



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Κλινική Αλκοολογία

Ενότητα: Αλκοόλ και Συστήματα (πεπτικό, ανοσολογικό, καρδιαγγειακό σύστημα).
Καρκίνος και Αλκοόλ.

Καθηγητής: Μουζάς Ιωάννης

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v.3.0

(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives v.3.0)



[ή επιλογή ενός άλλου από τους έξι συνδυασμούς]

[και αντικατάσταση λογότυπου άδειας όπου αυτό έχει μπει]

- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ

Παρόλο που το πάγκρεας, σε αντίθεση με το ήπαρ, δεν συμμετέχει με κανέναν τρόπο στον μεταβολισμό του αλκοόλ, η βλάβη που μπορεί να υποστεί από αυτό είναι μεγάλη. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις, τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό-πειραματικό επίπεδο, ότι η αιθανόλη, με άμεσο ή έμμεσο τρόπο, προκαλεί στο πάγκρεας εκφυλιστικές βλάβες. Τόσο η οξεία όσο και η χρόνια παγκρεατίτιδα μπορεί να προκληθούν από την κατανάλωση αλκοόλ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πριν από 100 χρόνια περίπου περιγράφηκε η συσχέτιση μεταξύ βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ και παγκρεατικής βλάβης. Από τότε υπήρξαν πολλαπλές επιβεβαιώσεις της συσχέτισης αυτής. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δεν είναι ακριβή και ο λόγος είναι οι ασάφειες ως προς τον ορισμό της οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδος, που μέχρι πρόσφατα ήταν περισσότερο μορφολογικός και λιγότερο αιτιολογικός. Όμως, ήδη έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές. Στην ισχύουσα τελευταία τροποποίηση της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νόσων (International Classification of Diseases, ICD-10, 1999) προβλέπεται ξεχωριστός κωδικός νόσου για την αλκοολικής αιτιολογίας χρόνια παγκρεατίτιδα. Αυτό αναμένεται ότι θα οδηγήσει σε καλύτερη ποιότητα των επιδημιολογικών στοιχείων, που θα συλλέγονται και θα αξιοποιούνται για την εκτίμηση της πραγματικής συσχέτισης μεταξύ αλκοόλ και παγκρεατικής βλάβης.

Το αλκοόλ μπορεί να είναι η αιτία τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας φλεγμονής του παγκρέατος. Εκδηλώνεται τόσο σε άτομα εξαρτημένα από το αλκοόλ όσο και σε άτομα που καταναλώνουν ευκαιριακά αλκοολούχα ποτά σε ικανές ποσότητες και δεν έχουν ιστορικό «κατάχρησης». Η οξεία αλκοολική παγκρεατίτις που εκδηλώνεται κλινικά υπολογίζεται ότι εμφανίζεται περίπου στο 5% των ατόμων που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ. Έχει περιγραφεί η ακόλουθη σχέση της παγκρεατικής με την ηπατική βλάβη από το αλκοόλ: από τα 100 αλκοολικά άτομα, τα 5 θα αναπτύξουν κλινικά εκδηλωμένη οξεία παγκρεατίτιδα, τα 15 αλκοολική κίρρωση και μόνον ένα θα αναπτύξει και τις δύο νόσους. Δηλαδή, σε επίπεδο κλινικής εμφάνισης, η βλάβη του αλκοόλ στο πάγκρεας είναι σπανιότερη αυτής στο ήπαρ. Όμως, νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι η αλκοολική βλάβη τόσο στο

πάγκρεας όσο και στο ήπαρ από πλευράς παθολογοανατομικής είναι πολύ συχνότερες. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς στους οποίους τέθηκε η διάγνωση της αλκοολικής παγκρεατίτιδας θα αναπτύξουν στην διάρκεια της ζωής τους ηπατική βλάβη, όχι απαραίτητως συμπτωματική(1).

Στον δυτικό κόσμο, ο ρόλος του αλκοόλ στην αιτιολογία της χρόνιας παγκρεατίτιδος είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη το αλκοόλ είναι ο αιτιολογικός παραγων στο 80% των περιπτώσεων χρόνιας παγκρεατίτιδος (2). Προσβάλλει κυρίως τους άνδρες, η αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι 4:1. Παρουσιάζει σημαντική θνητότητα και νοσηρότητα. Σε βαριές περιπτώσεις η οξεία αλκοολική παγκρεατίτιδα μπορεί να καταλήξει στον θάνατο του ασθενούς. Αν ο ασθενής επιβιώσει και συνεχίσει να καταναλώνει αλκοόλ, εξελίσσεται σε μια χρόνια πάθηση με συχνές νοσηλείες λόγω έντονου άλγους, διατροφικών προβλημάτων, διαβήτη, χειρουργικών επεμβάσεων. Παράλληλα, δεν είναι σπάνια τα κοινωνικά προβλήματα όπως η εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες, ανεργία, περιθωριοποίηση.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Υπάρχει ατομική προδιάθεση για την ανάπτυξη αλκοολικής παγκρεατίτιδος όπως φαίνεται από το γεγονός ότι μόνο μια υποομάδα των αλκοολικών αναπτύσσει παγκρεατίτιδα. Από την άλλη μεριά, το γεγονός της θετικής συσχέτισης μεταξύ της συχνότητας αλκοολικής παγκρεατίτιδος και βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ σημαίνει ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ αθροιστικής δόσης αλκοόλ και προκαλούμενης βλάβης στο πάγκρεας. Η μελέτη για την παθογένεση της αλκοολικής παγκρεατίτιδος παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι δεν είναι δυνατόν να μελετηθούν στον άνθρωπο οι πρώιμες βλάβες στο πάγκρεας και τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα εκεί. Υπάρχουν αρκετές θεωρίες-υποθέσεις και κάθε νεώτερη προφανώς ελέγχει τις προηγούμενες ως προς τις ελλείψεις τους και προσφέρει ερμηνείες στα νεώτερα δεδομένα.

Προδιάθεση για αλκοολική παγκρεατίτιδα και παράγοντες που την επηρεάζουν.

Έχουν ερευνηθεί διάφοροι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάζουν την προδιάθεση για ανάπτυξη παγκρεατικής βλάβης από το αλκοόλ. Περιλαμβάνουν την

δίαιτα, το είδος των αλκοολούχων ποτών, το κάπνισμα, γενετικούς παράγοντες όπως αντιγόνα του μείζονος συστήματος συμβατότητας HLA, φαινοτύπους της α1-αντιτροψίνης, γονοτύπους και πολυμορφισμούς πρωτεϊνών πχ της κυστικής ίνωσης, ενζύμων που μεταβολίζουν το αλκοόλ (αφυδρογονάση της αιθανόλης και κυτόχρωμα P450 2E1), ενζύμων που αποδομούν τοξικούς μεταβολίτες του αλκοόλ (αφυδρογονάση της ακεταλδεϋδης ALDH), μεταλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν παγκρεατικά ένζυμα (πεπτικά ένζυμα, αναστολείς της παγκρεατικής έκκρισης, μεσοτροψίνη κλπ)(3). Μέχρι σήμερα, από τους παράγοντες που μελετήθηκαν δεν βρέθηκε κάποιος που να προδιαθέτει με τρόπο σαφή σε αλκοολική βλάβη του παγκρέατος. Αλλά βρισκόμαστε μόνο στην αρχή της σχετικής έρευνας.

Δράση του αλκοόλ στο πάγκρεας.

Διακρίνουμε την δράση στον σφιγκτήρα του Oddi, στα μικρούς παγκρεατικούς πόρους και σε επίπεδο κυτταρικό.

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την δράση του αλκοόλ στον σφιγκτήρα του Oddi. Τόσο η σύσπαση όσο και η χαλάρωση του σφιγκτήρα του Oddi μπορούν θεωρητικά να προκαλέσουν παγκρεατική βλάβη. Ο υπέρτονος σφιγκτήρας, οδηγεί σε αύξηση της πίεσεως στον παγκρεατικό πόρο λόγω αναστολής της ροής του παγκρεατικού χυμού, ιδίως μετά λήψη γεύματος οπότε παρατηρείται και το μέγιστο της εξωκρινούς παραγωγής του παγκρέατος, με συνέπεια ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων τοπικά, μέσα στους εξωκρινείς πόρους. Ο υποτονικός σφιγκτήρας μπορεί να έχει ως συνέπεια της παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου με ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα και χολή μέσα στο παγκρεατικό εκφορητικό σύστημα. Η συνέπεια θα είναι πάλι βλάβη του παγκρέατος με μηχανισμό αυτοπεψίας. Σε αλκοολικά άτομα έχει βρεθεί μικρή χάλαση του σφιγκτήρα του Oddi και σημαντική μείωση της κινητικότητας του παγκρεατικού πόρου μετά οξεία κατανάλωση αλκοόλ(4). Σε άλλη μελέτη βρέθηκε αυξημένη σύσπαση του σφιγκτήρα του Oddi μετά έγχυση αλκοόλ, αποτελέσματα που έρχονται σε αντίφαση με τα προηγούμενα(5). Συνοπτικά, οι θεωρίες για την συμμετοχή του σφιγκτηριακού μηχανισμού στην αλκοολική παγκρεατίτιδα, που είναι προεκτάσεις των παλαιότερων θεωριών του «κοινού αυλού» ή της «παλινδρόμησης λόγω απόφραξης», δεν ερμηνεύουν όλα τα σημερινά δεδομένα(6).

Η δράση του αλκοόλ σε επίπεδο μικρών παγκρεατικών πόρων είχε προκαλέσει και συνεχίζει να προκαλεί ενδιαφέρον στην έρευνα για την παθογένεση της αλκοολικής παγκρεατίτιδος. Θεωρητικά, η αύξηση της πυκνότητας της παγκρεατικής έκκρισης μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό βυσμάτων πρωτεΐνης τα οποία με την σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν αποφράξεις στο παγκρεατικό εκφορητικό σύστημα. Από την μια πλευρά το αυξημένο ιξώδες και από την άλλη η μείωση της συγκέντρωσης της λιθοστατίνης, μιας ασταθούς πρωτεΐνης που παράγεται στα παγκρεατικά κύτταρα και είναι υπεύθυνη για την σταθεροποίηση του επιπλέον ασβεστίου στο παγκρεατικό υγρό, μπορεί να οδηγήσουν σε καθίζηση και συσσώρευση πρωτεϊνικών βυσμάτων. Τα βύσματα αυτά μπορούν να αποτελέσουν τους πυρήνες συσσώρευσης ασβεστίου με τελικό αποτέλεσμα λιθίαση των παγκρεατικών πόρων, τραυματισμό του τοιχώματος των πόρων από τους λίθους, αντιδραστική ίνωση του πέριξ παρεγχύματος και μόνιμες βλάβες, που συνίστανται σε στενώσεις και διατάσεις των παγκρεατικών πόρων, χαρακτηριστικές της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Οι μεταβολές αυτές με την σειρά τους οδηγούν σε στάση του παγκρεατικού υγρού μέσα στους πόρους, περαιτέρω καθίζηση ασβεστίου και νέους παγκρεατικούς λίθους(7). Η υπόθεση των πρωτεϊνικών βυσμάτων δεν γίνεται σήμερα ευρέως αποδεκτή. Θεωρείται ότι τα βύσματα και οι λίθοι είναι περισσότερο το αποτέλεσμα παρά η αιτία της ίνωσης και της παγκρεατικής φλεγμονής. Γεγονός παραμένει ότι οι πρωτεϊνικές συσσωρεύσεις επιδεινώνουν την εκφυλιστική πορεία της αλκοολικής παγκρεατίτιδος.

Φαίνεται ότι η πρώτη βλάβη από το αλκοόλ λαμβάνει χώρα στα ίδια τα παγκρεατικά εκκριτικά κύτταρα, που σχηματίζουν τα χαρακτηριστικά εκκριτικά βοτρία που καθορίζουν στο μικροσκόπιο την ιδιαίτερη αρχιτεκτονική του παγκρεατικού παρεγχύματος. Τα κύτταρα αυτά είναι εξαιρετικά διαφοροποιημένα και παράγουν μεγάλες ποσότητες πεπτικών ενζύμων. Είναι προφανές ότι αν τα ένζυμα αυτά ενεργοποιηθούν μπορούν να προκαλέσουν σημαντική ιστική βλάβη. Το αλκοόλ μεταβολίζεται και στο πάγκρεας προς ακεταλδεΐδη η οποία είναι εξ ίσου τοξική για τα παγκρεατικά εκκριτικά κύτταρα όπως και για τα ηπατοκύτταρα. Η αιθανόλη, η ακεταλδεΐδη και το οξειδωτικό στρες δρουν τοξικά με τρόπο συνεργικό στο παγκρεατικό εκκριτικό κύτταρο με συνέπεια βλάβη από αυτοπεψία, φλεγμονή και νέκρωση. Οι ραγδαίες αυτές διαδικασίες εκκινούν μάλλον και με την παρουσία ενός εκλυτικού παράγοντα, όπως η χολοκυστοκινίνη (CCK)(8). Το δεύτερο σημαντικό

γεγονός στην εξέλιξη προς τις μόνιμες ανατομικές βλάβες και την χρόνια φλεγμονή λαμβάνει χώρα στα αστεροειδή κύτταρα (stellate cells). Πρόκειται για κύτταρα που μόλις τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί. Είναι παρόμοια με τα γνωστά αστεροειδή ηπατικά κύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του ινώδους ιστού στο ήπαρ(9). Ενεργοποιούνται παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνες 1 και 6, TNF α (tumor necrosis factor), TGF β (transforming growth factor). Όταν ενεργοποιηθούν, τα παγκρεατικά αστεροειδή κύτταρα παράγουν σημαντικές ποσότητες κολλαγόνου και φιμπρονεκτίνης, ουσίες που αποτελούν τα βασικά συστατικά του ινώδους ιστού(10). Σε μελέτες με καλλιέργειες αστεροειδών παγκρεατικών κυττάρων διαπιστώθηκε ότι αυτά ενεργοποιούνται με άμεσο τρόπο από την αιθανόλη, την ακεταλδεϋδη και το οξειδωτικό στρες που ακολουθεί(11). Σε πειραματικά μοντέλα παγκρεατικής ίνωσης βρέθηκαν ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα σε περιοχές αυξημένης ίνωσης(12).

Ο μηχανισμός πρόκλησης αλκοολικής βλάβης στο πάγκρεας μπορεί σήμερα να συνοψιστεί στα παρακάτω:

- Η αιθανόλη, η ακεταλδεϋδη και το οξειδωτικό στρες δρουν τοξικά στο παγκρεατικό εκκριτικό κύτταρο. Αυτό προδιαθέτει το πάγκρεας σε αυτοπεψία, οξεία φλεγμονή και νέκρωση (οξεία παγκρεατίτις)
- Οι κυτταροκίνες που ελευθερώνονται κατά την παραπάνω διαδικασία φλεγμονής ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα. Τα αστεροειδή κύτταρα μπορούν επίσης να ενεργοποιηθούν και απευθείας από την αιθανόλη και ακεταλδεϋδη, στα πλαίσια του οξειδωτικού στρες.
- Η συνεχής ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων (πολλαπλά επεισόδια φλεγμονής, επανειλημμένη κατανάλωση αλκοόλ) οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου και σε ίνωση (χρόνια παγκρεατίτις).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Χρόνια, οξεία ή και τα δύο;

Η παραδοσιακή εικόνα που έχει ο κλινικός γιατρός για την αλκοολική παγκρεατίτιδα είναι η τυπική χρόνια μορφή της, από την αρχή που θα εκδηλωθεί η νόσος. Οι κρίσεις κοιλιακού πόνου με όλα τα λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά της οξείας παγκρεατίτιδας

θεωρούνται παρεμβαλλόμενες εξάρσεις οξείας παγκρεατίτιδας στην διάρκεια της πορείας της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Την τελευταία δεκαετία, η αντίληψη αυτή έχει υποστεί κριτική αμφισβήτηση. Δεν θεωρούμε πλέον ότι η αλκοολική παγκρεατίτιδα είναι μια μορφή χρόνιας παγκρεατίτιδας από την αρχή της πορείας της. Τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την εξής φυσική ιστορία για την αλκοολική παγκρεατίτιδα: *πρόκειται για μια νόσο που ξεκινά ως οξεία φλεγμονή και εξελίσσεται προοδευτικά σε μη αναστρέψιμη, χρόνια παγκρεατική νόσο με χαρακτηριστικές μόνιμες ανατομικές βλάβες, ως αποτέλεσμα επανειλημμένων επεισοδίων οξείας παγκρεατίτιδας.* Αυτό σημαίνει ότι, στα πρώιμα στάδια, η αλκοολική παγκρεατίτιδα είναι αναστρέψιμη νόσος. Την άποψη αυτή επιβεβαιώνει το γεγονός ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας παγκρεατίτιδας λαμβάνουν χώρα συχνότερα σε αλκοολικούς με υποτροπιάζουσες οξείες μορφές παγκρεατίτιδας, πράγμα που σημαίνει ότι τα επανειλημμένα επεισόδια οξείας φλεγμονής οδηγούν στις χρόνιες βλάβες. Η πορεία αυτή έχει επιβεβαιωθεί από προοπτικές κλινικές μελέτες κοορτής(13). Άλλο στοιχείο που επιβεβαιώνει την έναρξη της αλκοολικής παγκρεατίτιδας με αρχική οξεία φλεγμονή είναι ότι σε νεκροτομικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών που κατέληξαν λόγω αλκοολικής παγκρεατίτιδας, περίπου οι μισοί δεν παρουσίαζαν τις χαρακτηριστικές ινωτικές βλάβες της χρόνιας παγκρεατίτιδας(14).

Φυσική πορεία της αλκοολικής παγκρεατίτιδας

Η έναρξη λαμβάνει χώρα συνήθως μεταξύ 30 και 40 ετών. Κατά την διάγνωση της νόσου, υπάρχει ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ τα προηγούμενα 10-12 έτη σε ποσότητες περί τις 8-12 μονάδες ημερησίως. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα του αλκοόλ που καταναλίσκεται και μακρύτερη η διάρκεια τη κατανάλωσης, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος να εκδηλωθεί παγκρεατίτιδα. Στα πρώτα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας, ο ασθενής πιθανόν να μην επισκεφτεί τον γιατρό, δεδομένου ότι πρόκειται για επεισόδια ήπιου-μέτριου πόνου στο επιγάστριο που αντανακλά στην οσφύ. Οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν σε 5-6 μέρες και δεν χρειάζονται νοσηλεία. Το 20-30% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν βαριά εικόνα οξείας παγκρεατίτιδας με τοπικές και γενικευμένες επιπλοκές και σημαντική θνητότητα, που ανέρχεται σε 30%. Στην τυπική περίπτωση, μετά την πρώτη εκδήλωση της αλκοολικής παγκρεατίτιδας και την καλή της έκβαση, περνούν περί τα 5-6 χρόνια μέχρι να εκδηλωθεί η χρόνια μορφή της νόσου, με ανεπάρκεια της εξωκρινούς (στεατόρροια, εκδηλώσεις δυσαπορρόφησης) και ενδοκρινούς (ζαχαρώδης διαβήτης)

μοίρας του παγκρέατος και συνεχές επίμονο άλγος επιγαστρίου (13,15). Ο πόνος, το χαρακτηριστικό και βασανιστικό σύμπτωμα της χρόνιας παγκρεατίτιδας, στους μισούς ή και περισσότερους ασθενείς με αλκοολική παγκρεατίτιδα χωρίς τοπικές επιπλοκές υφίεται αυτομάτως μετά 4-10 χρόνια, παράλληλα με την εγκατάσταση πλήρους ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας. Το φαινόμενο αυτό έχει χαρακτηριστεί «burn out», ένα είδος αυτοανάλωσης του παγκρέατος (15).

Η συνολική θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα είναι αυξημένη συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα άλλης αιτιολογίας. Υπολογίζεται ότι οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς θα καταλήξουν μέσα στα 20 χρόνια από την έναρξη της νόσου (16). Όμως, μόνο το 20% των θανάτων αυτών οφείλεται σε αιτίες που σχετίζονται με την παγκρεατίτιδα και τις επιπλοκές της. Το μεγαλύτερο ποσοστό οφείλεται σε θανάτους που σχετίζονται με την αλκοολική ηπατοπάθεια ή με το κάπνισμα (καρκίνος πνεύμονος) (17).

Η αποχή από το αλκοόλ επηρεάζει θετικά την πορεία της αλκοολικής παγκρεατίτιδας βελτιώνοντας την πορεία της νόσου, το επίμονο άλγος και η παγκρεατική εξωκρινής και ενδοκρινής λειτουργία του παγκρέατος. Η ανταπόκριση στην αναλγητική θεραπεία είναι επίσης καλύτερη στους ασθενείς που απέχουν(18).

Ο ασθενής με οξεία αλκοολική παγκρεατίτιδα

Το συνηθέστερο και χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η επιγαστραλγία με αντανάκλαση στην οσφύ. Συνυπάρχει ναυτία και έμετος. Στην αντικειμενική εξέταση μπορεί να υπάρχει αναστολή της εντερικής περίστασης όπως διαπιστώνεται από τους ελαττωμένους ή ελλείποντες εντερικούς ήχους ή και περιτοναϊσμός με την μορφή της αναπηδώσας ευαισθησίας. Μπορεί να συνυπάρχει πυρετός.

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις υπάρχει συνήθως αύξηση της αμυλάσης και λιπάσης, των κυρίων παγκρεατικών ενζύμων, πάνω από το τριπλάσιο ή τετραπλάσιο του φυσιολογικού. Όμως, στο 1/3 των ασθενών με οξεία αλκοολική παγκρεατίτιδα, η αμυλάση ορού είναι φυσιολογική (19). Τα λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να είναι αυξημένα. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με απεικονιστικές εξετάσεις. Στην απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να παρατηρηθούν ασβεστώσεις στην περιοχή του παγκρέατος. Η υπερηχοτομογραφία, που συχνά δεν είναι διαγνωστική για τον έλεγχο

του παγκρέατος λόγω αεροπλήθειας στα πλαίσια της μειωμένης εντερικής περίστασης, είναι πολύ χρήσιμη για να αποκλειστεί η λιθίαση της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων, η πλέον συνήθης αιτία της οξείας παγκρεατίτιδας στην Ελλάδα. Η υπολογιστική τομογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας. Αναδεικνύει το οίδημα, περιπαγκρεατικές συλλογές, φλεγμονή του λιπώδους ιστού, νέκρωση του παγκρέατος. Έχουν καθοριστεί δείκτες βαρύτητας με βάση την υπολογιστική τομογραφία (Πίνακας 1). Οι βαριές μορφές οξείας παγκρεατίτιδας, που συγκεντρώνουν συνολικά 7-10 βαθμούς στην ταξινόμηση που παρατίθεται στον πίνακα, παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, 92% και 17% αντίστοιχα(20).

Πίνακας 1. Βαρύτητα οξείας παγκρεατίτιδας με βάση τα ευρήματα της υπολογιστικής τομογραφίας (κατά Balthazar, 1989, παραπομπή Νο 20)

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ		ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΝΕΚΡΩΣΗΣ	
Φυσιολογικό πάγκρεας	1	Απουσία νέκρωσης	0
Παγκρεατικό οίδημα	2	Νέκρωση 1/3 παγκρέατος	2
Φλεγμονή λιπώδους ιστού	3	Νέκρωση 1/2 παγκρέατος	4
Περιπαγκρεατική συλλογή	4	Νέκρωση > 1/2 παγκρέατος	6
Άνω των 2 συλλογών	5		
Συνολική βαθμολογία			
Ήπια νόσος	1-2		
Μέτριας βαρυντητος νόσος	3-6		
Βαριά νόσος	7-10		

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) έχει ένδειξη στην οξεία παγκρεατίτιδα όταν υπάρχει υποψία λιθίασης στον χοληδόχο πόρο, οπότε στην ίδια συνεδρία γίνεται και η θεραπευτική παρέμβαση που συνίσταται σε ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή του Oddi και καθαρισμό του χοληδόχου πόρου. Ως διαγνωστική μέθοδος που υποκαθιστά την ERCP στην απεικόνιση του παγκρεατικού πόρου και των κλάδων του προσφέρεται η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP).

Ο ασθενής με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα

Στην κλινική εικόνα του ασθενούς με χρόνια παγκρεατίτιδα κυριαρχεί ο πόνος στο επιγάστριο, διάρκειας αρκετών ημερών, με περιόδους ασυμπτωματικές. Συχνά οι κρίσεις της επιγαστραλγίας προκαλούνται από λήψη τροφής πλούσιας σε λίπος ή κατανάλωση αλκοόλ. Τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης σε αίμα και ούρα είναι αυξημένα, καθώς και οι δείκτες φλεγμονής, όμως σε μικρότερο βαθμό από ότι στην οξεία παγκρεατίτιδα. Μπορεί να είναι αυξημένα και τα χολοστατικά ένζυμα, αλκαλική φωσφατάση και γ-GT ως συνέπεια της απόφραξης του κατώτερου χοληδόχου πόρου από την ινωτική εξεργασία, χαρακτηριστική της χρόνιας παγκρεατίτιδας που εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος. Μπορεί να σχηματιστούν ψευδοκύστεις και παγκρεατικές κύστεις. Στην συνέχεια της πορείας της νόσου, και ενώ προχωρά η ατροφία του παγκρέατος, οι κρίσεις επιγαστραλγίας αραιώνουν και στην κλινική εικόνα επικρατούν τα σημεία της παγκρεατικής ανεπάρκειας: απώλεια βάρους, δυσαπορρόφηση, στεατόρροια, ζαχαρώδης διαβήτης. Στην απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να αναδειχτούν ασβεστώσεις στην περιοχή που αντιστοιχεί στο πάγκρεας. Στην υπερηχοτομογραφία, την υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία το πάγκρεας παρουσιάζει ανομοιογένεια, διάταση του παγκρεατικού πόρου με περιοχές στενωτικές, μπορεί να υπάρχουν λίθοι στην πορεία του, οι δε παγκρεατικοί πόροι 2ας τάξεως είναι διατεταμένοι και βραχείς. Οι λειτουργικές δοκιμασίες του παγκρέατος είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της πιθανής αρχόμενης παγκρεατικής ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας. Βασικές τέτοιες δοκιμασίες είναι οι της σεκρετίνης και χολοκυστοκίνης-παγκρεοζυμίνης. Συνίστανται στην συλλογή παγκρεατικού υγρού μέσω καθετηριασμού του δωδεκαδακτύλου, μετά την διέγερση του παγκρέατος με την χορήγηση μιας από τις παραπάνω εκκριταγωγού ορμόνης. Για την εκτίμηση της εξωκρινούς λειτουργίας μετράται ο όγκος του παγκρεατικού υγρού και τα επίπεδα λιπάσης, αμυλάσης, πρωτεασών και διττανθρακικών στο υγρό. Οι δοκιμασίες αυτές έχει επικρατήσει να εφαρμόζονται σε ειδικευμένα κέντρα επειδή απαιτούν τυποποίηση και αυστηρό πρωτόκολλο. Μη επεμβατικές λειτουργικές δοκιμασίες είναι η δοκιμασία NBT-PABA που βασίζεται στην υδρόλυση του συνθετικού πεπτιδίου NBT-PABA από την παγκρεατική χυμοθρυψίνη, οι δοκιμασίες εκπνεόμενου υδρογόνου ή διοξειδίου του άνθρακα μετά από λήψη ραδιοσημασμένου υποστρώματος, μετρήσεις

παγκρεατικών ενζύμων (χυμοθρυψίνη, ελαστάση) στα κόπρανα. Στην πράξη, οι δοκιμασίες αυτές χρησιμοποιούνται όχι τόσο διαγνωστικά, μια που λόγω χαμηλής ευαισθησίας αποβαίνουν θετικές μόνο σε προχωρημένη ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, όσο στην εκτίμηση της θεραπείας υποκαταστάσεως με παγκρεατικά ένζυμα. Μια ευαίσθητη και ιδιαίτερα χρήσιμη μέθοδος για την εκτίμηση της ανεπάρκειας της παγκρεατικής λιπάσης είναι η μέτρηση του λίπους κοπράνων 24ώρου ή 72 ωρών. Παρουσία λίπους άνω των 7 g ημερησίως επί λήψεως 100 g λίπους την μέρα είναι παθολογική. Δεδομένου ότι η έκκριση της λιπάσης επηρεάζεται νωρίτερα στη πορεία της χρόνιας παγκρεατίτιδος συγκριτικά με αυτή της αμυλάσης και των πρωτεασών, η δοκιμασία λίπους κοπράνων εντοπίζει νωρίτερα τυχόν παγκρεατική ανεπάρκεια(21).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οξεία παγκρεατίτιδα

Οι βάσεις στις οποίες στηρίζεται η θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας, της οποίας η βαρύτητα ποικίλλει, είναι:

- Κλινοστατισμός
- Διακοπή της σίτισης
- Αναλγητική αγωγή (αποφεύγονται οπιούχα λόγω πιθανού σπασμού στον Oddi)
- Υποκατάσταση ύδατος και ηλεκτρολυτών ενδοφλεβίως (στην παγκρεατίτιδα με οιδηματώδεις συλλογές οι ανάγκες είναι εντυπωσιακά μεγάλες)
- Επί εμέτων, τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα

Τα παραπάνω μέτρα είναι αρκετά στις ήπιες και μέτριες μορφές οξείας παγκρεατίτιδας. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέρχονται γρήγορα και δεν χρειάζονται περαιτέρω νοσηλεία. Στις βαριές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί διατροφική υποστήριξη παρεντερικά και στενή παρακολούθηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Αν η τροφή με την μορφή στοιχειακής ή ημιστοιχειακής διατροφής μπορεί να χορηγηθεί στην νήστιδα, ώστε να μην αποτελεί παράγοντα διέγερσης της παγκρεατικής έκκρισης, τα αποτελέσματα είναι πολύ καλά. Τα πλεονεκτήματα της εντερικής διατροφής είναι η αποφυγή σηψαιμίας (επιπλοκή της παρεντερικής διατροφής) και η αποφυγή ατροφίας του εντερικού βλεννογόνου. Επίσης, η πρώτη

έναρξη της εντερικής διατροφής έχει βρεθεί ότι βοηθά στην μείωση των τοπικών επιπλοκών (επιλοίμωξη περιπαγκρεατικών συλλογών και κύστεων) και της διάρκειας νοσηλείας(22). Η προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή έχει ένδειξη στην βαριά παγκρεατίτιδα όπου μειώνει τις σηπτικές επιπλοκές, χωρίς όμως να επηρεάζει ιδιαίτερα την συνολική θνητότητα. Η χειρουργική παρέμβαση έχει νόημα όταν υπάρχουν σηπτικές επιπλοκές της βαριάς παγκρεατίτιδας όπως παγκρεατικό απόστημα και επιμολυνθείσες ψευδοκύστεις.

Θεραπείες με αναστολείς πρωτεασών, αντιοξειδωτικά φάρμακα και περιτοναϊκές πλύσεις δεν έχουν αποδεδειγμένη χρησιμότητα.

Χρόνια παγκρεατίτιδα

Η αντιμετώπιση της χρόνιας παγκρεατίτιδας εστιάζεται στην αντιμετώπιση των παρακάτω κυρίων προβλημάτων:

- Διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ
- Πόνος
- Ανεπάρκεια εξωκρινούς μοίρας
- Ανεπάρκεια ενδοκρινούς μοίρας παγκρέατος

Η σύσταση για διακοπή του αλκοόλ δεν είναι αρκετή. Χρειάζεται υποστήριξη και αξιοποίηση ενός δικτύου που περιλαμβάνει την ομάδα αλκοολογίας, και τις τοπικές δομές όπως Ομάδες Αυτοβοήθειας και Κοινωνικές Υπηρεσίες.

Η αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Καλύτερα αποτελέσματα έχει η διεπιστημονική προσέγγιση, δηλ η αντιμετώπιση από ομάδα που περιλαμβάνει γαστρεντερολόγο, αναισθησιολόγο με ειδικότητα στον πόνο, χειρουργό, αλκοολόγο, ψυχολόγο και ψυχίατρο. Ως πρώτη προσέγγιση θεωρούνται τα μη οπιούχα αναλγητικά και επί αποτυχίας τα μείζονα, οπιούχα αναλγητικά. Η αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης με σκοπό την μείωση του μεταγευματικού πόνου αποτελεί την θεωρητική βάση της χορήγησης αναστολέων αντλίας πρωτονίων (μείωση γαστρικής οξύτητας ώστε να είναι μειωμένη η διέγερση της σεκρετίνης από το δωδεκαδάκτυλο), σκευασμάτων με παγκρεατικά ένζυμα και σωματοστατίνης ή οκτεοτρίδης. Στην αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να βοηθήσουν ενδοσκοπικές και χειρουργικές επεμβάσεις. Οι

ενδοσκοπικές επεμβάσεις συνίστανται στην σφιγκτηροτομή του παγκρεατικού σφιγκτήρα, εξαγωγή παγκρεατικών λίθων και διαστολές στενώσεων στον παγκρεατικό πόρο (23). Η θεραπεία αυτή βασίζεται στην ικανοποιητική παροχέτευση του παγκρεατικού υγρού ώστε να μην υπάρχουν αυξημένες πιέσεις στο παγκρεατικό εκφορητικό σύστημα κατά το μεταγευματικό μέγιστο της εκκριτικής παραγωγής. Το ίδιο αξίωμα ισχύει και για τις χειρουργικές παροχευτικές επεμβάσεις. Η χειρουργική εκτομή μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του επίμονου παγκρεατικού πόνου, ιδίως όταν δεν υπάρχει διάταση του παγκρεατικού πόρου, με βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγείας ποιότητας ζωής. Όταν οι μείζονες βλάβες εντοπίζονται στην κεφαλή και την αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος, διενεργείται μια τροποποίηση της Whipple και όταν εντοπίζονται περιφερικά της κεφαλής διενεργείται τμηματική παγκρεατεκτομή. Ο πόνος μπορεί να αντιμετωπιστεί και με διήθηση ή απονεύρωση του κοιλιακού και σπλαγγχνικού νευρικού πλέγματος.

Η αντιμετώπιση της δυσαπορρόφησης που είναι συνέπεια της ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος βασίζεται στην υποκατάσταση των παγκρεατικών ενζύμων με από του στόματος σκευάσματα. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται ικανή ποσότητα παγκρεατικών ενζύμων, ανάλογα και με την λαμβανόμενη τροφή, ώστε να επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στο αυλό του δωδεκαδαδακτύλου. Για να αποφευχθεί η πρόωρη διάσπαση των χορηγουμένων παγκρεατικών ενζύμων από το όξινο γαστρικό υγρό, χορηγούνται ταυτόχρονα αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων. Χρησιμοποιούνται επίσης ενζυμικά σκευάσματα με ρητινώδες περίβλημα το οποίο διαλύεται σε μη όξινο περιβάλλον (pH>5)(24).

Ο ζαχαρώδης διαβήτης που αναπτύσσεται σε έδαφος αλκοολικής χρονίας παγκρεατίτιδας είναι συνήθως δύσκολος στην ρύθμισή του με ινσουλίνη (ασταθής διαβήτης, brittle diabetes). Αυτό οφείλεται στην τάση για βαριές υπογλυκαιμίες (ανεπάρκεια ενδογενούς γλυκαγόνου, κακή διατροφή, λήψη αλκοόλ με αναστολή της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ). Από πρακτική άποψη είναι ασφαλέστερο να γίνεται χαλαρή ρύθμιση του διαβήτη με ινσουλίνη σε τρεις ημερήσιες δόσεις, ώστε να μην είναι συχνές οι υπογλυκαιμίες και να μην επιζητείται, όπως στους άλλους διαβητικούς, μια αυστηρή ρύθμιση. Τα αντιδιαβητικά δισκία δεν έχουν ένδειξη στον διαβήτη από ανεπάρκεια της ενδοκρινούς μοίρας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αλκοολική παγκρεατίτις ξεκινά ως οξεία παγκρεατική βλάβη και εξελίσσεται προοδευτικά εφόσον συνεχίζεται η κατανάλωση αλκοόλ.
- Οι κλινικές μορφές της είναι η οξεία και η χρόνια παγκρεατίτις που συνυπάρχουν στην διάρκεια των επεισοδίων επιγαστραλγίας σε έδαφος χρονίας παγκρεατίτιδας.
- Στην παθογένεση της αλκοολικής παγκρεατίτιδας σημαντικός είναι ο ρόλος της άμεσης βλάβης από το αλκοόλ και τους μεταβολίτες του επί των εκκριτικών παγκρεατικών κυττάρων, καθώς και η διέγερση των αστεροειδών κυττάρων που παράγουν ινώδη ιστό.
- Πριν θεωρηθεί μια παγκρεατίτις αλκοολική πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες (λιθίαση, υπερλιπιδαιμία, γενετική προδιάθεση).
- Απαραίτητη αποχή από το αλκοόλ και η υποστήριξη του ασθενούς στον νέο τρόπο ζωής.
- Αν χρειαστεί θεραπεία υποκαταστάσεως με ένζυμα, θα πρέπει να χορηγούνται σε ικανοποιητικές ποσότητες
- Ο ζαχαρώδης διαβήτης στην αλκοολική παγκρεατίτιδα δεν πρέπει να ρυθμίζεται αυστηρά για να αποφεύγονται οι βαριές υπογλυκαιμίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:593-612.
2. Sarles H, Laugier R. Alcoholic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10:401-15.
3. Witt H, Luck W, Becker M et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001; 285:2716-7.
4. Goff JS. The effect of ethanol on the pancreatic duct sphincter of Oddi. *Am J Gastroenterol* 1993;88:656-60.
5. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G et al . Effect of local instillation of alcohol on sphincter of Oddi motor activity: combined ERCP and manometry study. *Gastrointest Endosc* 1991;37:428-32.
6. Pitchumoni CS. Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions. *Surg Clin North Am* 2001; 81:379-90.
7. Hajnal F, Flores MC, Valenzuela JE. Pancreatic secretion in chronic alcoholics. Effects of acute alcohol or wine on response to a meal. *Dig Dis Sci* 1993;38:12-7.
8. Korsten MA, Haber PS, Wilson JS et al. The effect of chronic alcohol administration on cerulein-induced pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1995; 18:25-31.
9. Wilson JS, Korsten MA, Pirola RC. Alcohol-induced pancreatic injury (Part 2). Evolution of pathogenetic theories. *Int J Pancreatol* 1989; 4:233-50.
10. Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG et al . Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118:780-94.
11. McCarroll JA, Phillips PA, Park S et al. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas* 2003;27:150-60.
12. Haber PS, Apte MV, Moran C et al. Non-Oxidative Metabolism of Ethanol by Rat Pancreatic Acini. *Pancreatology* 2004; 4:82-9.
13. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35:552-6.
14. Renner IG, Savage WT, Pantojia JL et al . Death due to acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1985;30:1005-18.

15. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1132-40.
16. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1467-71.
17. Levy P, Milan C, Pignon JP et al. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology* 1989; 96:1165-72.
18. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988;95:1063-8.
19. Ventrucci M, Pezzilli R, Gullo L et al. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:39-45.
20. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27:19-37.
21. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 252:200-7.
22. Olah A, Pardavi G, Belagyi T et al. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002;18:259-62.
23. Dumonceau JM, Deviere J, Le Moine O et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1996;43:547-55.
24. Greenberger NJ. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:687-93.