

Souběžný výskyt alkoholické jaterní cirhózy a chronické pankreatitidy

J. Špičák¹, A. Pulkertová¹, I. Králová-Lesná², P. Suchánek², M. Vitásková³, V. Adámková³

¹ Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

² Pracoviště experimentální medicíny IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA

³ Pracoviště preventivní kardiologie IKEM Praha, přednostka doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.

Souhrn: Úvod, cíl studie: Zdravotní důsledky alkoholizmu jsou různorodé a zahrnují široké spektrum poruch od mentálních až po postižení různých parenchymatózních orgánů. Jednotliví alkoholici se liší, jak pokud jde o způsob požívání alkoholu, tak o charakter postižení. Cílem prospektivní studie bylo zmapovat způsob postižení obou těchto orgánů v souvislosti s formou alkoholizmu, kuřáctvím a dietními vlivy. **Metodika:** Byla zvolena metoda prospektivní studie s dotazníkem zaměřeným na alkoholizmus, kuřáctví, dietu a životní styl se 146 nemocnými s jaterní cirhózou a chronickou pankreatitidou. **Výsledky:** Z 80 nemocných s jaterní cirhózou o průměrném věku 47,5 let (23–60 let, SD 8,58) bylo 64 mužů a 16 (20 %) žen. Z 60 nemocných s chronickou pankreatitidou o průměrném věku 37,8 let (23–60 let, SD 9,66) bylo 60 mužů a 6 (9,1 %) žen. Průměrná denní spotřeba alkoholu byla u cirhózy 57,7 g, u pankreatitidy 63,7 g na den. První kontakt s alkoholem ve věku do 15 let udalo 25,8 % nemocných s pankreatitidou a 8,8 % cirhotiků. Období největšího příjmu alkoholu ve věku do 30 let udalo 43,6 % nemocných s pankreatitidou a 20,3 % cirhotiků. Rozdíly v druhu alkoholu jsou statisticky významné v konzumaci piva, která převažovala u pankreatitidy. Ve věku do 15 let začalo kouřit 16,7 % nemocných s pankreatitidou a 3,7 % cirhotiků. Maturity nedosáhlo 66,7 % nemocných s pankreatitidou a 40 % cirhotiků, vysokoškolského vzdělání dosáhlo 9,1 % nemocných s pankreatitidou a 25 % cirhotiků. Cirhóza byla diagnostikována u 11 (16,7 %) nemocných s chronickou pankreatitidou. Ve všech případech se jednalo o funkční postižení Child-Pugh A, u 54,5 % došlo k dekompenzaci. U 72,7 % byla zjištěna portální hypertenze, u 12 byla diagnostikována trombóza v. portae nebo v. lienalis. U 1 nemocného s chronickou pankreatitidou, jaterní cirhózou a trombózou v. portae došlo ke krvácení z gastroezofageálních varixů. Chronická pankreatitida byla diagnostikována u 2 (2,5 %) nemocných s jaterní cirhózou. Z komorbidit byly u chronické pankreatitidy významně častější chronická obstrukční choroba bronchopulmonální a ischemická choroba srdeční, naopak u cirhózy byly častější malignity. **Závěr:** Sociobehaviorální souvislosti obou poměrně běžných orgánových postižení se u obou diagnóz liší. Chronická pankreatitida se příznačně vyskytuje u méně vzdělaných vrstev. Časnější je první kontakt s alkoholem i rozvoj pravidelného abúzu, častější a časnější je kuřáctví. Společný výskyt obou onemocnění je výjimečný a nedochází k souběžné orgánové dekompenzaci. Dalo by se spekulovat o tom, že časný náraz uznávaných etiopatogenetických faktorů postihuje přednostně pankreas. Výjimečný souběh obou chorob, zejména v pokročilé podobě, vzdoruje všem známým hypotézám.

Klíčová slova: alkoholická chronická pankreatitida – alkoholická jaterní cirhóza

The coincidence of alcoholic liver cirrhosis and chronic pancreatitis

Summary: *Introduction, study aim:* Health consequences of alcoholism vary and include a wide range of pathological conditions from mental disorders to disorders of various parenchymatous organs. There are many differences between alcohol abusers, from the way they abuse alcohol to the nature of bodily harm. The aim of this prospective study was to map and correlate organ involvement with the type of alcohol abuse and smoking and dietary habits. *Methods:* A prospective study analyzing a questionnaire on alcoholism, smoking, diet and lifestyle habits completed by 146 patients with liver cirrhosis and chronic pancreatitis. *Results:* Of the 80 liver cirrhosis patients with the mean age of 47.5 year (23–60 years, SD 8.58), 64 were men and 16 (20%) were women. Of the 60 chronic pancreatitis patients with the mean age of 37.8 year (23–60 years, SD 9.66), 60 were men and 6 (9.1%) were women. The mean daily alcohol intake was 57.7 g in patients with cirrhosis and 63.7 g per day in patients with pancreatitis. The first contact with alcohol before 15th year of age was reported by 25.8% of patients with pancreatitis and 8.8% of patients with cirrhosis. Age under 30 years as the period with the largest intake of alcohol was reported by 43.6% of patients with pancreatitis and 20.3 % of patients with cirrhosis. There was a statistically significant difference in the type of alcohol used; patients with pancreatitis predominantly drank beer. 16.7% of patients with pancreatitis and 3.7 % of patients with cirrhosis started to smoke before 15th year of age. 66.7% of patients with pancreatitis and 40% of patients with cirrhosis left education before achieving collage state exam, 9.1% of patients with pancreatitis and 25% of patients with cirrhosis had university education. Cirrhosis was diagnosed in 11 (16.7%) patients with chronic pancreatitis. In all patients, this was functional disorder Child-Pugh stage A, decompensation occurred in 54.5% of patients. Portal hypertension was diagnosed in 72.7% of patients and thrombosis of v. portae or v. lienalis in 12 patients. Bleeding from gastroesophageal varices occurred in 1 patient with chronic pancreatitis, liver cirrhosis and v. portae thrombosis. Chronic pancreatitis was diagnosed in 2 (2.5%) patients with liver cirrhosis. With respect to comorbidities, chronic obstructive bronchopulmonary disease and ischemic heart disease was significantly more frequent in patients with chronic pancreatitis. *Conclusion:* There are differences in social-behavioural background of both relatively common organ disorders. Chronic pancreatitis is more prevalent in people with lower education. The first contact with alcohol and regular abuse occur at younger age, smoking is also more frequent, with earlier onset. Both diseases rarely occur concurrently and simultaneous decompensation of both organs is not seen. We could speculate that early exposition to the known aetiopathogenic factors affect primarily pancreas. The rare concurrence of both diseases, particularly of their advanced stages, opposes all known theories.

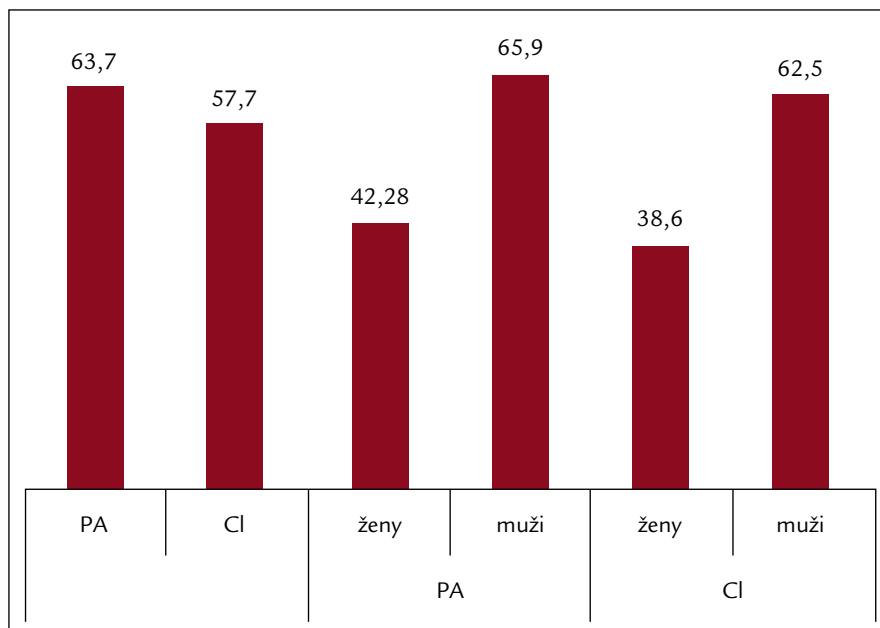
Key words: alcoholic chronic pancreatitis – alcoholic liver cirrhosis

Úvod

Alkoholismus je nejtradičnější závislost evropské civilizace a v posledních dekádách alkohol dobývá i všechna dosud nepostižená teritoria. Jeho zdravotní důsledky jsou různorodé a zahrnují široké spektrum poruch od mentálních až po postižení různých parenchymatózních orgánů. Je známou skutečností, že se jednotliví alkoholici liší, jak pokud jde o způsob požívání alkoholu, tak o postižení jednotlivých orgánů. Na zdravotním stavu alkoholiků se mohou podílet další faktory, např. dietní vlivy a kouření, které alkoholismus zpravidla doprovází. Vznik alkoholického postižení i jeho další průběh může ovlivnit genetika. V rámci programu transplantace jater v IKEM nás zaujalo nápadně málo časté současné postižení jaterní cirhózou a chronickou pankreatitidou. Cílem naší prospektivní studie bylo zmapovat způsob postižení těchto obou orgánů v souvislosti s formou alkoholismu, kuřáctvím a dietními zvyky.

Metodika

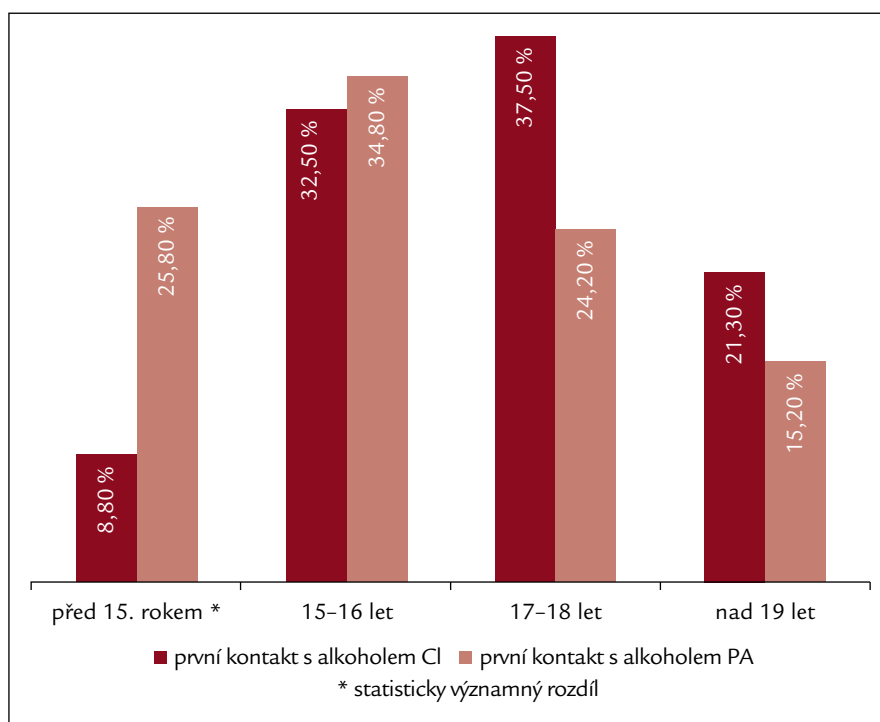
Prospektivně jsme vyplnili dotazník zaměřený na alkoholismus, kuřáctví, dietu a životní styl se 146 nemocnými s jaterní cirhózou a chronickou pankreatitidou. Dotazník se dělil na část popisující dietu, alkoholismus a kuřáctví, obecně způsob života a práce a část charakterizující onemocnění. Konkrétně jsme se dotazovali na věk prvního kontaktu s alkoholem, věk první opilosti, období nejvyššího příjmu alkoholu a jeho druh, objem a počátek kuřáctví a způsob stravování. K získání informací o dietě jsme používali nepřímé otázky, které nesměřovaly ke kalorickému zastoupení jednotlivých živin, ale ke způsobu stravování, protože soudíme, že na takto dotazované zvyklosti je snazší si vzpomenout. Protože současné zdravotní obtíže vyplývají případně z návyků v dalekém předchorobí, kladli jsme stejné otázky na období před 10, 20 a 30 lety. Celkem jsme v obecné části položili 21 otázek,



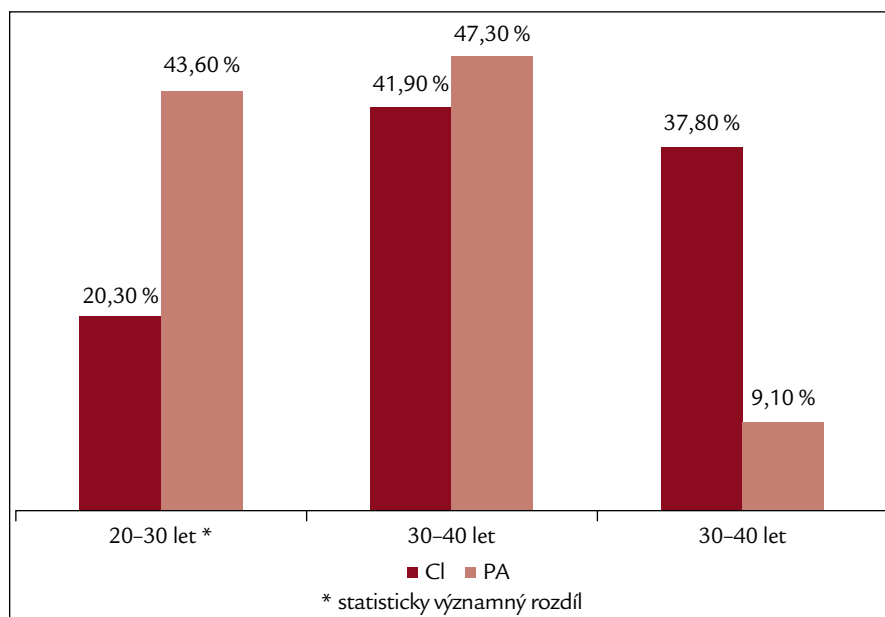
Graf 1. Průměrná spotřeba alkoholu v g/den.
PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza

přičemž u jednotlivých dotazů jsme nabízeli výběr ze 4–7 odpovědí. V části specifické pro onemocnění jater a pankreatu jsme se dotazovali na počátek obtíží, jejich charakter, komplikace, současný výskyt druhého zvažovaného orgánového postižení a výskyt relevantních komorbidit. Položili jsme 20, resp. 22 otázek a nabízeli volbu z 2–11 od-

povědí. Jako kontrolní skupinu jsme zvolili skupinu 190 kardiologických nemocných bez známek jaterního či pankreatického postižení. Studii schválila institucionální etická komise. Výsledky byly zpracovány metodami určení absolutní a relativní četnosti, χ^2 testem a v případě očekávaných nízkých četností Yatesovým testem.



Graf 2. Věk prvního kontaktu s alkoholem.
PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza



Graf 3. Období nejvyššího příjmu alkoholu.

PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza

Výsledky

Soubor zahrnuje 80 nemocných s jaterní cirhózou o průměrném věku 47,5 roku v době stanovení diagnózy (23–60 let, SD 8,58), z nichž 64 bylo mužů a 16 (20 %) žen. Dále zahrnuje 66 nemocných s chronickou pankreatitidou o průměrném věku v době stanovení diagnózy 37,3 roku (23–60 let, SD 8,58), z nichž 60 bylo mužů a 6 (9,1 %) žen. Průměrnou denní spotřebu alkoholu v době konzumace u obou orgánových postižení a obou pohlaví znázorňuje graf 1. Věk prvního kontaktu s alkoholem znázorňuje graf 2. Cirhotici udávali první kontakt se zpožděním a rozdíl mezi alkoholickou cirhózou a chronickou pankreatitidou ve věkové kategorii do 15 let je statisticky významný. Období nejvyššího příjmu alkoholu v jednotlivých životních dekáдах znázorňuje graf 3. Statisticky je významný

rozdíl v zastoupení obou orgánových postižení v nejmladší a nejstarší dekádě. Druh převažujícího alkoholického nápoje v obou skupinách ukazuje tab. 1. Rozdíly mezi oběma chorobami jsou statisticky významné v konzumaci piva, která převažovala u pankreatitidy. Z cirhotiků kouřilo 78,7 %, z nemocných s chronickou pankreatitidou 92,4 % dotazovaných. Rozdíly v době zahájení kuřáctví mezi oběma skupinami ukazuje graf 4. Počátek kuřáctví byl u jaterní cirhózy opožděn a rozdíl v nejmladší věkové kategorii byl statisticky významný. Zastoupení jednotlivých stupňů dosaženého vzdělání ukazuje graf 5. Rozdíl v dosažení nejnižšího vzdělání bez maturity byl statisticky významný. Načasování počátku obtíží u obou orgánových postižení ukazuje graf 6 a rozdíly jsou přesvědčivé ve smyslu časnější manifestace chronické

pankreatitidy. Charakter prvních obtíží u chronické pankreatitidy znázorňuje tab. 2. Vysoce převažovaly ataky bolestí. Diabetes mellitus se následně manifestoval u 42 (64 %) nemocných. Biliární obstrukce vedla k endoskopické, případně transhepatální drenáži či k chirurgickému řešení biliární obstrukce u 24 (36,4 %). U nikoho se na nitrojaterních žlučovodech nerozvinul obraz sklerozující cholangitidy. Krvácení do trávicí trubice bylo prvním projevem u 18,75 % nemocných s jaterní cirhózou. Cirhóza byla diagnostikována u 11 (16,7 %) nemocných s chronickou pankreatitidou. Ve všech případech se jednalo o funkční postižení Child-Pugh A, nicméně u 6 (54,5 %) došlo k dekompenzaci. U 8 (72,7 %) byla zjištěna portální hypertenze, u 12 byla diagnostikována trombóza v. portae nebo v. lienalis. U 1 nemocného s chronickou pankreatitidou, jaterní cirhózou a trombózou v. portae došlo ke krvácení z gastroezofageálních varixů. U 5 nemocných byl zjištěn stav po hepatitidě B, u jednoho chronická hepatitida B a u 3 chronická hepatitida C. Chronická pankreatitida byla diagnostikována u 2 (2,5 %) nemocných s jaterní cirhózou. Výskyt významných komorbidit u obou orgánových postižení ukazuje tab. 3. Významně častěji se manifestovala chronická obstrukční choroba bronchopulmonální a ischemická choroba srdeční u chronické pankreatitidy, u jaterní cirhózy naopak malignity. U 180 nemocných s nejvyšším příjmem alkoholu v rámci preventivní studie MONICA nebyl zaznamenán výskyt jaterní cirhózy ani chronické pankreatitidy. V dotazníku týkajícího se dietních zvyk-

Tab. 1. Druh alkoholu.

Druh alkoholu	PA	CI
pivo	35 (53 %)*	27 (33,7 %)*
pivo + destilát	15 (24,2 %)	10 (20 %)
víno	7 (10,6 %)	16 (16,3 %)

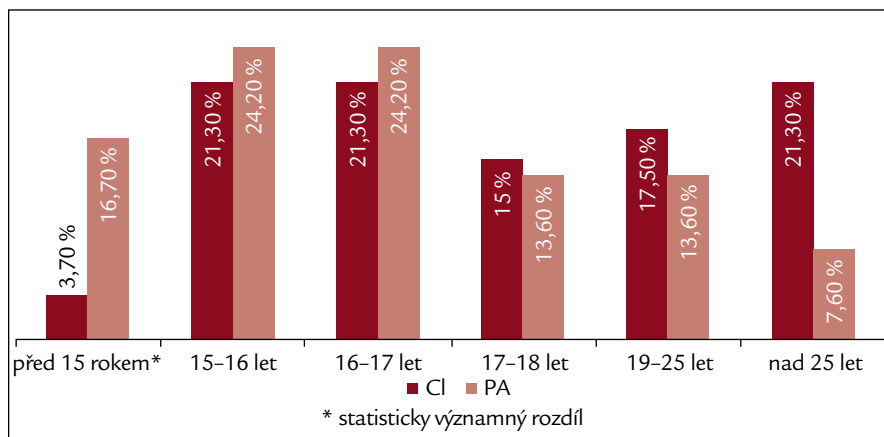
PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza

*statisticky významný rozdíl

Tab. 2. Charakter prvních obtíží.

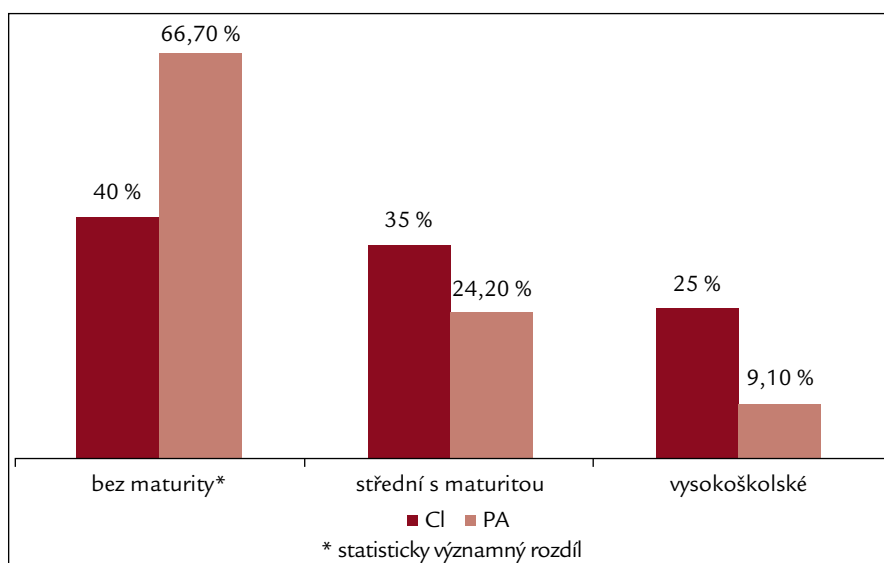
Charakter prvních obtíží	PA
akutní bolest	45 (68,1 %)
dyspepsie	12 (21,2 %)
chronická bolest	14 (18,1 %)
malabsorpce	10 (15,1 %)

PA – chronická pankreatitida



Graf 4. Počátek nikotinizmu.

PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza



Graf 5. Vzdělání.

PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza

Tab. 3. Komorbidity.

Komorbidity	PA	CI
celkově výskyt komorbidit	39 (59,1 %)	56 (70 %)
hypertenze	29 (74,4 %)	48 (85 %)
CHOPN	4 (10,2 %)	2 (3,6 %)
ICHS	7 (18 %)	5 (9,3 %)
tumor	2 (5,2 %)	7 (12,6 %)

PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza

lostí nebyly mezi oběma formami orgánového postižení ani kontrolní skupinou zaznamenány významné rozdíly.

Diskuze

Individuální vnímavost na alkohol se neprojevuje pouze v rozvoji závislosti jako takové, ale také v charakteru postižení. U obou orgánových

onemocnění dominovalo mužské pohlaví, u chronické pankreatitidy výrazněji. Poměr mezi jednotlivými pohlavími neodpovídá současným údajům o konzumaci alkoholu, ale vzhledem k latenci reflektuje stav před více lety, kdy byly rozdíly ve zvažovaném stylu života mezi oběma pohlavími výraznější. Údaje o průměrné denní konzumaci

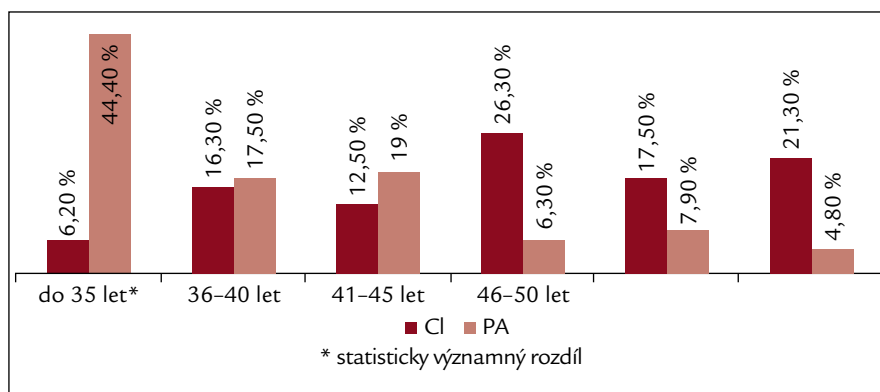
alkoholu jsou jen hrubě orientační. Jednak si musíme být vědomi rozdílů v průběhu celého období konzumace a v období nejvyššího příjmu, jednak skutečnosti, že většina postižených přizná jen zlomek skutečné spotřeby. Nicméně rozdíl mezi mužským a ženským pohlavím potvrzuje předpoklad ženské nižší tolerance, případně menší pravdomluvnosti. Mezi oběma pohlavími je zjevný posun ve věkové distribuci prvního kontaktu ve smyslu časnější konzumace u následně vzniklé chronické pankreatitidy. Zkoumat podrobně statistickou významnost při rozdělení do dekád se nám jeví jako zavádějící, protože rozdíly jsou ovlivněny právě způsobem stratifikace. Fenomén časnější konzumace u pankreatitidy však lze považovat za přesvědčivý.

U obou orgánových postižení převažuje preference piva, případně s destiláty, před vínem. V souvislosti s druhem alkoholu lze spekulovat o příčinných souvislostech, naopak poněkud větší obliba vína u cirhotiků může reflektovat pozdější počátek konzumace u vzdělanostně výše postavené skupiny obyvatel s předpokládanými vyššími příjmy. U piva je tomu naopak. Nevzdělaní adolescenti patrně vínu neholdují. Kuřáctví je tradičně s alkoholizmem spojeno, odborníci na závislosti tvrdí, že se jej nezbaví ani ti, kteří dokázali eliminovat alkoholismus. Jeho častější výskyt a časnější počátek u chronické pankreatitidy koresponduje s dalšími postupně odkrývanými socio-behaviorálními rozdíly u obou orgánových postižení. Nositelé obou onemocnění se významně liší v parametru dosaženého vzdělání. Rozdíl v základní vzdělanosti bez maturity je statisticky významný. Oba soubory se liší ve věku první manifestace. U chronické pankreatitidy první manifestace často předcházela 35 letům věku, u cirhózy naopak častá manifestace ve věku nad 50 let naznačuje, že před alkoholizmem věk nechrání. Latence je u obou postižení podobná, tento údaj vždy závisí na tom, zda manifestaci onemocnění zvažujeme od první konzumace

vůbec, od první ebriety, či od přízná-
ného pravidelného abúzu. Současný
výskyt obou orgánových postižení
nebyl běžný. Častější je výskyt cirhózy
u prvotně diagnostikované pankreati-
tidy, na čemž se může podílet i chole-
stáza při biliární obstrukci. U cirhózy
je souběžný výskyt pankreatitidy zcela
výjimečný. Vždy se jednalo o relativně
nekomplikovaná onemocnění druhot-
ného orgánu. U žádného nemocného
s chronickou pankreatitidou a stenó-
zou choledochu nedošlo k vzniku se-
kundární biliární cirhózy s nálezem na
žlučovodech identickým se sklerozu-
jící cholangitidou, jak vidáme např. po
postoperačních stenózách žlučových
cest. Jen jeden z nemocných s chronic-
kou pankreatitidou krvácel z jícnových
varixů, u něj však kromě cirhózy byla
přítomna trombóza portálního řečiště.
Pozoruhodná je následující zkušenost
z našeho pracoviště: ze 173 transplan-
tovaných pro alkoholickou jaterní
cirhózu vyšetřených CT byla pouze u 3
zjištěna chronická pankreatitida. Vždy
byla asymptomatická.

Dosavadní údaje o vztahu obou cho-
rob jsou značně nekonzistentní a lze je
rozdělit do několika kategorií. Epide-
miologické studie zjišťující souvislosti
regionální a etnické a explicitně se za-
bývající výskytem alkoholických orgá-
nových onemocnění jsou jedním z vý-
chodisek, nicméně jsou vzácné. Ve
Spojených státech byl poměr jednot-
livých diagnóz vztažený na 100 000
hospitalizací v letech 1988–2004 ná-
sledující: akutní alkoholická pankreati-
tida 49,2, chronická pankreatitida 8,1,
akutní hepatitida 4,5 a jaterní cirhóza
13,7. Rozdíl mezi muži a ženami byl vý-
znamnější u jaterních onemocnění než
u pankreatických. U afroameričanů byl
poměr výskytu akutní a chronické pan-
kreatitidy 63,5 a 11,3, zatímco u bílých
29,6 a 5,1; hispánců 27,1 a 3,7; asiátů
12,8 a 1,4 a indiánů 15,5 a 2,3. Morta-
lita u všech diagnóz symetricky klesala,
nejvyšší zůstávala u jaterní cirhózy [1].

Etnické faktory zkoumá i další studie
italských a amerických epidemiologů.
Ze 433 nemocných s chronickou pan-



Graf 6. Rozvoj obtíží.

PA – chronická pankreatitida, CI – jaterní cirhóza

kreatitidou a z 1 450 s jaterní cirhózou
bylo 215 (50 %), resp. 333 (23 %) afro-
američanů a jejich přichylnost k chro-
nické pankreatidě byla potvrzena
v obou vzdálených zemích a u obou
pohlaví [2].

Souběh obou diagnóz nebyl zjišťo-
ván. Další typ studií se zabývá čistě
popisně souběhem obou orgánových
postižení. Uplatňují se zobrazovací
metody, funkční testy, histologie zjiš-
ťovaná biopsií a pitevní nálezy.

Studie starší než 20 let mohou být
inspirující, nicméně obtížně interpre-
tovatelné a ověřitelné, protože vychází
ze zcela jiného prostředí. Belgičtí au-
toři se zaměřili na autoptické nálezy
na pankreatu u 530 nemocných al-
koholiků i nealkoholiků s různým ja-
terním postižením. Lipomatóza a di-
fuzní fibróza byla běžná u nealkoholiků
a vzrůstala s věkem. Kanikulární
zátky, fibróza a atrofie epitelu vývodů
byly běžné u všech podskupin alko-
holiků, kalcifikující pankreatitida však
byla nalezena jen u 2 nemocných [3].

Podobně byla zaměřena i japonská
studie. U 33 nemocných s chronickou
pankreatitidou byla při jaterní biop-
sii nejčastějším nálezem fibróza či jen
minimální zánětlivé změny, cirhóza
byla vzácná. Pokročilý jaterní posti-
žení nebylo v přímé souvislosti s po-
kročilostí změn na pankreatických vý-
vodech a pankreatických funkčních
testech [4].

Na počátku 90. let minulého století
zkoumali vzájemné souvislosti portu-
galští autoři. Zjistili snížení sekreční ka-

pacity pankreatu u 17,3 % nemocných,
u 70 % nemocných s jaterní cirhózou,
a naopak závažné změny jaterního pa-
renchymu u 18,7 % z 20 nemocných
s chronickou pankreatitidou [5].

Italští autoři zkoumali pankreato-
gram u 60 nemocných s jaterní cirhó-
zou. Významné změny byly nalezeny
pouze u cirhózy alkoholické etiologie
(4 nemocní, 11,4 %) [6].

Gullo naopak zkoumal primárně ja-
terní postižení u nemocných operova-
ných pro chronickou pankreatitidu.
Signifikantní změny zjistil u 28 z 50 ne-
mocných (7 cirhóza, 11 alkoholická
hepatitida, 6 extrahepatální chole-
stáza atd.). U 3 cirhotiků byly zjištěny
jícnové varixy, u 2 se objevil ascites.
U cirhotiků bylo období abúzu delší
než u nemocných s chronickou pan-
kreatitidou bez významné jaterní léze
(27,6 vs 19,7 roku) [7].

Na změny na pankreatických vývo-
dech u alkoholiků cirhotiků se zamě-
řili autoři indické studie. Ze 46 posti-
žených alkoholickou jaterní chorobou
20 (43,47 %) vykazovalo změny na
pankreatických vývodech při ERCP,
z toho středně pokročilých bylo 9 a vý-
razně pokročilý jeden nemocný. Au-
toři uzavírají, že souběh obou one-
mocnění je častý, nicméně se nezmiňují
o klinice [8]. Několik studií porovnává
ERCP a endoskopickou ultrasonogra-
fii a jedna udává výskyt změn příznač-
ných pro chronickou pankreatitidu
u 19 % cirhotiků jak při ERCP, tak EUS
a u dalších 25 % jen při EUS, avšak bez
progrese během 22 měsíců [9].

Tab. 4. Jaterní/pankreatické poškození.

Játra kategorie	žádné	mírná steatóza	výrazná steatóza	cirhóza
n	50	157	230	183
Pankreas kategorie	žádné	akutní pankreatitida	fibróza	chronická pankreatitida
0	35	95	88	46
1	2	8	8	11
2	9	43	97	93
3	4	11	37	33

Srovnání blížící se alespoň částečně záměru naší studie bylo v této dekádě publikováno v Japonsku. Ze 141 alkoholiků 59 vykazovalo střední a pokročilé známky chronické pankreatitidy a 17 střední a pokročilou jaterní dysfunkci. Mezi oběma chorobami nebyl zjištěn rozdíl ve vzdělání a způsobu zaměstnání, závažnější kuřáctví bylo u cirhotiků, naopak příklon k destilátům u chronické pankreatitidy. Choroby se nelišily ve věkové distribuci. Velmi pozoruhodné bylo zjištění, že výrazné poškození obou orgánů stálo v inverzní relaci, tj. z 68 nemocných s normálními či mírně změněnými pankreatickými vývody byla jaterní dysfunkce stadia Child-Pugh B nebo C zjištěna u 17 (82,4 %), zatímco z 56 s pokročilými změnami u 3 (17,6 %) postižených. Rozdíly v genetických profilech alkoholdehydrogenázy-2 a aldehyddehydrogenázy-2 též nebyly významné. Autoři uzavírají, že k jednotlivým orgánovým poškozením přispívají různé rizikové faktory. Studii je třeba zmínit, nikoli analyzovat srovnáním s naší studií již proto, že skupina nemocných s jaterní cirhózou byla málo početná [10].

Recentně byla publikována mimořádně zajímavá studie pocházející z Hamburku. Zahrnuje příčiny úmrtí a sekční nálezy u 620 alkoholiků a 100 kontrol. 12,3 % zemřelo v důsledku alkoholové kardiomyopatie, 32,9 % z jiné kardiální příčiny, 25 % v přímé souvislosti s alkoholizmem; z těchto opět 31 % pro krvácení z jícnových varixů a 17,4 % na otravu alkoholem, 13 % pro krvácení při Mal-

lory-Weissovu syndromu, 12,3 % pro pankreatitidu a 12,9 % pro abstinenci delirium. Z kontrolní skupiny 49 % zemřelo z kardiální příčiny. Z 620 alkoholiků jen 50 (8 %) nevykazovalo jaterní poškození. Steatóza byla zjištěna u 62 % pitvaných, cirhóza u 30 %, akutní pankreatitida u 5 %, chronická pankreatitida u 85 (14 %) a pankreatická fibróza u 39 %. Cenné je srovnání současného poškození obou orgánů rozdělené do 4 kategorií podle závažnosti v tab. 4. V kontrolní skupině se cirhóza ani chronická pankreatitida nevyskytly. Autoři uzavírají, že koexistence jaterního a pankreatického poškození je častější, než se obvykle uvádí, přičemž závažnost koreluje [11].

Recentně se souběhem obou orgánových onemocnění zabývali španělští autoři. U 57 cirhotiků morfologické změny ve smyslu chronické pankreatitidy nebyly přítomny, u 5,3 % byl zaznamenán diabetes mellitus a u 7 % pozitivní elastázový test. U 53 nemocných s chronickou pankreatitidou byla cirhóza Child-Pugh B a C přítomna u 5,7 % postižených [12].

Další typ studií se zabývá metabolismem a genetikou. Metabolismus alkoholu ovlivňuje řada enzymů. Vedle alkoholdehydrogenázy-2 a aldehyddehydrogenázy-2 jimi jsou cytochrom P450-2E1 a enzymy ovlivňující oxidativní stres glutathione-S-transferázu-M1 a apolipoprotein E. Dalšími zvažovanými geny jsou gen pro α -14-antitrypsin, geny HLA, gen pro CFTR a geny hereditární pankreatitidy PRSS1 a SPINK1 [13]. Německá studie proká-

zala souvislost jaterní cirhózy s genotypem ADH3*2/*2 a s ADH2*1/*1. U chronické pankreatitidy tato souvislost prokázána nebyla, podobně se polymorfizmy dalších genů ukázaly jako nevýznamné [14].

V bioaktivaci a detoxikaci řady xenobiotik včetně složek alkoholických nápojů se uplatňují glutathione-S-transferáza a cytochrom P450, které byly zkoumány v brazilské studii čítající 65 nemocných s jaterní cirhózou, 14 s chronickou pankreatitidou a 41 alkoholiků bez orgánových poškození. Zjištěny byly souvislosti genotypu Val/Val GSTP1 s chronickou pankreatitidou a m2/m2 CYP1A1 genotypu s jaterní cirhózou [15]. Genetický polymorfismus alkoholdehydrogenázy-3 u jaterní cirhózy a chronické pankreatitidy byl zkoumán v polské studii. Byl naznačen protektivní význam genotypu ADH3*2/ADH3*2, který byl častější u alkoholiků bez orgánového poškození než u chronické pankreatitidy [16]. Němečtí autoři se soustředili na objem erytrocytů (makrocytózu) jako marker abúzu alkoholu a jeho souvislost s genotypem aldehyddehydrogenázy-1C. Mezi jednotlivými klinickými jednotkami – chronickou pankreatitidou, karcinomem jícnu a jaterní cirhózou však nezaznamenali významné rozdíly (celkem 510 nemocných) [17].

Role oxidativního stresu u chronické pankreatitidy byla zkoumána v jiné polské studii. Zjistili, že oxidativní stres definovaný jako dysbalance mezi prooxidativní a antiooxidativní aktivitou byl vyšší u chronické pankreatitidy než u jaterní cirhózy a nejvyšší byl u nemocných s přítomností obou orgánových poškození [18].

Výsledky recentních studií zabývajících se problematikou oxidativního stresu analyzoval Pandol. Etanol způsobuje v experimentu oxidativní stres endoplazmatického retikula v acinárních pankreatických buňkách, který je oslaben odpovědí unfolded protein zahrnující X-box vazebný protein. Při geneticky podmíněné redukci tohoto ochranného faktoru je poškození pan-

kreutu alkoholem větší. Hypotetická humánní souvislost se nabízí [19].

Mutace genu kationického genu jsou příčinou hereditární chronické pankreatitidy, podle studie z Lipska se však u alkoholické pankreatitidy neuplatňují [20]. Podobně nepřesvědčivě vyzněly studie zkoumající mutace VFTR genu a SPINK1 genu, které, i když jsou u alkoholických pankreatitid poněkud častější než u normální populace, zvýšenou citlivost pankreatu na alkohol významně nepůsobí [21].

Další studie se zabývají nutričními souvislostmi. Již historické francouzské studie zjistily u chronické pankreatitidy významně větší příjem proteinů a tuků. Usuzovalo se, že důsledkem může být větší koncentrace pankreatických enzymů v sekretu a z toho vyplývající precipitace v pankreatických vývodech [22–24].

Tyto předpoklady nepotvrdila baltimorská studie, kde u alkoholiků s jaterním i pankreatickým postižením činila potrava přibližně 50 % veškerého kalorického příjmu a proteinový a tukový exces u chronické pankreatitidy podobný údajům z Francie nebyl prokázán. Opět se potvrdila větší citlivost (menší denní příjem) na alkohol u žen [25].

Podobně vyzněla další studie z oblasti New York, při níž byl příjem tuků a proteinů jak u chronické pankreatitidy, tak u cirhózy proti průměru u zdravých třetinový, resp. poloviční. Průměrný věk nemocných s chronickou pankreatitidou byl 37, s jaterní cirhózou 50 let. Z pitevnických sekci u 28 nemocných byl souběh obou orgánových postižení zaznamenán u 36 % zemřelých [26].

Nutno podotknout, že nutriční studie pracovaly s jinými dotazníky než studie naše. Naše otázky směřují do vzdáleného předchodů a zaměřují se na údaje nepřímé, nicméně výpočtní, s větší pravděpodobností, že si na vzdálené návyky tázaný takto lépe vzpomene.

Vlivem kuřáctví u obou orgánových onemocnění se v obsáhlé a metodicky kvalitní studii (vzhledem k době publi-

kace) zabývalo marseillské pracoviště. Nemocní s chronickou pankreatitidou ($n = 145$) byli mladší než nemocní s jaterní cirhózou ($n = 103$; průměrný věk 41,92 vs 60,6 let). S použitím vícečetné logistické regresní analýzy bylo zjištěno, že kuřáctví je rizikovým faktorem pouze u chronické pankreatitidy, kde navíc vede k manifestaci v mladším věku [27]. Žádná studie se nezabývala souběžnou virovou hepatitidou B či C, které vliv alkoholu potencují. V našem souboru byly u pankreatitidy běžné (9 %), u cirhotiků byly exkluzivním faktorem.

Závěr

Je možné uzavřít, že sociobehaviorální souvislosti obou orgánových postižení se u našich nemocných liší. Chronická pankreatitida se příznačně vyskytuje u nižších socioekonomických vrstev. Časnější je první kontakt s alkoholem i rozvoj pravidelného abúzu, častější a časnější je kuřáctví. Společný výskyt obou onemocnění je výjimečný a nedochází k souběžné orgánové dekompenzaci. Dalo by se spekulovat o tom, že časný náraz uznávaných etiopatogenetických faktorů postihuje přednostně pankreas. Výjimečný souběh obou chorob, zejména v pokročilé podobě, vzdoruje všem známým hypotézám. Nekonzistentní výsledky jiných studií jsou podle našeho názoru ovlivněny metodickými problémy – kritérii orgánového poškození a selekcí nemocných.

Žádná z nám dostupných studií nekorelovala přesně na dostatečném souboru nemocných kritéria morfologická, histologická a klinická. Podobně nepřesvědčivé jsou odlišnosti v genetických profilech.

Studie byla podpořena grantem IGA 177 NS 10527-3.

Literatura

1. Yang AL, Vadavakar S, Singh G et al. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in United States. *Arch Intern Med* 2008; 168: 649–656.
2. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Grover H et al. Risk factors and the risk of chronic

pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 790–794.

3. Martin E, Bedossa P. Diffuse fibrosis of the pancreas: a peculiar pattern of pancreatitis in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 579–584.

4. Takeuchi K. A clinicopathological study on liver injury in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Nihon Shokakibyo Gakkaï Zasshi* 1984; 81: 2940–2950.

5. Sofia C, Cadime A, Cotrim I et al. Coexistence of hepatic and pancreatic disease in the chronic alcoholic. Unusual or frequent situation? *Acta Med Port* 1992; 5: 235–238.

6. Caradonna P, Costamagna G, Benedetti G et al. Chronic pancreatitis prevalence in liver cirrhosis. Morphological and functional study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 91–94.

7. Gullo L, Casadei R, Campione O et al. Alcoholic liver disease in alcoholic chronic pancreatitis: a prospective study. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 69–72.

8. Kochhar R, Sethy PK, Sood A et al. Concurrent pancreatic ductal changes in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1067–1070.

9. Hastier P, Buckley MJ, Francois E et al. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 705–709.

10. Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A et al. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39: 879–887.

11. Pace A, De Weerth A, Berna M et al. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1241–1246.

12. Aparisi L, Sabater L, Del-Olmo J et al. Does an association exist between chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcoholic subjects? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6171–6179.

13. LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 467–474.

14. Frenzer A, Butler WJ, Norton ID et al. Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol-induced cirrhosis and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 177–182.

15. Burim RV, Canalle R, Martinelli A de L et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or

pancreatitis in alcoholics. *Mutagenesis* 2004; 19: 291–298.

16. Cichoz-Lach H, Partycka J, Nesina I et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase 3 in alcohol liver cirrhosis and in alcohol chronic pancreatitis. *Alcohol Alcohol* 2006; 41: 14–24.

17. Sun L, König IR, Jacobs A et al. Mean corpuscular volume and ADH1C genotype in white patients with alcohol-associated diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 788–793.

18. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandeler-Szerszen M. Alcohol-related cirrhosis with pancreatitis. The role of oxidative stress in the progression of the disease. *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49: 139–134.

19. Pandol SJ, Gorelick FS, Gerloff A et al. Alcohol abuse, endoplasmic reticulum stress and pancreatitis. *Dig Dis* 2010; 28: 776–782.

20. Teich N, Mössner J, Keim V et al. Screening for mutations of the cationic trypsinogen gene: Are they of relevance in chronic alcoholic pancreatitis? *Gut* 1999; 44: 413–416.

21. Whitcomb DC. Genetic predisposition to alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 321–326.

22. Noel-Jorand MC, Bras J. A comparison of nutritional profiles of patients with alcohol-related pancreatitis and cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 65–74.

23. Sarles H. An international survey on nutrition and pancreatitis. *Digestion* 1973; 9: 389–403.

24. Sarles H, Figarella C, Clemente F. The interaction of ethanol, dietary lipids, and proteins on the rat pancreas. I. Pancreatic Enzymes. *Digestion* 1971; 4: 13–22.

25. Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM et al. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 148–151.

26. Pitchumoni CS, Sonnensheim M, Candido FM et al. Nutrition in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 631–636.

27. Bourliere M, Barthet M, Berthezene P et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut* 1991; 32: 1392–1395.

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

www.ikem.cz

e-mail: julius.spicak@ikem.cz

Doručeno do redakce: 11. 10. 2011

www.praktickagyneekologie.cz