivelul genelor complexului major de histocompatibilitate de clasa a II-a, situate pe brațul scurt al cromozomului 6 (2).

Asocierea dintre cele două boli este recunoscută ca fiind cea mai comună și documentată în ultimul deceniu. Până în prezent prevalența crescută a bolii la pacienții cu DZ tip 1 a fost larg raportată în Europa de Vest și America atât la adulți cât și la copii, după unele studii ajungând la 1,5–10%; semnificativ mai crescută decât prevalența în populația generală, estimată în medie la 0,5 – 1% (3).

Datele epidemiologice actuale publicate în literatură, cât și faptul că în România nu există studii populaționale care să ateste incidența enteropatiei glutenice la grupele populaționale considerate cu risc crescut de boală sau în rândul populației generale, sunt două dintre motivele principale care au stat la baza cercetării științifice ale acestei teze de doctorat.

SINTEZA PĂRȚILOR PRINCIPALE: 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 în trei capitole.

Primul capitol expune în mod detaliat date referitoare la epidemiologia, etiopatogeneza, diagnosticul clinic, paraclinic și managementul clinic al enteropatiei glutenice.

Enteropatia glutenică este o afecțiune autoimună cronică a intestinului subțire care se caracterizează prin distrucția mucoasei intestinale prin mecanism imun, survenită pe un fond genetic predispozant ca răspuns la expunerea la gluten (4).

Din punct de vedere epidemiologic enteropatia glutenică este o boală foarte răspândită în lume, în populația generală atât la copii cât și la adulți. Studiile actuale descriu o incidență a bolii de 1:100 – 1:300 (5).

În patogeneza EG, fracțiunea prolaminică a făinii de cereale - glutenul – este considerat a fii toxic, fiind imunogenic. Glutenul are capacitatea de a stimula în mod specific clonele și liniile de celule T supuse restricției HLA DQ2 și HLA DQ8 și de a induce leziuni specifice ale mucoasei duodenale (6).

Cele mai importante caracteristici ale EG sunt: intoleranța permanentă la gluten; modificările tipice la nivelul mucoasei intestinului subțire; tabloul clinic clasic (sindrom diareic, sindrom de malabsorbție secundar) și remisiunea clinică și histologică la excluderea glutenului din alimentație (7).

Screeningul serologic actual al EG utilizează cu sensibilitate și specificitate crescută anticorpii antiendomisiu (EMA) și anti transglutaminază tisulară (Ac. t-TG), metodele fiind folosite în studii mari epidemiologice pentru a determina prevalența EG în populația generală și la grupele populaționale cu risc crescut de boală. Depistarea anticorpilor circulanți susțin diagnosticul dar nu pot fii folosiți ca unică metodă în enunțarea acestuia fără confirmare histopatologică la pacienții cu suspiciune de boală. De asemenea anticorpii sunt folosiți ca markeri ai evoluției bolii sub dietă fără gluten (8).

Determinarea markerilor HLA DQ2 și DQ8 are o valoare importantă în screeningul EG la copii, la pacienții asimptomatici care aparțin grupelor populaționale cu risc crescut de boală cât și la subiecții cu diagnostic incert care deja urmează dietă fără gluten (9).

Evaluarea histopatologică a biopsiilor de intestin subțire prelevate endoscopic rămâne ”standardul de aur” în diagnosticul EG fiind criteriul major de enunțare a acestuia (8).

Managementul clinic al EG implică trei etape. Cea mai importantă este cea de depistare (screeningul) și diagnosticul bolii și a complicațiilor. A doua etapă este cea a tratamentului - singura terapie eficientă a EG fiind scoaterea glutenului din alimentație. Cea de-a treia etapă este cea de

urmărire activă a evoluției bolii, a aderenței la dieta fără gluten cât și de depistare precoce a complicațiilor cronice.

Capitolul al doilea trece în revistă datele epidemiologice, etiopatogenetice, diagnosticul clinic al DZ tip 1 și al complicațiilor cât și managementul clinic al pacientului diabetic.

Diabetul zaharat tip 1 este considerat o afecțiune autoimună de etiologie multifactorială. Comparativ cu EG unde factorul declanșator este cunoscut, în patogeneza DZ tip 1 nu a putut fi descris un factor etiologic exact. Boala pare a fi produsă de interacțiunea complexă a mai multor factori genetici și de mediu, a căror consecință este distrucția progresivă a celulelor beta pancreatice și în final deficit absolut de insulină endogenă (10).

DZ tip 1 reprezintă 5-10% din toate tipurile de diabet zaharat. Aproximativ 40% din cazuri debutează sub 20 de ani ceea ce face ca DZ tip 1 să fie una dintre cele mai comune boli cronice severe ale copilăriei, afectând 0,3% din populația până la 20 ani și 0,5-1% din populația cu vârsta peste 20 ani (10).

Diagnosticul DZ tip 1 este enunțat pe seama prezenței hiperglicemiei la un subiect tânăr, în medie de 10-14 ani, care asociat poate prezenta scădere ponderală, polifagie, poliurie, polidipsie și fatigabilitate intensă (11).

Complicațiile DZ tip 1 sunt reprezentate de consecințele morfologice și funcționale care apar datorită hiperglicemiei cât și a unor factori individuali (în special genetici), determinând gravitatea deosebită a diabetului zaharat. Prezența complicațiilor acute sau cronice ale DZ reduc speranța de viață și alterează calitatea acesteia la bolnavii diabetici. Singurul tratament eficient al DZ tip 1 este insulinoterapia - fiind completată de măsuri dietetice adaptate (12).

Capitolul al treilea tratează asocierea dintre EG și DZ tip 1 prezentând date epidemiologice, etiopatogenetice cât și particularitățile managementului clinic al EG la pacienții diabetici.

Coexistența dintre EG și DZ de tip 1 a fost raportată încă din 1960. Studiile din ultimul deceniu estimează prevalența EG la pacienții diabetici ca fiind de aproximativ 10 ori mai mare decât în populația generală (13).

Particularitățile clinice ale acestei asocieri constă atât în prezența predominantă a formelor asimptomatice sau silențioase de enteropatie glutenică cât și prin răsunetul asupra echilibrului metabolic al diabetului și a complicațiilor cronice care apar în evoluția bolii (1, 13).

Simptomele clasice ale enteropatiei glutenice sunt prezente într-un număr mic de cazuri (40%). Diareea a fost de cele mai multe ori interpretată ca fiind secundară neuropatiei vegetative autonome sau insuficienței pancreatice exocrine, iar diagnosticul enteropatiei a fost de cele mai multe ori întârziat. Însă cea mai mare parte din pacienți prezintă simptome gastrointestinale minime și nespecifice la debut, uneori pacienții le conștientizează doar după excluderea glutenului din alimentație prin ameliorarea sau dispariția acestora (13).

Mult mai controversată este întrebarea dacă enteropatia glutenică afectează sau nu controlul glicemic al pacienților diabetici. Numeroși autori au observat o creștere a frecvenței episoadelor hipoglicemice și reducerea necesarului de insulină la pacienții cu enteropatie glutenică netratată posibil datorită tulburărilor de absorbție care apar în evoluția bolii (14).

Singurul tratament dovedit eficient este excluderea glutenului din alimentație pe toată durata vieții. Dieta fără gluten este indicată la toți pacienții diabetici diagnosticați cu EG, cu rezultate favorabile în privința echilibrului metabolic. La pacientul diabetic, dieta fără gluten aduce în plus măsuri restrictive care sunt dificil de respectat în special la copii și adolescenți dar și la pacienții cu enteropatie glutenică silențioasă. Aderența la dieta fără gluten este de cele mai multe ori considerată nesatisfăcătoare, dieta fiind menținută doar la 25-59% din cazuri (15).

Având în vedere faptul că enteropatia glutenică are o prevalență mai crescută la subiecții cu diabet zaharat de tip 1 decât în populația generală, screeningul este justificat și este recomandat de către cei mai mulți autori a fi făcut de rutină atât la debutul diabetului cât și la pacienți cunoscuți cu diabet zaharat chiar în absența semnelor clinice.

PARTEA SPECIALĂ se structurează pe parcursul a șase capitole.

Capitolul **MATERIAL ȘI METODĂ** descrie scopul și obiectivele studiului, loturile de studiu și metodologia de cercetare a acestora.

Screeningul enteropatiei glutenice s-a desfășurat în mod prospectiv pe o perioadă de patru ani (2004 - 2008) și au fost incluse în studiu trei eșantioane de subiecți după cum urmează:

- *Lotul A de studiu* format din 307 subiecți cu DZ tip 1, de pe întreg teritoriul țării, aflați în evidența Centrului Medical Clinic de Evaluare și Recuperare pentru Copii și Adolescenți ”Cristian Șerban”, Buziaș județul Timiș.
- *Lotul B de studiu* a cuprins 940 de subiecți asimptomatici care au intrat în studiu în mod voluntar
- *Lotul C de studiu* a cuprins 150 de subiecți cu simptome gastrointestinale care s-au prezentat în ambulatorul de gastroenterologie în vederea endoscopiei digestive superioare.

Criteriile de includere în loturile de studiu au fost: vârsta de includere în studiu peste 14 ani pentru toate loturile, pentru lotul B de studiu absența manifestărilor clinice clasice ale EG iar la lotul C de studiu prezența manifestărilor gastrointestinale tipice sau atipice pentru EG și a manifestărilor extradiigestive (în mod particular sindromul anemic de etiologie neprecizată). Nu au fost incluși în studiu pacienții cu EG cunoscută, iar pe parcursul studiului au fost excluși pacienții cu serologie pozitivă dar care au refuzat examinarea endoscopică și biopsia duodenală.

Din punct de vedere demografic vârsta subiecților cu DZ tip 1 a fost semnificativ statistic mai mică decât cea a subiecților din loturile martor (mediana 23 ani vs 38 și 45 ani la loturile B și C, ($p=0,0001$ test Kruskal-Wallis). S-a observat o adresabilitate crescută în ambulatorul de specialitate la subiecții simptomatici din lotul C de studiu în decadele 3, 4 și 5 de viață, decadele de vârstă suprapunându-se peste perioada clasică de debut a EG.

Pacienții din lotul B, au fost incluși preponderent din decadele 2, 3, 4 și 5 pentru a urmări dacă modelul de debut al EG se menține comparabil cu datele publicate în literatură. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește distribuția pe sexe între cele trei loturi de studiu ($p=0,0776$, test χ^2).

Scopurile studiului au urmărit în principal următoarele aspecte:

1. Evaluarea prevalenței, a particularităților clinice și evolutive ale enteropatiei glutenice la pacienții cu diabet zaharat tip 1, cât și a aderenței la dieta fără gluten și evaluarea echilibrului metabolic anterior și după excluderea glutenului din alimentație;
2. Stabilirea frecvenței enteropatiei glutenice atât în populația generală cu risc crescut de boală (simptomatică) cât și în populația generală cu risc scăzut de boală (asimptomatică) și compararea datelor obținute pentru lotul de subiecți diabetici cu cele din populația generală;
3. Stabilirea eficienței screeningului enteropatiei glutenice și a unui algoritm de screening la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Metodologia de studiu pentru subiecții din lotul A și B a fost identică, aceștia fiind investigați în vederea depistării EG inițial prin screening serologic cu determinarea Ac. t-TG totali. La pacienții cu serologie pozitivă diagnosticul bolii a fost completat prin endoscopie digestivă superioară cu biopsie duodenală și examen anatomo-patologic al pieselor prelevate.

Biopsia duodenală a fost ”standardul de aur” în diagnosticul EG. Modificările mucoasei duodenale au fost încadrate conform clasificării enunțate de Marsh și Oberhuber după cum urmează: *tipul 1 (Marsh 1)* - leziuni infiltrative - infiltrat intraepitelial cu limfocite intraepiteliale peste 30/100 de enterocite dar fără modificări arhitecturale ale mucoasei duodenale; *tipul 2 (Marsh 2)* - leziuni hiperplazice – cuprinde infiltrat limfocitar intraepitelial asociat cu hiperplazia criptelor; *tipul 3 (Marsh 3)* – destructiv - cuprinde leziuni descrise la tipurile 1 și 2 asociat cu diferite grade de atrofie vilozitară (tip 3a - atrofie vilozitară ușoară, tipul 3b - atrofie vilozitară moderată, tipul 3c - atrofie vilozitară severă).

Prezența manifestărilor clinice sugestive cât și urmărirea răspunsului clinic, serologic și histologic la excluderea glutenului din alimentație au fost verigile care au finalizat diagnosticul.

Subiecții din lotul C de studiu s-au adresat serviciului de gastroenterologie datorită prezenței manifestărilor gastrointestinale și extraintestinale specifice enteropatiei glutenice. La acești pacienți depistarea EG a fost posibilă prin endoscopie digestivă superioară cu biopsie duodenală și examen anatomo-patologic al pieselor prelevate. Ulterior diagnosticul bolii a fost completat serologic prin determinarea Ac. t-TG, prezența manifestărilor clinice sugestive cât și urmărirea răspunsului clinic, serologic și histologic la excluderea glutenului din alimentație.

REZULTATELE STUDIULUI au fost descrise pe parcursul următoarelor 4 capitole.

Date epidemiologice rezultate în urma screeningului EG efectuat la pacienții cu DZ tip 1 sunt descrise în **Capitolul 5**, acestea au fost comparate cu rezultatele obținute la cele două loturi din populația generală.

În urma screeningului serologic 5,53% din subiecții diabetici (lotul A de studiu) au prezentat Ac. t-TG totali pozitivi. Serologia a fost completată cu evaluarea AGD și EMA care au fost pozitivi la 58,80% și respectiv 52,98% din pacienții cu Ac. t-TG pozitivi.

Prevalența EG confirmată histopatologic a fost de **3,9%** din pacienții diabetici incluși în screening, din aceștia 83,33% au prezentat modificări de tip hiperplazic-atrofice și 16,66% modificări de tip infiltrativ la nivelul mucoasei duodenale. Modificările de mucoasă duodenală evidențiate endoscopic s-au corelat pozitiv cu modificările de tip atrofic la 55% din cazuri.

Din punct de vedere demografic EG a fost diagnosticată la pacienții diabetici în decadele 1, 2 și 3 de viață, cu predominanță crescută la sexul feminin (83,34% femei vs 16,66% bărbați). S-a observat faptul că pacienții diabetici cu EG au fost semnificativ mai în vârstă ($p=0,0093$), iar vechimea diabetului a fost semnificativ statistic mai mare decât la pacienții diabetici fără EG ($p=0,041$).

La lotul martor din populația generală asimptomatică (lotul B de studiu) în urma screeningului serologic **1,38%** din subiecți au prezentat Ac. t-TG pozitivi. Prevalența EG confirmată histopatologic a fost de **0,74%** din pacienții incluși în screening. Enteropatia glutenică a fost diagnosticată la pacienți aparținând tuturor decadelor de vârstă studiate (1, 2, 3, 4 și 5), cu o ușoară predominanță la sexul masculin.

În mod particular s-a remarcat o incidență crescută a bolii la grupul de subiecții din lotul B de studiu cu manifestări clinice gastrointestinale nespecifice sau extraintestinale, EG fiind diagnosticată într-un procent de 2,03% vs 0,15% la subiecții complet asimptomatici ($p=0,0069$, *test χ^2*)

La lotul C de studiu prevalența EG confirmată histopatologic a fost de **8%**, extrem de crescută, dar comparabilă cu datele descrise în literatură. EG a fost mai frecvent diagnosticată la sexul feminin și în decadele 4 și 5 de vârstă.

În concluzie rezultatele studiului demonstrează că EG a fost diagnosticată de 5,27 de ori mai frecvent la pacienții diabetici decât în populația generală cu risc scăzut de boală. În mod comparativ

s-a observat o incidență foarte crescută a bolii la lotul de pacienții simptomatici, fiind de 10,81 de ori mai frecventă decât în populația generală și de 2,05 ori mai frecventă decât la pacienții diabetici.

Datele demografice demonstrează că EG la pacienții diabetici debutează mai precoce, vârsta diagnosticului fiind semnificativ statistic mai mică decât la pacienții din populația generală. S-a observat o incidență crescută la sexul feminin la pacienții diabetici și la cei simptomatici, iar la subiecții din populația generală o ușoară predominanță la sexul masculin.

Metoda de screening serologic folosită prin determinarea Ac. t-TG a avut o sensibilitate se până la 100% în depistarea bolii și o specificitate de 98% - 99,7%, fără diferențe semnificative între cele trei loturi. Valorile crescute ale Ac. t-TG s-au corelat cu modificările histopatologice severe ale mucoasei duodenale. Pacienții diagnosticați cu EG din cele trei loturi au prezentat în peste 75% din cazuri modificări histopatologice severe ale mucoasei duodenale de tip hiperplazic-atrofice.

Particularitățile clinice ale diabetului zaharat la pacienții cu enteropatie glutenică au fost descrise în **Capitolul 6**.

Echilibrul metabolic al întregului lot de pacienți diabetici incluși în lotul A de studiu a fost precar, cuantificat în special prin valoarea crescută a Hb A1c > 8%.

La pacienții diabetici diagnosticați cu EG s-a observat o incidență crescută a episoadelor hipoglicemice și cetoacidozice în ultimele 6 luni anterioare diagnosticului, comparativ cu lotul fără boală ($p < 0,05$). Incidența crescută a episoadelor hipoglicemice la pacienții diabetici cu 6 luni anterior diagnosticului EG ar putea fi un criteriu folosit pentru screeningul țintit al bolii la pacienții diabetici.

Nu s-a putut stabili o corelație pozitivă între prezența dezechilibrului metabolic și severitatea modificărilor histopatologice ale mucoasei duodenale.

Incidența și severitatea complicațiilor cronice au fost semnificativ mai crescute la pacienții cu enteropatie glutenică decât la lotul de pacienți fără boală. Neuropatia vegetativă autonomă manifestată prin gastropareză diabetică sau sindrom diareic a fost prezentă la două cazuri și a mascat tabloul clinic al enteropatiei glutenice ducând la întârzierea diagnosticului în medie cu 5 ani.

Nu s-a putut demonstra o corelație pozitivă între severitatea complicațiilor cronice și gradul modificărilor histopatologice prezente la pacienții din lotul studiat.

Incidența crescută a complicațiilor cronice s-a corelat pozitiv cu dezechilibrul metabolic dar în același timp și cu vechimea diabetului zaharat care a fost semnificativ mai mare la pacienții diabetici cu EG comparativ cu cei fără boală.

Capitolul 7 abordează particularitățile clinice ale EG la pacienții diabetici comparându-le cu datele obținute la loturile comparative.

Tabloul clinic al EG la pacienții cu DZ tip 1 a fost polimorf: 33% din pacienții diabetici au fost asimptomatici, 16,66% din pacienți au prezentat manifestări clinice clasice, iar 50% din pacienții diabetici cu EG au prezentat simptome gastrointestinale atipice sau extraintestinale.

Diabetul zaharat și enteropatia glutenică au fost asociate în două cazuri cu alte entități autoimune cum sunt boala tiroidiană autoimună și, respectiv, vitiligo. În mod particular o pacientă diabetică este cunoscută cu sindrom Down, condiție clinică genetică frecvent asociată cu enteropatia glutenică.

Incidența manifestărilor gastrointestinale nespecifice a fost mai crescută la pacienții din lotul cu EG ($p < 0,05$), comparativ cu pacienții diabetici fără boală fiind reprezentate de disconfort abdominal, flatulență, dureri abdominale recurente, senzație de greutate și vărsături intermitente.

În mod particular pacienții diabetici au prezentat manifestări extraintestinale de tipul anemiei hipocrome microcitare (41,66%), modificarea densității osoase (33,33%), deficite de micronutrienti (41,66%) și avorturi spontane (16,66%).

La lotul B de pacienți manifestările clinice gastrointestinale nespecifice au fost prezente la 71,42% din aceștia, fiind reprezentate de sindrom de constipație, disconfort abdominal, flatulență, dureri abdominale recurente, senzație de greață și vărsături intermitente.

Manifestările clinice extraintestinale au fost prezente la 42,85% din cazuri și au fost de tipul sindromului asteno-adinamic, manifestări neurologice și psihiatrice, anemie feriprivă formă ușoară.

Din punct de vedere al manifestărilor gastrointestinale pacienții cu EG din lotul C au prezentat tablou clinic clasic cu sindrom diareic cronic, sindrom anemic și scădere ponderală într-un procent scăzut (16, 66%), restul prezentând simptomatologie gastrointestinală atipică sau manifestări extraintestinale. S-a observat că manifestările clinice specifice au fost dominate de sindromul diareic la 41,66% din subiecți, iar cele extraintestinale de anemia feriprivă la 41,66% din subiecți.

Nu au existat diferențe semnificative statistic în privința manifestărilor clinice între cele trei loturi studiate. Manifestările gastrointestinale au fost nespecifice în peste 50% din cazuri la loturile studiate. Tabloul clinic al pacienților diabetici a fost asemănător în ceea ce privește severitatea manifestărilor clinice cu cel al pacienților din lotul C.

La cele trei loturi studiate severitatea manifestărilor clinice s-a corelat pozitiv, în marea majoritate a cazurilor cu gradul de severitate al modificărilor histopatologice de mucoasă duodenală, cu două excepții întâlnite la pacienții simptomatici din lotul C, care au prezentat manifestări clinice clasice severe cu modificări minime de tip infiltrativ-hiperplazic a mucoasei duodenale.

În mod particular la pacienții diabetici au fost diagnosticate manifestări extraintestinale de tipul infertilității, a modificării densității osoase sau a tulburărilor neuropsihice, unele dintre simptome fiind recunoscute ulterior după excluderea glutenului din alimentație.

Capitolul 8 tratează particularitățile managementul clinic al pacienților diabetici diagnosticați cu EG comparând rezultatele obținute la un an de dietă fără gluten cu cele obținute la loturile B și C de studiu.

Managementul clinic a fost asemănător la cele trei loturi de pacienți. În mod particular la pacienții diabetici s-a urmărit evoluția echilibrului metabolic.

Dieta fără gluten a fost indicată la toți pacienții cu manifestări clinice clasice ale bolii indiferent de severitatea modificărilor histopatologice cât și la pacienții asimptomatici sau cu manifestări digestive nespecifice sau extradigestive cu modificări atrofice ale mucoasei duodenale.

Excluderea glutenului din alimentație a fost indicată la 83,33% din pacienții diabetici diagnosticați cu enteropatie glutenică. La pacienții cu modificări Marsh 1 nu s-a indicat excluderea glutenului din alimentație, urmând să fie evaluați la 1, 3 și 5 ani serologic și biptic.

Răspunsul clinic și histologic complet a fost prezent la 77,77% din pacienții care exclud glutenul din alimentație. Răspunsul clinic și histologic parțial a fost prezent la 22,22% din pacienți, aceștia recunosc o aderență redusă la dietă fără gluten

Echilibrul metabolic a fost obținut la majoritatea pacienților diabetici care au aderat strict la dieta fără gluten, aceștia prezentând la un an scăderea semnificativă statistic a valorilor HbA1c ($p=0,0172$) și scăderea cu 50% a evenimentelor hipoglicemice și hiperglicemice.

În concluzie aderența la dieta fără gluten la un an a fost de 70%, un procent care poate fi considerat crescut, comparativ cu datele publicate în literatură.

Diagnosticul final de EG a fost completat de răspunsul clinic și histologic la un an de la excluderea glutenului din alimentație. Excluzând pacienții cu modificări Marsh 1 și cei care au refuzat evaluarea la un an, prevalența EG la lotul studiat a fost de 2,93%.

La pacienții din lotul martor B, dieta fără gluten a fost indicată la 71,42% din pacienții diagnosticați cu EG. Răspunsul clinic și histologic complet a fost prezent la 60 % din pacienții care

exclud glutenul din alimentație. Răspunsul clinic și histologic parțial a fost prezent la 40% din pacienți, aceștia recunosc o aderență redusă la dietă majoritatea fiind asimptomatici.

Aderența la dieta fără gluten la un an a fost de 60%, un procent care poate fi considerat mediu, comparativ cu datele obținute la pacienții diabetici și simptomatici și cu cele publicate în literatură. Excluzând pacienții cu modificări Marsh 1, prevalența enteropatiei glutenice la lotul studiat a fost de 0,53%.

La lotul C de studiu dieta fără gluten a fost indicată la toți pacienții cu modificări Marsh 3 și în mod particular în două cazuri cu modificări Marsh 1 și 2 care au prezentat simptome clinice clasice ale enteropatiei glutenice.

Răspunsul clinic și histologic complet la întregul lot C de studiu a fost obținut la 77,77% din pacienți care exclud glutenul din alimentație. Răspunsul histologic și clinic parțial a fost descris la 22% din cazuri, pacienții introducând intermitent glutenul în alimentație.

Aderența la dieta fără gluten la întreg lotul a fost de 70%, poate fi considerată crescută posibil și datorită faptului că lotul de pacienți a fost simptomatic. Corelând datele clinice, modificările serologice și histopatologice descrise cu răspunsul clinic și histopatologic la un an după excluderea glutenului din alimentație, incidența EG la lotul studiat a fost extrem de crescută de **6%**.

În concluzie deși dieta pacienților diabetici este mult mai restrictivă, complianța acestora la dieta fără gluten este comparabilă cu cea obținută la loturile martor.

Capitolul 9 aduce argumente în plus asupra necesității screeningului EG la pacienții diabetici cât și a implementării algoritmilor de screening atât la grupele populaționale cu risc crescut de boală cât și în populația generală, încercând enunțarea acestora după modelele publicate în literatură.

Este primul studiu de acest gen efectuat la populația adultă în România care demonstrează eficiența certă a screeningului serologic și a diagnosticului bioptic la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și pacienții simptomatici, având în vedere frecvența crescută obținută la loturile studiate

Acest deziderat este susținut în plus de beneficiul clinic demonstrat la un an de la excluderea glutenului din alimentație, atât în ceea ce privește evoluția manifestărilor clinice ale EG cât și a echilibrului metabolic.

Screeningul serologic în masă își are utilitatea atât identificarea pacienților cu enteropatie glutenică asimptomatici sau cu manifestări atipice ale bolii, indiferent de stadiul modificărilor histologice, cu scopul fie de a exclude glutenul din alimentație în cazurile cu atrofie vilozitară sau de a monitoriza cazurile cu modificări de tip infiltrativ-hiperplazice ale mucoasei duodenale.

Datele obținute confirmă în plus asocierea frecventă a celor două entități autoimune și necesitatea screeningului tuturor pacienților cu diabet zaharat tip 1 începând de la debutul bolii diabetice. Incidența crescută a episoadelor hipoglicemice la pacienții diabetici cu 6 luni anterior diagnosticului enteropatiei glutenice ar putea fi un criteriu utilizat pentru screeningul țintit al bolii la pacienții diabetici.

În concluzie prezența diabetului zaharat de tip 1 sau a tiroiditei autoimune, a tabloului clinic clasic sau a manifestărilor gastrointestinale tipice sau atipice cât și a sindromului de malabsorbție izolat sau care acompaniază tabloul clinic fac necesar screeningul serologic și bioptic la aceste grupe populaționale considerate cu risc crescut de boală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Požgaj F, Metelko Ž. Celiac disease and diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2003; 32-4:157-161.
2. Dhale A, Ghosh S - Coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus, *Diabetes Today* 1999 pag 110-117.

3. Franzese A, Lombardi G, Pagnuolo MI - Update on coeliac disease and type 1 diabetes mellitus in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2007; 20: 1257-1264.
4. United European Gastroenterology. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1123-1128.
5. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult celiac disease. *Eur. J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:407-413.
6. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid M. Pathomechanism in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; vol 19, nr. 3: 373-387.
7. Peter HR Green, Cristophe Cellier - Celiac Disease, *Medical Progress, N Engl JMed* 2007;357:1731-43.
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19
9. Solid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA DQ α / β heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169:345-350.
10. Bennett PH, MJ. Rewers, W. C. Knowler Epidemiology of diabetes mellitus, în „Ellenberg&Rifkin's Diabetes Mellitus” Ed. a VI-a 2002; 19:277-295.
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. The incidence of type 1 diabetes worldwide: the analysis of the WHO DiaMond (Diabetes Mondiale) data from 50 countries. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-26
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2008;vol 31, suppl. 1; S12 – S54 2008.
13. Collin P și colab. - Endocrinological Disorders and Celiac disease. *Endocrine Rew*, 2002; 23(4):464-483
14. Schwarzenberg S J, Brunzell C - Type 1 diabetes and celiac disease: overview and medical nutrition therapy. *Diabetes spectrum*. 2002; 15: 3:197-201.
15. Fabiani E și colab. - Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected coeliac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr* 2000; 136: 841-843.
16. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990;31(1):111-4.
17. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.

CURRICULUM VITAE

Date personale

Nume: *CEV*

Prenume: *ELENA ZENOVIA*

Data și locul nașterii: *21 Decembrie, 1975, Baia de Aramă*

Adresa: *Str. Ciprian Porumbescu nr 4, 305500, Lugoj, județ Timiș, România*

Tel: *0723676298, e-mail: elenac21@yahoo.com*

Cetățenie: *româna*

Stare civila: *necăsătorită*

Educație și pregătire profesională

1990-1994: Liceul teoretic "Iulia Hasdeu" profil biologie -chimie, Lugoj

1994-2000: Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babeș" Timișoara,
Facultatea de Medicină

Activitatea profesională

01.01.2001 – 31.12.2001 - medic stagiar - Spitalul Municipal Lugoj

01.01.2002 – 31.12.2006 - medic rezident specialitatea Gastroenterologie, Spitalul Clinic de Urgență "Octavian Fodor" Cluj-Napoca

01.11. 2003 -30.11. 2009 - doctorand fără frecvență la UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Locul actual de muncă și funcția

Medic specialist gastroenterolog

01. 01. 2007 – prezent - Centrul medical "Dr. Cev" Ambulator de gastroenterologie

01.01.2008 – prezent - Spital Mnicipal Lugoj, Compartiment gastroenterologie

Vechime la locul de muncă actual: 01.2007 - prezent (3 ani, 9 luni)

Alte competențe:

Certificat de Competență în **Ecografie Generala**

Certificat de Competență în **Endoscopie Diagnostică**

Certificat de Competență în **Ecografie intervențională**

Cursuri postuniversitare

2004, Mai – Patologia pancreatică - curs de perfecționare postuniversitară organizat de Catedra Medicală III, Chirurgie III a UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca și Spitalul de Urgență Floreasca, București

2004 Octombrie - cursul postuniversitar **Advanced Postgraduate Course in Gastroenterology** October 19th – 30th 2005 acordat de Digestive Disease Week (HDDW) Foundation, organizat de dr. Friz Nelis (Zwolle) si dr. Chris Mulder (Amsterdam)

2005 Februarie - Curs postuniversitar cu tema " Screening pentru cancer colorectal - program, premise, beneficii" organizat de UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

28.02.2005 – 08.04.2005 – Ultrasonografie Generală modul I - curs de perfecționare postuniversitară organizat de Catedra Medicala I a UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca.

2005 Aprile – Mai; am beneficiat de un **Stagiu de Pregatire** în cadrul serviciului de Endoscopie și departamentul de Imunologie al VUMC, Amsterdam, Olanda; condus de Prof CJJ Mulder și Prof Mary von Blomberg

2005 Mai– “Euroson Spring Course - Ultrasonografia tumorilor digestive” organizat de EFSUMB, SRUMB și Centrul de Educație și Cercetare în Ultrasonografie al UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca.

2006, Martie – ”Urgențe în gastroenterologie” – curs de perfecționare postuniversitară organizat de Catedra Medicală III a UMF ”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

2006, Mai – ”Patologia colonului” - curs de perfecționare postuniversitară organizat de Catedra Medicală III a UMF ”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca și Spitalul de Urgență Floreasca, București.

2006, Mai - Euroschool Course-Ultrasonography in emergencies, Oradea.

19.06.2006 – 23.06.2006 – Ultrasonografie intervențională - curs de perfecționare postuniversitară organizat de Catedra Medicală I și Centrul de pregătire în ultrasonografie al UMF ”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

20.11.2006 – 12.01.2007 - Ultrasonografie Generală modul II - curs de perfecționare postuniversitară organizat de Catedra de Imagistică Medicală a a UMF ”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

2007, Iunie - The Euroson School, Guidelines in Gastroenterological Ultrasound, Craiova, România

2008, Octombrie - Cursuri precongres UEGW Viena

2008, Decembrie SMIER Al 21-lea Curs European Intensiv de Endoscopie Digestivă, Nancy, Franța

2009, Octombrie: Workshop live endoscopy, Cluj Napoca,

Activitate științifică

Lucrări publicate în extenso – prim autor

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu, Viorel Șerban, C.J.J. Mulder, Sorina Taban, Gabriel Samasca. **The prevalence of celiac disease in adult and adolescent romanian patients with type 1 diabetes mellitus.** Timișoara Medical Journal 2010, Vol. 60, No 2, pp. 155-160;

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu, Sorina Taban. **Importance of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease.** Journal of Experimental Medical & Surgical Research, 2010, An XVII, Nr. 1, pp. 23 – 27.

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu. **Boala celiacă și diabetul zaharat de tip 1 particularități epidemiologice, clinice și terapeutice.** Medicina Modernă, 2009, vol. XVI, nr 12.

Prezentari orale:

”Prevalența enteropatiei glutenice la pacienții cu diabet zaharat tip 1“ prezentata la a XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca, Iulie 2009.

Postere

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu, Silviu Iobagiu, Alexandru Serban, Viorel Serban, Corina Hoge, Adriana Roșca **”Enteropatia glutenică la pacienții cu diabet zaharat tip 1”.** -al XXVII-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie si endoscopie Digestivă, Septembrie 2006, Poiana Brașov, România.

Elena Z. Cev, Andrada Seicean, Oliviu Pascu, Radu I Badea, Cornel Iancu, Silviu Iobagiu, Alexandru Serban, Ioana Duca **”Tumoră neuroendocrină rectală cu secreție de insulină și determinări secundare hepatice, excizată endoscopic”** al XXVII-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie si endoscopie Digestivă, Septembrie 2006, Poiana Brașov, România.

Premii acordate drept recunoaștere a rezultatelor activității profesionale/științifice

2006: Premiul Societății Române de Gastroenterologie si Hepatologie – pentru lucrarea ”Enteropatia glutenică la pacienții cu diabet zaharat tip 1” premiată la al XXVII-lea Simpozion

Național de Gastroenterologie, Hepatologie si endoscopie Digestivă, Septembrie 2006, Poiana Brașov, România.

Participări la manifestări științifice:

Participări anuale la Simpozionul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă începând din 2002

2008 Octombrie - 16th United European Gastroenterology Week, Viena, Austria

2008 Mai – Falk Symposium - Intestinal Disorders, Budapesta

Membru al asociațiilor profesionale:

Membru al Societății Române de Gastroenterologie si Hepatologie (SRGH)

Membru al Societății Române de Endoscopie Digestivă (SRED)

Limbi străine cunoscute

Limba engleză nivel avansat

Limba germană nivel mediu

”GLUTENIC ENTEROPATHY AT THE PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS”

SUPERVISOR:
PROF. OLIVIU PASCU MD, PhD

DOCTORAL STUDENT:
CEV ELENA ZENOVIA MD

- SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS -

CONTENT

GENERAL PART

CHAPTER 1: GLUTENIC ENTEROPATHY

- 1.1 Nosologic framework
- 1.2 Hystory of glutenic enteropathy
- 1.3 Epidemiology
- 1.4 Etiopathogenesis
- 1.5 Diagnosis of glutenic enteropathy
- 1.6 Complications, evolution, prognosis
- 1.7 Clinical management

CHAPTER 2: TYPE 1 DIABETES MELLITUS

- 2.1 Nosologic framework
- 2.2 Hystory of type 1 diabetes mellitus
- 2.3 Epidemiology of tipe1 diabetes melitus
- 2.4 Etiopathogenesis
- 2.5 Stadial and etiological classiffication of type 1 diabetes mellitus
- 2.6 Diagnosis of type1 diabetes mellitus
- 2.7 Complications of type 1 diabetes mellitus
- 2.8 Clinical management of the patients with type1 diabetes mellitus

CHAPTER 3: GLUTENIC ENTEROPATHY AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS

- 3.1 Nosologic framework
- 3.2 Epidemiological date of the glutenic enteropathy at the patients with type 1 diabetes mellitus
- 3.3 Etiopathogenesis
- 3.4 Clinical features of the glutenic enteropathy at the patients with type 1 diabetes mellitus
- 3.5 Clinical management

SPECIAL PART (original contribution)

CHAPTER 4: MATHERIAL AND METHOD

- 4.1 Background
- 4.2 Purpose and objectives of the study
- 4.3 Patients
- 4.4 Method
- 4.5 Statistical analysis of data

CHAPTER 5: EPIDEMIOLOGICAL DATA – FREQUENCY OF GLUTENIC ENTEROPATHY AT THE STUDIED GROUPS

5.1 Glutenic enteropathy at the patients with type 1 diabetes

5.2 Glutenic enteropathy at the asymptomatic population

5.3 Glutenic enteropathy at the symptomatic patients

5.4 Discussions

5.5 Conclusions

CHAPTER 6: CLINICAL FEATURES OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT THE PATIENTS WITH GLUTENIC ENTEROPATHY

6.1 Anamnestic data

6.2 Evaluation of the metabolic control at the study group

6.3 Chronic complications of diabetes at the study group

6.4 Discussions

6.5 Conclusions

CHAPTER 7: CLINICAL FEATURES OF GLUTENIC ENTEROPATHY AT THE PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS – COMPARATIVE DATA WITHIN STUDY GROUPS

7.1 Clinical manifestations of glutenic enteropathy at the patients with type 1 diabetes mellitus

7.2 Clinical and anamnestic data of glutenic enteropathy at the asymptomatic patients – B study group

7.3 Clinical and anamnestic data of glutenic enteropathy at the symptomatic patients – C study group

7.5 Discussions

7.6 Conclusions

CHAPTER 8: CLINICAL MANAGEMENT

8.1 Clinical management of the patients with type 1 diabetes mellitus and glutenic enteropathy

8.2. Clinical management of the patients with glutenic enteropathy from B study group

8.3 Clinical management of the patients with glutenic enteropathy from C study group

8.4 Discussions

8.5 Conclusions

CHAPTER 9: EFFICIENCY OF THE GLUTENIC ENTEROPATHY SCREENING AT THE PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

9.1 Screening algorithm

9.2 General conclusions

Key words: glutenic enteropathy, type 1 diabetes mellitus, autoimmunity, tissue transglutaminase antibodies, population screening, clinical management of the patients with type 1 diabetes mellitus and glutenic enteropathy

BACKGROUND

Glutenic enteropathy (GE) and type 1 diabetes mellitus (T1DM) are two autoimmune diseases with multifactorial etiology. Both diseases appear to have a common pathogenic chain in which the main roles seem to be genetical predisposition and the gluten; but identifying the links of the chain appears to be currently difficult (1). The diseases are associated with hyperexpression of HLA DQ2, DQ8, DR3 antigens, coded on the genes of class II histocompatibility major complex, located on the short arm of chromosome 6 (2).

The combination of the two diseases is recognized as the most common and documented in the last decade. High prevalence of GE at patients with T1DM has been widely reported in Western Europe and America in both adults and children, in some studies reaching 1.5 to 10%, significantly higher than the prevalence in the general population which was estimated in average from 0.5% to 1% (3).

Current epidemiological data published in literature and the fact that in Romania there are no population studies showing the incidence of GE in the population groups considered at high risk of disease or among the general population, are two of the main reasons that led to the scientific research of these thesis.

SUMMARY OF MAIN PARTS: the thesis consists of two main headings: general part synthesizes the data from the literature and the special part for original research.

GENERAL PART is structured into three chapters.

The first chapter sets out detailed data on the epidemiology, etiopathogenesis, clinical diagnosis, laboratory and clinical management of gluten enteropathy.

Glutenic enteropathy is a chronic autoimmune disorder of the small bowel, characterized by immune-mediated damage to the mucosa of the small intestine which occurred on a predisposing genetic background in response to exposure to gluten (4).

From epidemiologic point of view GE is a widespread disease in the world in general population in children and adults, current studies describe that the incidence of disease can range from 1:100 to 1:300 subjects (5).

In the pathogenesis of EG, cereal flour prolamins fraction - gluten - is believed to be toxic and immunogenic. Gluten has the ability to stimulate specific T cell clones and lines which are HLA DQ2 and HLA DQ8 restricted and to induce specific lesions of duodenal mucosa (6).

The most important features of EG are: permanent intolerance to gluten, the typical changes of the bowel mucosa, classic clinical manifestations (diarrhea syndrome, secondary malabsorption syndrome), and clinical and histological remission on free gluten diet (7).

Current serological screening of GE uses with high sensitivity and specificity antiendomysium antibodies (EMA) and tissue transglutaminase antibodies (t-TGA), the methods are used in large epidemiological studies to determine the prevalence of GE in the general population and high risk population groups. Detection of circulating antibodies support the diagnosis but can not be used as the sole method in its statement without histopathological confirmation in patients with suspected disease. The antibodies are also used as markers of the disease evolution under gluten-free diet (8).

HLA markers DQ2 and DQ8 determination has an important value in screening of GE in children, asymptomatic patients belonging to population groups with increased risk of disease and in subjects with uncertain diagnosis already going gluten-free diet (9).

Histopathological evaluation of small bowel biopsies, taken during upper endoscopy, remains the "gold standard" in diagnosis of GE and is the major criterion of its enunciation (8).

Clinical management of EG involves three stages. Most important is the detection (screening) and diagnosis of disease and complications. The second step is the treatment – the only effective therapy for GE is the gluten free diet. The third stage is the active follow up of the disease, adherence to the gluten-free diet and early detection of chronic complications.

The second chapter reviews the epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical diagnosis of type 1 diabetes and complications and clinical management of diabetic patients.

Type 1 diabetes mellitus is considered an autoimmune disease with multifactorial etiology. Compared with GE whose trigger factor - gluten - is known, in the pathogenesis of type 1 diabetes could not be accurately described an etiologic factor. The disease appears to be caused by the complex interplay of multiple genetic and environmental factors, whose consequence is the progressive destruction of pancreatic beta cells and eventually absolute endogenous insulin deficiency (10).

Type 1 diabetes represents 5-10% of all types of diabetes. Type 1 diabetes represents 5-10% of all types of diabetes. Approximately 40% of cases have the onset under 20 years which is making the T1DM the most common severe chronic diseases of childhood, affecting up to 0.3% of the population under 20 years and 0.5-1% of population over 20 years of age (10).

Diagnosis of T1DM is due to the presence of hyperglycemia in a young subject - an average of 10-14 years - which may associated weight loss, polyphagia, polyuria, polydipsia and increased fatigue (11).

Complications of T1DM are the morphological and functional consequences that occur because of hyperglycemia and individual factors (particularly genetic), causing great seriousness of diabetes. Presence of acute or chronic complications of diabetes reduce life expectancy in diabetic patients and alter its quality. The only effective treatment of type 1 diabetes is insulin therapy - being complemented by appropriate dietary measures (12).

The third chapter treats the combination of GE and T1DM presenting epidemiological, etiopathogenic and clinical management features of GE in diabetic patients.

Coexistence between EG and type 1 diabetes has been reported since 1960. Studies from the last decade have estimated the prevalence of EG at diabetic patients as being approximately 10 times higher than in the general population (13).

Clinical features of this association lies both in the presence of asymptomatic or silent forms of GE and also in the echo of the metabolic control of diabetes and chronic complications that occur in the evolution of the disease (1, 13)

Classical symptoms of GE are present in a small number of cases (40%). Diarrhea was often interpreted as being secondary of autonomous neuropathy or due to exocrine pancreatic insufficiency which appear often in the evolution of T1DM and the diagnosis of GE was often delayed. Most of the patients have minimal and nonspecific gastrointestinal symptoms at the onset, they sometimes can realize the disappearance of the symptoms or an improving of quality of life only after excluding gluten from the diet (13).

More controversial is whether or not GE affect glycemic control of diabetic patients. Many authors have observed an increased frequency of hypoglycaemic episodes and reduced need for insulin in patients with untreated GE, possible due to absorption disturbances that occur in the evolution of the disease (14).

The only proven effective treatment is gluten-free diet throughout life. Gluten-free diet is indicated in all diabetic patients diagnosed with EG, with favorable results in terms of metabolic balance. At the patients with T1DM, gluten-free diet involves in plus restrictive dietary measures which are difficult to follow especially in children and adolescents but also in patients with silent GE. Adherence to gluten-free diet is often considered poor, reaching only 25-59% of cases (15).

Given that EG has higher prevalence in subjects with type 1 diabetes than in general population, the study screenings are justified and are recommended by most authors to be done

routinely at the onset of diabetes and in patients with known T1DM even in the absence of clinical signs.

SPECIAL PART is divided into six chapters.

MATERIAL AND METHOD chapter describes the purpose and objectives of the study, study groups and their research methodology.

Glutenic enteropathy screening was conducted prospectively over a period of four years (2004 - 2008) , three groups of subjects were included in the study as follows:

- *Study group A*, composed of 307 subjects with type 1 diabetes, from all regions of country, who were enrolled in the Medical Center Clinical Evaluation and Rehabilitation for Children and Adolescents "Cristian Serban" Buziaş Timis.
- *Lot B of the study* included 940 asymptomatic subjects who entered voluntarily in the study
- *Lot C of the study* included 150 subjects with gastrointestinal symptoms who addressed in the gastroenterology ambulatory for upper gastrointestinal endoscopy

The criteria for inclusion in the study groups were: age over 14 years for all study lots, for study group B - absence of classic clinical manifestations of EG, and for study group C - presence of typical or atypical gastrointestinal symptoms of EG and extra-intestinal manifestations (particularly anemia of unknown etiology). There were not admitted in the study patients with known EG, and during the study were excluded patients with positive serology but who refused endoscopic examination and duodenal biopsy.

In terms of demographic study of all groups, subjects with T1DM were significantly younger than subjects from control groups (median 23 years vs. 38 and 45 years in groups B and C ($p = 0.0001$ Kruskal-Wallis test). There was a high addressability, in specialized outpatient, at symptomatic subjects from study group C in 3, 4 and 5 decades of life, which are overlapped over classical period of onset of EG.

Patients from study group B, were included mostly in the decades 2, 3, 4 and 5 of life to assess if the onset of the EG model remains comparable to data published in literature. There were no statistically significant differences in terms of gender distribution among the three study groups ($p = 0.0776$, χ^2 test).

The main aims of the study were the following:

1. Evaluation of the prevalence, clinical and evolutionary features of GE at the patients with T1DM, adherence to the gluten-free diet and metabolic balance assessment before and after excluding gluten from the diet;
2. Setting frequency of GE both in the population with high risk of disease (symptomatic) and in the general population at low risk of disease (asymptomatic) and comparing data obtained for the group of diabetic subjects with those obtained from the general population;
3. Establishing the efficiency of screening of GE and a screening algorithm in patients with type 1 diabetes

Methodology of the study was identical for subjects from study group A and B, they were initially investigated through serological screening for GE, by detecting of total t-TG antibodies. In patients with positive serology the diagnosis was completed by upper endoscopy with duodenal biopsy and histopathological examination of the biopsy samples.

The biopsy was the “gold standard” in the diagnosis of GE. The intestinal mucosa was assessed according to the mucosal changes described by Marsh and Oberhuber scoring system. The infiltrative (type 1 lesion) comprises normal mucosal architecture in which the villous epithelium is markedly infiltrated by intraepithelial lymphocytes (IEL) (more than 30 IELs/100 enterocytes). The

hyperplastic (type 2) lesion is similar to the type 1 lesion but with the addition of enlarged crypts. The destructive (type 3) lesion is characterized by some degree of villous atrophy (3a mild villous atrophy, 3b moderate villous atrophy, 3c total villous atrophy), with inflammation and hyperplastic crypts.

The presence of the suggestive clinical manifestations, and also, clinical, serological and histological response after gluten exclusion from the diet were the arguments which completed the diagnosis.

Subjects from the study group C were presented in the gastroenterology outpatient service due to the presence of specific gastrointestinal symptoms and the extra-intestinal manifestations of GE, detection of the disease in these patients was made possible by upper GI endoscopy with duodenal biopsy and pathological examination of biopsies samples. Subsequently the diagnosis was completed by determining t-TGA and in the presence of clinical manifestations and clinical, serological, histological response after one year of gluten-free diet.

RESULTS OF THE STUDY were described during the following four chapters.

Epidemiological data resulted from GE screening performed in patients with T1DM are described in Chapter 5, the data were compared with results obtained from control groups from general population.

5.53% of diabetic subjects (study group A) had positive t-TGA after serological screening. Serology was complemented by assessment GDA (deamidate glutamine antibodies) which were positive in 58.80% cases and EMA (anti endomisium antibodies) were positive in 52.98% of cases with positive t-TGA.

The prevalence of GE after histopathological confirmation was in 3.9% of diabetic patients included in the screening, of whom 83.33% had hyperplastic and villous atrophy changes and in 16.66% of cases had infiltrative changes of the duodenal mucosa. Endoscopic changes of duodenal mucosa were positively correlated with atrophic changes of the duodenal mucosa in 55% of cases.

In terms of demographic, GE was diagnosed in diabetic patients in the decades 1, 2 and 3 of life, with a increased predominance in females (83.34% women vs. 16.66% men). It was observed that diabetic patients with GE were significantly older ($p = 0.0093$) and duration of diabetes mellitus was significantly higher than in diabetic patients without GE ($p = 0.041$).

After serological screening 1.38% patients from the control group of healthy asymptomatic population (study group B) had t-TGA positive. Prevalence GE was histopathologically confirmed for 0.74% of the patients included in screening. The disease was diagnosed in patients belonging to all studied age decades (1, 2, 3, 4 and 5), with a slight predominance in males.

In particular there was an increased incidence of disease in the study group B with nonspecific gastrointestinal or extra-intestinal clinical manifestations, GE being diagnosed in a percentage of 2.03% vs. 0.15% in completely asymptomatic subjects ($p = 0.0069$, χ^2 test)

In C study group the prevalence of pathologic confirmed GE was 8%, very high, but comparable with the data described in the literature. GE was more commonly diagnosed in women in the 4 and 5 decades of age.

In conclusion, the study results shows that EG was diagnosed 5.27 times more frequently in diabetic patients than in the general population at low risk of disease. By comparison it has been observed a very high incidence of the disease in symptomatic patients group, being 10.81 times more frequent than in general population and 2.05 times more frequent than in diabetic patients.

Demographic data shows that GE has an early onset at the diabetic patients, age of diagnosis was significantly lower in T1DM patients than the general population. There was a higher incidence

in women at the diabetic patients but a slight predominance in males in symptomatic patients from the general population.

Serological screening methods used in determining the t-TGA have had 100% sensitivity in detecting the disease and a specificity of 98% - 99.7%, there was no significant differences between the three groups. The high t-TGA levels were correlated with severe histological changes of duodenal mucosa. Patients diagnosed with GE from all study groups have had over 75% of cases severe histopathological changes in duodenal mucosa like villous atrophy and hyperplastic lesions.

Clinical features of diabetes mellitus in patients with GE were described in *Chapter 6*.

Metabolic equilibrium of the entire group of diabetic patients was poor, measured in particular by increasing the amount of Hb A1c > 8%.

Was observed higher incidence of hypoglycaemic episodes and ketoacidosis in the last six months preceding diagnosis at the T1DM patients diagnosed with GE, compared with the group without disease ($p < 0.05$). The higher incidence of hypoglycemic episodes in diabetic patients within six months before the diagnosis of GE could be a criterion used for targeted screening of disease in patients with T1DM.

A positive correlation between the presence of the metabolic imbalance and severity of histopathological changes in duodenal mucosa could not be established.

The incidence and severity of chronic complications of diabetes were significantly higher in diabetic patients with GE than to the group of diabetic patients without disease. Autonomic neuropathy manifested by diabetic gastroparesis or diarrhea syndrome was present in two cases and masked the clinical picture of GE, leading to delayed diagnosis on average with five years.

Could not be demonstrated a positive correlation between the severity of chronic complications and the grade of histopathological changes in diabetic patients from the study group.

The higher incidence of chronic complications was positively correlated with the poor metabolic control, but also with duration of diabetes which was significantly higher in diabetic patients with GE compared with those without disease.

Chapter 7 deals with clinical features of GE in diabetic patients and compared them with data obtained from control groups.

The clinical picture of GE in patients with T1DM was polymorphic: 33% of diabetic patients were asymptomatic; 16.66% of patients had classic clinical manifestations; and 50% of diabetic patients were with atypical gastrointestinal symptoms or extra-intestinal symptoms of GE.

GE and T1DM were associated in two cases with other autoimmune entities such as autoimmune thyroid disease and respectively, vitiligo. In particular a known diabetic patient was with Down syndrome, which is a genetic condition commonly associated with GE.

The incidence of nonspecific gastrointestinal events was increased in diabetic patients with GE ($p < 0.05$) compared with diabetic patients without disease and were represented by abdominal discomfort, flatulence, recurrent abdominal pain, nausea and intermittent vomiting.

In particular diabetic patients with GE had extra-intestinal manifestations such iron deficiency anemia (41.66%), bone density changes (33.33%), micronutrient deficiencies (41.66%) and spontaneous abortions (16.66%).

At the patients from B study group, nonspecific gastrointestinal clinical manifestations were present in 71.42% cases which were represented by the constipation syndrome, abdominal discomfort, flatulence, recurrent abdominal pain, nausea and intermittent vomiting.

Extra-intestinal manifestations were present in 42.85% of cases and were represented by fatigue, neurological and psychiatric symptoms and mild iron deficiency anemia.

In terms of gastrointestinal events, patients with GE from group C were with the classic clinical picture of the disease (chronic diarrhea syndrome, anemia and weight loss) in a low percentage (16, 66%), the rest of the patients have had atypical gastrointestinal or extra-intestinal symptoms. It was noted that clinical manifestations were dominated by diarrhea in 41.66% of subjects and the extra-intestinal manifestations such as iron deficiency anemia at 41.66% of subjects.

There were no statistically significant differences in the clinical manifestations between the three studied groups. Gastrointestinal manifestations were nonspecific in 50% of cases in all studied groups. The clinical picture of diabetic patients was similar regarding the severity of clinical manifestations with those of patients from C study group.

In all the three groups the severity of clinical manifestations was positively correlated in most cases with the severity of histopathological changes of duodenal mucosa. Were found two exceptions in symptomatic patients from group C, which presented severe clinical classic manifestations but with minimal histopathological changes like infiltrative-hyperplastic lesions of the duodenal mucosa.

Particularly in diabetic patients were diagnosed extra-intestinal manifestations of GE like infertility, bone density changes or neurological disorders, some of the symptoms were recognized later after excluding gluten from the diet.

Chapter 8 deals with the particularities of the clinical management of diabetic patients diagnosed with GE and compare the results with those obtained in groups B and C of the study after one year of gluten-free diet

Clinical management was similar in the three groups of patients. Particularly in diabetic patients was observed the evolution of metabolic control.

The indication of gluten-free diet was made to all patients with classic clinical manifestations of disease, regardless of the severity of histopathologic changes. Also the diet was prescribed for all asymptomatic patients or with nonspecific gastrointestinal or extra-digestive symptoms but with atrophic changes of the duodenal mucosa.

The indication of gluten-free diet was made to all patients with classic clinical manifestations of disease, regardless of the severity of histopathologic changes. Also the diet was prescribed for all asymptomatic patients or with nonspecific gastrointestinal or extra-digestive symptoms but with atrophic changes of the duodenal mucosa.

Gluten-free diet was given in 83.33% of diabetic patients diagnosed with GE. In patients with a Marsh 1 changes the diet was not indicated and the patients will be evaluated serological and with duodenal biopsy at 1, 3 and 5 years.

Complete clinical and histopathological response were present at 77.77% of diabetic patients under gluten-free diet. Partial clinical and histopathological response were present at 22.22% of diabetic patients, they recognize a low adherence to the gluten-free diet.

Metabolic balance was achieved in most patients with diabetes who have strictly adhered to gluten-free diet, at these patients was noticed after one year of gluten-free diet a statistically significant decrease in HbA1c values ($p = 0.0172$) and a reduction with 50% of hypoglycemic and hyperglycemic events.

In conclusion, adherence to the gluten-free diet after the first year was 70%, a percentage which can be considered high compared with published data in the literature. A final diagnosis of GE was completed with the clinical and histological response after one year of gluten-free diet. Excluding the patients with Marsh 1 histopathological changes and those patients who refused the follow-up, the final prevalence of GE at the patient with T1DM was **2.93%**.

Gluten-free diet was prescribed at 71.42% of patients diagnosed with GE from study group B. Complete clinical and histopathological response were achieved at 60% patients after one year of

gluten-free diet. Partial clinical and histopathological response were present at 40% of patients, they were in the majority of cases asymptomatic and recognized a low adherence to the gluten-free diet.

Adherence to gluten-free diet at one year was 60%, a percentage which can be considered medium, compared with data obtained in diabetic and symptomatic patients and with those published in literature. Excluding patients with Marsh 1 changes, the final prevalence of GE in the B study group was **0.53%**.

At the C study group, gluten-free diet was prescribed to all patients with Marsh 3 changes and, in particular, in two cases with Marsh 1 and 2 changes of the duodenal mucosa which have had classic clinical symptoms of GE.

Complete clinical and histopathological response were achieved at 77.77% of patients after one year of gluten-free diet. Partial clinical and histopathological response were present at 22% of cases, the patients recognize intermittent introduction of gluten.

Adherence to gluten-free diet of the whole group was 70%, increased adherence to the diet can be explained on account of symptomatic status of patients. Correlating the clinical, serological and histopathological changes with the clinical response at one year after excluding gluten from the diet, the prevalence of GE at the C study group was highly increased by **6%**.

In conclusion, although the diet of diabetic patients is more restrictive, their adherence to the gluten-free diet is comparable to that obtained in control groups.

Chapter 9 also argues the need for screening of GE at the patients with T1DM and the implementation of algorithms for screening the population groups at high risk of disease and also in the general population, using the models from literature.

It is the first study of this kind conducted in the adult population in Romania which demonstrated the certain effectiveness of serological screening and diagnostic biopsy in patients with T1DM and symptomatic patients, considering the high frequency of GE obtained at all groups

This goal is also supported by proven of clinical benefit at one year after excluding gluten from the diet, in terms of evolution of clinical manifestations of GE and of metabolic balance.

Mass serological screening of GE has its usefulness in identifying the patients with asymptomatic or atypical manifestations of disease with histological changes at any stage, in order either to exclude gluten from the diet in cases with villous atrophy or monitor such cases with infiltrative-hyperplastic lesions of duodenal mucosa.

Data also confirm frequent association between two autoimmune entities and also the need of screening of all patients with T1DM, at the onset of diabetes. The increased incidence of hypoglycemic episodes in diabetic patients with 6 months prior to the GE diagnosis could be a criterion used for targeted screening of disease in diabetic patients.

In conclusion, the presence of type 1 diabetes or autoimmune thyroiditis, the classic clinical features and typical or atypical gastrointestinal manifestations and the malabsorption syndrome alone or accompanying clinical feature of GE - considered at increased risk populations groups - makes that serological screening and biopsy evaluation to be necessary.

Selective Bibliography

1. Požgaj F, Metelko Ž. Celiac disease and diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2003; 32-4:157-161.
2. Dhaele A, Ghosh S - Coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus, *Diabetes Today* 1999 pag 110-117.
3. Franzese A, Lombardi G, Pagnuolo M I - Update on coeliac disease and type 1 diabetes mellitus in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2007; 20: 1257-1264.

4. United European Gastroenterology. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1123-1128.
5. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult celiac disease. *Eur. J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:407-413.
6. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid M. Pathomechanism in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; vol 19, nr. 3: 373-387.
7. Peter HR Green, Cristophe Cellier - Celiac Disease, *Medical Progress, N Engl JMed* 2007;357:1731-43.
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19
9. Solid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA DQ α / β heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169:345-350.
10. Bennett PH, MJ. Rewers, W. C. Knowler Epidemiology of diabetes mellitus, în „Ellenberg&Rifkin's Diabetes Mellitus” Ed. a VI-a 2002; 19:277-295.
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. The incidence of type 1 diabetes worldwide: the analysis of the WHO DiaMond (Diabetes Mondiale) data from 50 countries. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-26
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2008;vol 31, suppl. 1; S12 – S54 2008.
13. Collin P și colab. - Endocrinological Disorders and Celiac disease. *Endocrine Rew*, 2002; 23(4):464-483
14. Schwarzenberg S J, Brunzell C - Type 1 diabetes and celiac disease: overview and medical nutrition therapy. *Diabetes spectrum*. 2002; 15: 3:197-201.
15. Fabiani E și colab. - Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected coeliac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr* 2000; 136: 841-843.
16. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990;31(1):111-4.
17. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.

CURRICULUM VITAE

Personal data

Name: *CEV*

Surname: *ELENA ZENOVIA*

Date and place of birth: *21 December, 1975, Baia de Aramă*

Address: *Ciprian Porumbescu street. No 4, 305500, Lugoj, Timiș County, Romania*

Tel: *0723676298,*

e-mail: *elenac21@yahoo.com*

Marital status: *unmarried*

Education and professional training

1990-1994: "Iulia Hasdeu" college, biology and chemistry profile, Lugoj

1994-2000: University of Medicine and Pharmacy "Victor Babeș" from Timișoara, Faculty of General Medicine

Professional activity

01.01.2001 – 31.12.2001 – junior doctor – County Hospital from Lugoj

01.01.2002 – 31.12.2006 – fellowship in gastroenterology, IIIrd Medical Clinic of The Emergency Hospital "Octavian Fodor" Cluj-Napoca

01.11. 2003 -30.11. 2009 – PhD candidate - University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Current place of work and position

Gastroenterologist

01. 01. 2007 – present - Medical Center "Dr. Cev" Gastroenterology Outpatient

01.01.2008 – present - County Hospital from Lugoj, Gastroenterology Unit

Seniority in current job: 01.2007 - present (3 years, 9 months)

Other skills:

Certificate of Competency in **General Ultrasonography**

Certificate of Competency in **Diagnostic Endoscopy**

Certificate of Competency in **Interventional Ultrasonography**

Postgraduate courses

2004, May – "Pancreatic pathology" - postgraduate training course organized IIIrd Medical Clinic, Chirurgie IIIrd Surgery Clinic of University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca and Emergency Hospital și Floreasca, Bucharest

2004 October - postgraduate training course **Advanced Postgraduate Course in Gastroenterology** October 19th – 30th 2005 from Digestive Disease Week (HDDW) Foundation, organized of dr. Friz Nelis (Zwolle) and Chris JJ Mulder (Amsterdam)

2005 February - postgraduate training course " Screening for colorectal cancer - program, premises, benefits" organized of University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

28.02.2005 – 08.04.2005 – General Ultrasonography first part - postgraduate training course organized of First Medical Clinic of University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

2005 April – May; training courses in Endocopy Unit and Immunology Unit, VUMC, Amsterdam, Olanda; led by Prof. C.J.J. Mulder and Prof. Mary. von Blomberg

2005 May– “Euroson Spring Course – ”Ultrasonography of digestive tumors”organized EFSUMB, SRUMB and Education and Research Center in Ultrasonography of University of Medicine and Pharmacy ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

2006 March – ”Emergencies in gastroenterology” – postgraduate training course organized IIIrd Medical Clinic of University of Medicine and Pharmacy ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

2006 May –”Colonic pathology”- postgraduate training course organized IIIrd Medical Clinic of University of Medicine and Pharmacy ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca and Emergency Hospital Floreasca, Bucharest.

2006 May- Euroschool Course-Ultrasonography in emergencies, Oradea.

19.06.2006 – 23.06.2006 – Interventional Ultrasonography postgraduate training course organized of First Medical Clinic and Education and Research Center in Ultrasonography of University of Medicine and Pharmacy ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

20.11.2006 – 12.01.2007 - General Ultrasonography second part - postgraduate training course organized of IIIrd Medical Clinic and Medical Imaging Department of University of Medicine and Pharmacy ”Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

2007 June - The Euroson School, Guidelines in Gastroenterological Ultrasound, Craiova, România

2008 October - postgraduate training course UEGW Viena

2008 December SMIER- Endoscopy European Intensive Course, Nancy, France

2009 October: Workshop live endoscopy, Cluj Napoca,

Scientific papers

Published papers-first author

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu, Viorel Șerban, C.J.J. Mulder, Sorina Taban, Gabriel Samasca. **The prevalence of celiac disease in adult and adolescent romanian patients with type 1 diabetes mellitus.** Timișoara Medical Journal 2010, Vol. 60, No 2, pp. 155-160;

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu, Sorina Taban. **Importance of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease.** Journal of Experimental Medical & Surgical Research, 2010, Year XVII, Nr. 1, pp. 23 – 27.

Elena Z. Cev, Oliviu Pascu. **Celiac disease and diabetes mellitus type 1 epidemiological, clinical and therapeutic features.** Medicina Modernă, 2009, vol. XVI, no 12.

Oral presentations:

The prevalence of celiac disease at the patients with type 1 diabetes mellitus. presented at The XXVII- National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy July 2009, Digestivă, Cluj-Napoca,

Posters

Elena Cev, Oliviu Pascu, Silviu Iobagiu, Alexandru Serban, Viorel Serban, Corina Hogeia, Adriana Roșca ” **Celiac disease at the patients with diabetes mellitus type 1.** - The XXVII- National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy June 2006, Poiana Brașov, Romania.

Elena Cev, Andrada Seicean, Oliviu Pascu, Radu I Badea, Cornel Iancu, Silviu Iobagiu, Alexandru Serban, Ioana Duca ” **Rectal neuroendocrine tumor with insulin secretion and liver metastasis, endoscopically removed** The XXVII- National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy September 2006, Poiana Brașov, Romania.

Awards as a recognition of the results of professional activity / Scientific

2006: Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology Award for "Glutenic enteropathy and Type 1 diabetes mellitus" on The XXVII- National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy June 2006, Poiana Braşov, Romania.

Participation in scientific events

Annual participation at the National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy

2008 October - 16th United European Gastroenterology Week, Vienna, Austria

2008 May– Falk Symposium - Intestinal Disorders, Budapest

Member of professional associations

Member of The Romanian Society of Endoscopy

Member of The Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology

Linguistic abilities

English and German - fluent