

**PROMENE FUNKCIJE LEVE KOMORE KOD
PACIJENATA SA HRONIČNIM PANKREATITISOM KOJI JE
UZROKOVAN ALKOHOLIZMOM**

B.Ivanović, D.Kalimanovska-Oštrić, B.Vujisić, A.Karadžić, D.Simić, S.Matić
G.Babić,

Institut za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije

Ime i prezime autora Branislava Ivanović
Ustanova Institut za kardiovaskularne bolesti KC Srbije
Adresa Beograd, Koste Todorovića 8, tel 3617777 lok 3260
e-mail:lole@net.yu

**PROMENE FUNKCIJE LEVE KOMORE KOD
PACIJENATA SA HRONIČNIM PANKREATITISOM KOJI JE
UZROKOVAN ALKOHOLIZMOM**

B.Ivanović, D.Kalimanovska-Oštrić, B.Vujisić, A.Karadžić, D.Simić, S.Matić
G.Babić,

Institut za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije

Cilj ispitivanja je određivanje sistolne i dijastolne funkcije leve komore kod pacijenata obolelih od hroničnog pankreatitisa.

U ispitivanje je uključeno 16 bolesnika sa hroničnim pankreatitisom etiličnog porekla od kojih je 11 imalo dijabetes melitus (12 muškaraca i 4 žene životne dobi 43 ± 7) i 15 zdravih osoba (8 muškaraca i 7 žena starosti 37 ± 9 godina). Niko od obolelih i ispitanika kontrolne grupe nije imao kliničke manifestacije srčanog oboljenja. Kod obolelih i ispitanika kontrolne grupe uradjeno je ehokardiografsko određivanje enddijastolnog (EDD) i endsistolnog dijametra (ESD) leve komore, ejeckione frakcije (EF) i frakcionog skraćanja (FS). Doppler ehokardiografski su određivane maksimalne brzine ranog dijastolnog punjenja leve komore (VE) i protoka uslovljenog atrijalnom kontrakcijom (VA) kao i njihov odnos (VE/VA).

Kod pacijenta obolelih od hroničnog pankreatitisa a u poredjenju sa kontrolnog grupom zdravih isključeno je postojanje oštećenja sistolne funkcije ali je utvrđeno postojanje dijastolne disfunkcije (VA kod obolelih $0,66\pm 0,13$ prema VA kod ispitanika kontrolne grupe $0,45\pm 0,05$ $p<0,05$; i VE/VA kod obolelih $0,91\pm 0,3$ prema VE/VA kod zdravih $1,3\pm 0,3$ $p<0,05$).

Dijabetes melitus kao komplikavcija hroničnog pankreatitisa može se smatrati uzrokom oštećenja dijastolne funkcije leve komore

Ključne reči : funkcija leve komore, hronični pankreatitis

Uprkos tome što je prvi opis hroničnog pankreatitisa objavljen pre više od dva veka ova bolest je do danas ostala enigma zbog nejasne patogeneze, nepredvidljivog kliničkog toka i nejasnog lečenja.

Morfološke promene karakteristične za hronični pankreatitis uključuju različit stepen fibroze, inflamacije i gubitka egzokrine funkcije /1/. Kod velikog broja pacijenata hronični pankreatitis klinički je nem. Takodje, izvestan broja obolelih sa neobjašnjenim abdominalnim bolom može imati hronični pankreatitis. Zato su podaci o prevalenci ovog oboljenja nepouzdati i kreću se od 0,04 do 5% /1/.

Kod 10 do 20% bolesnika sa hroničnim pankreatitisom njegovo poreklo je nejasno /2/. Najčešći poznati uzrok hroničnog pankreatitisa je alkoholizam. Smatra se da je, u 70 do 80% slučajeva, višegodišnji unos veće količine alkohola (od 150 do 175g/dan) uzrok pankreatitisa /1,2/. U poznate uzroke hroničnog pankreatitisa ubraja se obstrukcija pankreatičnog duktusa. Ona može biti posttraumatske prirode; mogu je uzrokovati pseudociste, mehaničke strukturne promene duktusnog sfinktera i periampularni tumori. U regionoima Afrike i Azije sreću se retki oblici takozvanog tropskog pankreatitisa, čije je poreklo nejasno (moguće zbog hipoproteinemije ili unosa toksičnih supstanci). Pankreatitis se može javiti udružen sa cističnom fibrozom ili hiperparatiroidizmom ili kao nasledno oboljenje sa autozomno dominantnim nasleđivanjem.

Hipersekrecija proteina iz acinusnih ćelija bez odgovarajućeg porasta sekrecije bikarbonata karakteristični su za hronični pankreatitis. Kao posledica toga, rano se nalaze interlobularni i intralobularni čepovi nastali precipitacijom proteina. Duktalni čepovi su inicijalno sastavljeni od degenerativnih ćelija unutar retikularne mreže. Povećavaju ih laminarni agregati i amorfni materijal. Čepovi sadrže proteine uključujući digestivne enzime, glikoproteine, mukopolisaharide. Precipitacija kalcijum karbonata rezultuje formiranjem intraduktalnih kamenčića. Nalaz duktalnih kamenčića je karakterističan za alkoholom indukovani hronični pankreatitis.

Sve to dovodi do neumitnog progresivnog gubitka parenhima pankreasa. Posle subakutne faze različitog trajanja javljaju se ponavljani ataci abdominalnog bola a sledi egzokrina i endokrina insuficijencija koja se javlja kod 15 do 20% obolelih /3/. Osnovna manifestacija endokrine insuficijencije je pojava dijabetes melitusa koji može dovesti do promena na skoro svim organima i organskim sistemima /2,3/. Posledična neuropatija,

mikro i makrovaskularne promene u značajnoj meri povećavaju ukupni morbiditet i mortalitet obolelih od hroničnog pankreatitisa.

Promene na kardiovaskularnom sistemu udružene sa hroničnim pankreatitisom odnosno njegovim konsekutivnim komplikacijama nisu bile predmet većeg interesovanja. Osamdesetih godina prošlog veka objavljeno je nekoliko istraživanja o EKG promena kod obolelih od hroničnog pankreatitisa /4,5/. Strukturne i funkcionalne promene miokarda kod obolelih od hroničnog pankreatitisa nisu bile predmet ispitivanja. U skladu sa mogućnostima ehokardiografije za cilj ovog ispitivanja postavljeno je da se utvrdi sistolna i dijasolna funkcija leve komore kod obolelih od hroničnog pankreatitisa.

Pacijenti i metodologija

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 16 bolesnika sa hroničnim pankreatitisom (12 muškaraca i 4 žene životne dobi 43 ± 7) i 15 zdravih osoba (8 muškaraca i 7 žena starosti 37 ± 9 godina). Kod svih obolelih postojao je podatak o višegodišnjoj konzumaciji alkohola (≥ 50 g/dan). Kod 11 bolesnika utvrđeno je postojanje dijabetes melitusa. Niko od obolelih i ispitanika kontrolne grupe nije imao kliničke manifestacije srčanog oboljenja.

Dijagnoza hroničnog pankreatitisa zasnivala se na kliničkoj slici ponavljanih pojasnih bolova, nalazu steatoreje i rendgenografskom i ehotomografskom nalazu ili CT nalazu.

Kod obolelih i ispitanika kontrolne grupe uradjeno je konvencionalno ehokardiografsko određivanje enddijastolnog (EDD) i endsistolnog dijametra (ESD) leve komore. Pomoću njih formulom po Teichholz-u određivani su volumeni kao i ejeckiona frakcija (EF) i frakciono skraćenje (FS) leve komore. Doppler ehokardiografski je određivana maksimalna brzina ranog dijasolnog punjenja leve komore (VE) i protoka uslovljenog atrijalnom kontrakcijom (VA) kao i njihov odnos (VE/VA).

Rezultati

Kao što je prikazano na Tabeli 1 nisu nadjene značajne razlike u dijametrima leve komore, debljini slobodnog zida i interventrikularnog septuma i ejekcionalnoj frakciji i frakcionom skraćenju izmedju grupe obolelih od hroničnog pankreatitisa i kontrolne grupe zdravih ispitanika.

	Oboleli	Kontrolna grupa	Statist značajnost
EDD	5,3±0,4	5,0±0,5	n.s.
ESD	3,8±0,3	3,4±0,3	n.s.
IVS	1.08±0,02	1,01±0,04	n.s.
PW	0,98±0,04	0,91±0,08	n.s.
EF	62±8	66±8	n.s.
FS	29±6	30±4	n.s.

Tabela 1. Prikaz dijametara i parametara funkcije leve komore u grupi obolelih i kontrolnoj grupi

Analizom varijanse parametara transmitralnog protoka nadjena je statistički značajno veća brzina A talasa atrijalne kontrakcije u grupi obolelih od hroničnog pankreatitisa u odnosu na grupu zdravih. Odnos brzina protoka (E/A) je bio statistički značajno manji u grupi obolelih u odnosu na grupu zdravih. To je prikazano na Tabeli 2.

	Oboleli	Kontrol.grupa	Stat.značajnost
VE(m/s)	0,62±0,16	0,6±0,15	Ns
VA(m/s)	0,58±0,13	0,45±0,05	P<0,05
E/A	1,1±0,3	1,3±0,3	P<0,05

Tabela 2. Prikaz Doppler parametara dijastolne funkcije leve komore obolelih i ispitanika kontrolne grupe

Diskusija

Kod pacijenata sa hroničnim pankreatitisom veoma je teško razdvojiti uticaj dijabetes melitusa, kao komplikacije hroničnih pankreatitisa, i etilizma, kao njegovog uzročnika, na strukturne i funkcionalne promene kardiovaskularnog sistema /6/.

Poznato je da se kod obolelih od hroničnog pankreatitisa, u terminalnoj fazi bolesti, a dominantno kao posledica dijabetes melitusa, može javiti srčana autonomna disfunkcija koja se manifestuje smanjenjem prilagodljivosti brzine srčanog rada u mirovanju i opterećenju /3,7/. Zbog generalizovanog smanjenja uticaja parasimpatikusa na modulaciju srčane frekvence mogu se javljati tahikardije u mirovanju. Pored toga mogu se javiti promene u cirkadijalnom ritmu sa predominantnom aktivnošću tokom noći i pojavom ventrikularnih ekstrasistola što povećava rizik od naprasne smrti kod ovih pacijenata. Ovaj poremećaj se dokazuje 24 časovnim merenjem varijabilnosti srčane frekvence. U bolničkim uslovima se ispituje u vremenu determinisana promenljivost srčane frekvence pri različitim respiratornim manevrima /3/.

Geller i saradnici su postojanje poremećaja ritma (ekstrasistolne aritmije), vaskularne hipotonije i smanjenja voltaže u EKG-u u sklopu hroničnog pankreatitisa nazvali «pankreatokardijalni sindromom»/8/. Isti autori su našli da se poremećaji ritma javljaju kod oko 7% pacijenata sa hroničnom pankreatitisom. Navedene promene su pokušali da objasne metaboličkim poremećajima biogenih amina i smanjenjem nivoa insulina /8/.

Pre dve decenije Gulo i saradnici su dokazali da je kod obolelih od hroničnog pankreatitisa povećana učestalost koronarne bolesti i da se ona javlja u mladjem životnom dobu /4/. Slično, Mansake i saradnici su našli da 88% obolelih od hroničnog pankreatitisa, koji je komplikovan dijabetes melitusom, a koji su stariji od 45 godina, ima minimumu jednu kritičnu stenozu koronarnih arterija /9/. Pretpostavlja se da metabolički poremećaji u sklopu hroničnog pankreatitisa pogoduju ranijem i češćem nastanku koronarne bolesti. Pored toga dokazani poremećaji koagulacije i elektrolitni disbalansi mogu predstavljati doprinos u nastanku koronarne bolesti kod obolelih od hroničnog pankreatitisa /10/. Hronični pankreatitis je udružen i sa nekontrolisanim povećanjem oksidacije slobodnih radikala, posebno kod starijih osoba, a što je udruženo sa povećanjem učestalosti koronarne bolesti /11/

U grupi ispitivanih bolesnika sa hroničnim pankreatitisom nije bilo onih sa simptomima i EKG znacima koji bi ukazivali na koronarnu bolest. Medjutim, kod njih je nadjeno oštećenje dijastolne funkcije leve komore koje se, pre svega, može objasniti metaboličkim poremećajima, odnosno dijabetes melitusom koji je postojao kod 64%

obolelih. Nadjeni abnormalan šablon transmitralnog protoka u kome je vrednost odnosa VE/VA manja od 1 pokazatelj je usporene relaksacije leve komore što predstavlja siguran znak dijastolne disfunkcije leve komore.

Epidemiološkim studijama je dokazano da je za bolesnike sa diabetes melitusom karakteristična visoka učestalost prvenstveno dijastolne i nešto redje sistolne disfunkcije leve komore. Primena konvencionalne ehokardiografije i Doppler ehokardiografije je omogućila pouzdano otkrivanje ovih komplikacija. Dijastolna disfunkcija se primenom ove metode nalazi čak kod 50% obolelih /11/. Na osnovu eksperimentalnih ispitivanja pretpostavlja se da osnovu dijastolnog oštećenja leve komore u obolelih od dijabetes melitusa predstavlja poremećaj prometa kalcijuma u miocitima uz mikrovaskularne promene /12/.

U grupi obolelih nisu nadjeni poremećaji u sistolnoj funkciji leve komore. Do sličnog rezultata su došli Belzer i saradnici. Oni su isključili udruženost promene sistolnih intervala i hroničnog pankreatitisa /13/. Ovaj nalaz nepromenjene sistolne funkcije leve komore je bio neočekivan zbog poznate uloge etilizma u nastanku alkoholne kardiomiopatije.

U grupi ispitivanih bolesnika, na osnovu anamnestičkih podataka moglo se zaključiti da je uzročnik pojave pankreatitisa bila konzumacija alkohola. Poznato je da ekspozicija etanolu ima za posledicu redukciju sinteze mitohondrijalnih proteina što ima udela u pojavi kardiomiopatije /14/. Slobodnim radikalima indukovani oksidativni stres može imati ulogu u patogenezi etanolom uzrokovanih srčanih abnormalnosti.

Alkohol pored strukturnog uzrokuje prvenstveno oštećenje sistolne funkcije leve komore. Nema podataka o oštećenju dijastolne funkcije leve komore kod etiličara.

Može se zaključiti da je u grupi ispitivanih bolesnika sa hroničnim pankreatitisom postojeća dijastolna disfunkcija leve komore bila posredovana dijabetes melitusom kao komplikacijom osnovnog oboljenja a da uprkos etiličnom poreklu hroničnog pankreatitisa nisu nadjeni poremećaji sistolne funkcije leve komore.

Klinički značaj ovog ispitivanja je u otkrivanju asimptomatske dijastolne disfunkcije kod obolelih od hroničnog pankreatitisa. Prognostička vrednost ovog ispitivanja biće dokazana praćenjem ovih bolesnika.

Literatura

1. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic Pancreatitis NEJM 1995; Volume 332:1482-1490
2. Mergener K. Clinical Focus on Pancreatic Disease. Program and abstracts of the American College of Gastroenterology 67th Annual Meeting; October 21-23, 2002; Seattle, Washington.
3. Cowan PA, Wicks MN, Rutland TC, Ammons J, Hathaway DK. Pancreas Transplantation. Organ Transplant 2002 ;7:1178-96
4. Gullo L, Stella A, Labriola E, Costa PL, Descovich G, Labo G. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis: a prospective study. Dig Dis Sci 1982 Aug;27(8):716-22
5. Tuzhilin DA, Dreiling DA. Cardiovascular lesions in pancreatitis. Am J Gastroenterol 1975 May;63(5):381-8
6. Rosa-e-Silva L, Oliveira RB, Troncon LE, Foss MC, Souza CS, Gallo L Jr. Autonomic nervous function in alcohol-related chronic pancreatitis. Pancreas 2000 May;20(4):361-6
7. Govindan R, Das AK. Cardiac autonomic function in fibrocalculous pancreatic diabetes. Acta Diabetol. 1993;30(1):36-8
8. Geller LI, Bulgakova OS, Pashko MM. Course and therapy of nonpancreatic complications of chronic pancreatitis Klin Med 1992 May-Jun;70(5-6):30-3
9. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant candidates. Am J Kidney Dis. 1997;29:601-607.
10. Matiushin BN, Loginov AS, Astaf'eva OV, Nilova TV, Vinokurova LV. Features of insulin secretion and thromboelastography values in chronic pancreatitis Klin Lab Diagn. 1996 Mar-Apr;(2):32-3.
11. Khristich TN, Nikolaenko AN, Kendzerskaia TB. Use of erbisol in chronic pancreatitis, depending on treatment options and concurrent ischemic heart disease in old and senile persons] Lik Sprava 2001 Jul-Aug;(4):151-7
12. Poirer P, Bogarty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well controlled type 2 diabetes. Diabetes care 2001;24(1):5-10
13. Balzer K, Bischoff KO, Goebell H. Systolic time intervals in chronic calcifying pancreatitis caused by alcohol abuse Z Gastroenterol. 1983 Apr;21(4):175-80.
14. White IR, Altmann DR, Nanchahal K. Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. BMJ 2002;325: 191-205

**Changes of left ventricular function
in patients with alcohol induced chronic pancreatitis**

B.Ivanović, D.Kalimanovska-Oštrić, B.Vujisić, A.Karadžić, D.Simić, S.Matić
G.Babić

Institute of cardiovascular disease KC Serbia

The aim of the study was to determine systolic and diastolic left ventricular function in the patients with chronic pancreatitis.

Sixteen patients with chronic alcoholic pancreatitis (12 male and 4 female; 43 ± 7 years old; 11 with diabetes) and 15 healthy controls (8 male and 7 female; 37 ± 9 years old) were included in the study. No one had any clinical signs of heart disease. Using two-dimensional echocardiography, in patients and controls we estimated: end diastolic diameter (EDD); end systolic diameter (ESD); ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS). By Doppler echocardiography we measured the peak early and atrial filling velocities and their ratio as well.

In patients with chronic pancreatitis systolic function was preserved since diastolic dysfunction was revealed (VA in patients versus VA in controls: $0,66 \pm 0,13$ vs. $0,45 \pm 0,05$ $p < 0,05$; VE/VA ratio in patients versus VE/VA in controls: $0,91 \pm 0,3$ vs. $1,3 \pm 0,3$ $p < 0,05$).

We can consider diabetes mellitus, major complication of chronic pancreatitis as the primary cause of left ventricular diastolic dysfunction.

Key words: left ventricular function, chronic pancreatitis