**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΖΟΥΜΠΟΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ»**

**«ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΟΣ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ
ΣΤΗΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΙΩΑΝΝΟΥ ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2007

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΖΟΥΜΠΟΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ»**

**«ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΟΣ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ
ΣΤΗΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΙΩΑΝΝΟΥ ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ

ΠΑΤΡΑ 2007

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Απόστολος Γ. Βαγενάκης
Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
Επιβλέπων Καθηγητής

Ιωάννης Βαράκης
Καθηγητής Ανατομίας Πανεπιστημίου Πατρών

Βασιλική Νικολοπούλου
Καθηγήτρια Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Βαράκης
Καθηγητής Ανατομίας Πανεπιστημίου Πατρών

Βασιλική Νικολοπούλου
Καθηγήτρια Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Χαράλαμπος Γώγος
Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Χρυσούλα Λαμπροπούλου-Καρατζά
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Μυρτώ Χριστοφίδου
Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Βασιλική Ζολώτα
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Πατρών

Μάρκος Μαραγκός
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Στην μητέρα μου,

Ευαγγελία Παπαχρήστου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εστιάζει σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα. Σκοπός της μελέτης είναι η ανακάλυψη και διερεύνηση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι προδιαθέτουν ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα σε βαριά κλινική πορεία.

Τα πειραματικά αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχουν δημοσιευθεί ως πρωτότυπες εργασίες στον διεθνή ιατρικό τύπο ως ακολούθως:

Papachristou GI, Sass DA, Avula H, Lamb J, Lokshin A, Barmada MM, et al. Is the monocyte chemotactic protein-1 -2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3(5):475-81.

Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. Pancreatology 2006; 6:279-85.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα πρωταρχικά να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή της παρούσας μελέτης, κύριο **Απόστολο Βαγενάκη**, Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας, για την ανεκτίμητη βοήθειά του σε όλα τα στάδιά της, καθώς και για την στήριξή του καθόλη τη διάρκεια της μέχρι σήμερα επιστημονικής μου πορείας. Ο Καθηγητής κύριος Βαγενάκης αποτελεί πρότυπο επιστήμονα με εξαιρετική καριέρα στις Ηνωμένες Πολιτείες, παγκόσμια καταξίωση καθώς και με ανεκτίμητη προσφορά στην κοινωνία της Πάτρας. Αποτελεί για μένα παράδειγμα προς μίμηση και νιώθω υπερήφανος που συγκαταλέγομαι ανάμεσα στους μαθητές του.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή κύριο **Ιωάννη Βαράκη**, Διευθυντή του Εργαστηρίου της Ανατομικής, για την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγησή του. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία **Βασιλική Νικολοπούλου**, Καθηγήτρια Παθολογίας, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις και συμβουλές της.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους συναδέλφους και συνεργάτες μου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Πίτσμπουργκ, στην Πενσυλβάνια των Ηνωμένων Πολιτειών, όπου ζω και εργάζομαι τα τελευταία 8 χρόνια, για την πολύτιμη βοήθειά τους καθώς και την οικονομική στήριξη που μου παρείχαν για την ολοκλήρωση της παρούσης έρευνας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω προς τον Καθηγητή και μέντορά μου, κύριο **David Whitcomb**, Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Πίτσμπουργκ, ο οποίος αποτελεί έναν από τους πιο διακεκριμένους σύγχρονους ερευνητές του παγκρέατος.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τον αδελφό μου **Διονύσιο Παπαχρήστου**, Διδάκτορα Ιατρικής και την φίλη μου **Βασιλική Σπηλιωτοπούλου**, Επικοινωνιολόγο για τη σημαντική βοήθειά τους στο τομέα της πληκτρολόγησης, μετάφρασης στα Ελληνικά και ηλεκτρονικής παρουσίασης της παρούσης μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1.1 Ανατομία Παγκρέατος	10
1.2 Εμβρυολογία και ιστολογία	13
1.3 Φυσιολογία του παγκρέατος	16
1.4 Ορισμός της Οξείας Παγκρεατίτιδας	21
1.5 Παθοφυσιολογία της Οξείας Παγκρεατίτιδας	23
1.6 Αίτια της Οξείας Παγκρεατίτιδας	25
1.7 Κλινική παρουσίαση της Οξείας Παγκρεατίτιδας	28
1.8 Διάγνωση	29
1.9 Βαρύτητα της Οξείας Παγκρεατίτιδας	35
1.10 Γενετική της Βαριάς Οξείας Παγκρεατίτιδας	39
1.11 Πρόγνωση της Βαριάς Οξείας Παγκρεατίτιδας	42
1.12 Πολυπαραγοντικά συστήματα αξιολόγησης βαρύτητας	43
1.13 Συνήθεις εργαστηριακές μετρήσεις	47
1.14 Απεικονιστικές μέθοδοι	48
1.15 Δείκτες της φλεγμονώδους αντίδρασης	50
1.16 Κυτταροκίνες και υποδοχείς	53
1.17 Παγκρεατικά ζυμογόνα και ένζυμα	56
1.18 Συνδυασμός δεικτών του ορού	59
1.19 Συμπέρασμα	61
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	63
<i>Εισαγωγή</i>	
2.1 MCP-1	64
2.2 Παχυσαρκία	66
2.3 Ασθενείς	68
<i>Μέθοδοι</i>	
2.4 Επεξεργασία του DNA	70
2.5 Μέθοδος μέτρησης των κυτταροκινών του ορού	72
2.6 Στατιστική ανάλυση	73
<i>Αποτελέσματα</i>	
2.7 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών	74
2.8 Γονότυποι της MCP-1	77
2.9 Επίπεδα της MCP-1 στον ορό	79
2.10 Σύγκριση των συστημάτων APACHE-O και APACHE-II	81
2.11 Κλινικοί παράγοντες και ανεπάρκεια οργάνων	83
2.12 Επίπεδα των δεικτών φλεγμονής στον ορό	85
<i>Συζήτηση</i>	
2.13 Το G αλληλόμορφο της MCP-1 ως παράγοντας κινδύνου	87
2.14 Η παχυσαρκία αυξάνει την βαρύτητα της παγκρεατίτιδας	91
3. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	95
Περίληψη	96
Summary	98
4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	100
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Το πάγκρεας αναφέρθηκε για πρώτη φορά στα γραπτά του Ερίστρατου (310-250 π.Χ.) και βαπτίστηκε από τον Rufus της Εφέσου (100 μ.Χ.). Το όνομα πάγκρεας (παν-κρέας) χρησιμοποιήθηκε γιατί το όργανο αυτό δεν περιέχει καθόλου χόνδρο, ούτε οστό. Ο κύριος παγκρεατικός πόρος περιγράφηκε από τον Wirsung, το 1642. Η διόγκωση του παγκρεατικού πόρου, κατά την ένωσή του με τον κοινό χοληδόχο πόρο και η προβολή του στο δωδεκαδάκτυλο, περιγράφηκε από τον Vater, το 1720 (το φύμα του Vater). Ο Santorini περιέγραψε, το 1734, τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο, που φέρει το όνομά του (1).

Εικ. 1. Ανατομία των πόρων του φυσιολογικού παγκρέατος

1.1. Ανατομία

Τοπογραφία

Το πάγκρεας κείται οπισθίως του στομάχου, στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο της άνω κοιλίας. Το πάγκρεας εκτείνεται εγκάρσια και εγείρεται ελαφρώς καθώς ξεκινά από τη δωδεκαδακτυλική καμπή προς την σπληνική πύλη. Κείται εμπρός από την κάτω κοίλη φλέβα, την αορτή, την σπληνική φλέβα και το αριστερό επινεφρίδιο.

Εικ. 2. Οι ανατομικές σχέσεις του παγκρέατος όπως φαίνονται σε εγκάρσια τομή στο ύψος των άνω ισχιακών σπονδύλων.

Παγκρεατικά μέρη

Το πάγκρεας διαιρείται σε τέσσερα μέρη: α) τη κεφαλή και την αγκιστροειδή απόφυση, β) τον αυχένα, γ) το σώμα και δ) την ουρά. Η κεφαλή του παγκρέατος κείται μέσα στην δωδεκαδακτυλική καμπή. Η αγκιστροειδής απόφυση εκτείνεται προς την μέση γραμμή πίσω από την πυλαία φλέβα, την άνω μεσεντέρια φλέβα και την άνω

μεσεντέρια αρτηρία. Ο αυχένας του παγκρέατος εκτείνεται επίσης προς τη μέση γραμμή αλλά εμπρός από τα παραπάνω αγγεία. Το σώμα του παγκρέατος εκτείνεται πλάγια του αυχένος προς τον σπλήνα και η ουρά του παγκρέατος καταλήγει μέσα στην σπληνική πύλη.

Αιμάτωση και λεμφαδένες

Η κοιλιακή αρτηρία και η άνω μεσεντέριος αρτηρία παρέχουν αρτηριακή αιμάτωση στο πάγκρεας. Οι παραλλαγές είναι συχνές, αλλά ως επί το πλείστον, το σώμα και η ουρά του παγκρέατος αιματώνονται από κλάδους της σπληνικής αρτηρίας. Η κεφαλή και η αγκιστροειδής απόφυση λαμβάνουν αιμάτωση από τα αγγειακά τόξα που προέρχονται από τον ηπατικό/γαστροδωδεκαδακτυλικό κλάδο της κοιλιακής αρτηρίας και από τον πρώτο κλάδο της άνω μεσεντέριας αρτηρίας (σχήμα 1). Η φλεβική παροχέτευση του παγκρέατος συντελείται από την σπληνική, την άνω μεσεντέρια και την πυλαία φλέβα. Η λεμφική αποχέτευση του παγκρέατος συντελείται από πολλαπλές ομάδες λεμφαδένων. Η παγκρεατική κεφαλή και η αγκιστροειδής απόφυση παροχετεύουν στους υποπυλωρικούς, πυλαίους, μεσεντέριους, μεσοκολικούς και κοιλιακούς λεμφαδένες. Η παροχέτευση του σώματος και της ουράς του παγκρέατος συντελείται από τις κοιλιακές, μεσεντέριες και μεσοκολικές λεμφαδενικές ομάδες, καθώς και μέσω των λεμφαδένων της σπληνικής πύλης.

Εικ. 3. Αρτηριακή αιμάτωση και φλεβική παροχέτευση του παγκρέατος

Νεύρωση

Το πάγκρεας νευρώνεται από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η κύρια οδός του παγκρεατικού πόνου ξεκινά από αισθητικές ίνες που προέρχονται από το πάγκρεας. Οι ίνες αυτές περνούν μέσα από τα κοιλιακά γάγγλια και σχηματίζουν το μείζον και το έλασσον σπλαχνικό νεύρο. Αυτά καταλήγουν στα λεμφογάγγλια της θωρακικής αλυσίδας του συμπαθητικού συστήματος. Το πάγκρεας νευρώνεται τόσο από το συμπαθητικό, όσο και από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Το παρασυμπαθητικό σύστημα παρέχει προγαγγλιακές ίνες που προέρχονται από τους παρασυμπαθητικούς πυρήνες και οδεύουν μέσα από το οπίσθιο στέλεχος του παρασυμπαθητικού νεύρου προς το κοιλιακό πλέγμα. Μεταγαγγλιακές ίνες νευρώνουν τα παγκρεατικά νησίδια, τα παγκρεατικά λόβια, τους παγκρεατικούς πόρους και τα αγγεία. Γενικά, η πορεία των νεύρων του παγκρέατος είναι ίδια με των αγγείων που το αιματώνουν.

Παγκρεατικοί πόροι

Ο μείζων παγκρεατικός πόρος (πόρος του Wirsung) ξεκινά από την ουρά του παγκρέατος και καταλήγει στο φύμα του Vater και το δωδεκαδάκτυλο. Διασχίζει την σπονδυλική στήλη στο ύψος μεταξύ δωδέκατου θωρακικού και δεύτερου ισχιακού σπονδύλου. Στους ενήλικες, ο πόρος του Wirsung στο ύψος της κεφαλής του παγκρέατος έχει διάμετρο 3-5 χιλιοστά. Σταδιακά, ο μείζων παγκρεατικός πόρος λεπταίνει και καταλήγει με διάμετρο 1-2,5 χιλιοστά στην ουρά του παγκρέατος. Με την πάροδο των χρόνων η διάμετρος του πόρου μπορεί να αυξηθεί. Ο επικουρικός πόρος του Santorini είναι μικρότερος από τον μείζονα παγκρεατικό πόρο. Ξεκινά από τον μείζονα παγκρεατικό πόρο στο ύψος του αυχένα του παγκρέατος και καταλήγει στο έλασσον φύμα. Το έλασσον φύμα κείται περίπου 2 εκατοστά κεφαλικά του μείζονος φύματος του Vater (1).

1.2. Εμβρυολογία και ιστολογία

Οργανογένεση

Κατά την τέταρτη εβδομάδα της κύησης, δύο ενδοδερμικές πτυχές αναπτύσσονται στο δωδεκαδάκτυλο. Η πρώτη ονομάζεται ηπατικό εκκόλπωμα και προορίζεται να σχηματίσει το ήπαρ, την χοληδόχο κύστη και τα χοληφόρα. Η δεύτερη ονομάζεται ραχιαία παγκρεατική απόφυση και προορίζεται να σχηματίσει το σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Την 32^η ημέρα της κύησης, η κοιλιακή απόφυση αναδύεται από το ηπατικό εκκόλπωμα, η οποία τελικά σχηματίζει την αγκιστροειδή απόφυση και το κατώτερο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος. Η ραχιαία παγκρεατική απόφυση εκτείνεται εγκάρσια και καταλήγει μπροστά από τα πυλαία και μεσεντέρια αγγεία. Με την πάροδο του χρόνου κύησης, καθώς το δωδεκαδάκτυλο περιστρέφεται για να σχηματίσει την δωδεκαδακτυλική καμπή, το κοιλιακό πάγκρεας και ο εγγύς χοληδόχος πόρος στρέφονται κατά την φορά των δεικτών του ρολογιού, γύρω και πίσω από το δωδεκαδάκτυλο, και τελικά καταλήγουν κάτω από το ραχιαίο πάγκρεας και πίσω από τα πυλαία και μεσεντέρια αγγεία (εικόνα 4). Την 37^η ημέρα της κύησης, οι δυο παγκρεατικές αποφύσεις συγχωνεύονται και στο 90% των περιπτώσεων, οι δυο παγκρεατικοί πόροι συνενώνονται επίσης.

Εικ. 4. Οργανογένεση του παγκρέατος.

Ιστολογία

Το πάγκρεας είναι ένας αδένας με ενδοκρινή μοίρα, η οποία περιέχει τα νησίδια του Langerhans, καθώς και με εξωκρινή μοίρα, που αποτελείται από τα παγκρεατικά λόβια και τους παγκρεατικούς πόρους. Κάθε λόβιο αποτελείται από σφαιρικές αθροίσεις εκκριτικών εξωκρινών κυττάρων, τις αδενοκυψέλες. Κάθε αδενοκυψέλη έχει έναν ιδιαίτερο ενδοκυψελιδικό χώρο, ο οποίος παροχετεύει το έκκριμα σε προοδευτικά μεγαλύτερους πόρους. Τα περισσότερα από τα κύτταρα του παγκρέατος αποτελούν μέρος των λοβίων. Τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων αναλογούν μόλις στο 5% της παγκρεατικής μάζας. Ιστολογικά, τα κύτταρα των παγκρεατικών λοβίων είναι πυραμιδικά με ιδιαίτερα ανεπτυγμένο ενδοπλασματικό δίκτυο και πληθώρα ηωσινοφιλικών ζυμογόνων κοκκίων. Τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων είναι υψηλά κυλινδρικά κύτταρα και περιέχουν κοκκία βλέννης. Με την πρόοδο από τους μεγάλους παγκρεατικούς πόρους προς τους μικρότερους πόρους των λοβίων, τα κύτταρα γίνονται πιο επίπεδα και αποκτούν κυβοειδή μορφή, χωρίς να περιέχουν κοκκία βλέννης.

Εικ. 5. Ιστολογική εικόνα των παγκρεατικών λοβίων: τα πυραμιδικά εξωκρινή κύτταρα των λοβίων έχουν κοιλιακό προσανατολισμό.

Κυτταρική διαφοροποίηση

Τα κύτταρα που σχηματίζουν τις παγκρεατικές αποφύσεις κατά την κύηση είναι ομοιογενή και δεν ξεχωρίζουν από τα υπόλοιπα ενδοδερμικά κύτταρα του αρχέγονου εντέρου. Αυτά τα κύτταρα, διαφοροποιούνται σταδιακά σε πρόδρομα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας και των νησιδίων του παγκρέατος και εν συνεχεία, σε κύτταρα των

παγκρεατικών λοβίων και των παγκρεατικών πόρων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων μπορούν περαιτέρω να εξελιχθούν σε κύτταρα των λοβίων ή/και σε κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος (1).

1.3. Φυσιολογία του παγκρέατος

Το ανθρώπινο πάγκρεας εκκρίνει καθημερινά περί τα 2,5 λίτρα καθαρού, άχρωμου παγκρεατικού χυμού. Ο παγκρεατικός χυμός είναι πλούσιος σε διττανθρακικά και περιέχει 6 με 20 γραμμάρια πρωτεΐνης. Παίζει καθοριστικό ρόλο στην αλκαλοποίηση του γαστρικού χυλού στον δωδεκαδάκτυλο και στην πέψη της τροφής.

Πρωτεϊνική έκκριση

Το εξωκρινές πάγκρεας συνθέτει πρωτεΐνη με τον πιο αυξημένο ρυθμό σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο όργανο του ανθρώπινου σώματος, με εξαίρεση τον μαστό κατά την διάρκεια του θηλασμού. Τα πεπτικά ένζυμα αποτελούν πάνω από το 90% της πρωτεϊνικής έκκρισης. Η πλειονότητα των πεπτικών ενζύμων συντίθεται από τα κύτταρα των παγκρεατικών λοβίων με τη μορφή απενεργοποιημένων προενζύμων, που ονομάζονται ζυμογόνα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα ζυμογόνα ενεργοποιούνται από την εντεροκινάση και την τρυψίνη μόνο εφ' όσον φθάσουν το δωδεκαδάκτυλο. Μόνο λίγα από τα παγκρεατικά πεπτικά ένζυμα συντίθενται και εκκρίνονται στην ενεργή μορφή τους, χωρίς να χρειάζονται περαιτέρω ενεργοποίηση (π.χ. αμυλάση, λιπάση, ριβονουκλεάση). Τα κύτταρα των παγκρεατικών λοβίων παράγουν επίσης πρωτεΐνες που δεν προορίζονται για έκκριση, αλλά για ενδοκυττάρια χρήση. Παραδείγματα αποτελούν οι δομικές κυτταρικές πρωτεΐνες και οι υδρολάσες των λυσοσωμάτων.

Οι νεοσχηματιζόμενες πρωτεΐνες συντίθενται μέσα στο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο. Εν συνεχεία, μεταφέρονται στο σύστημα του Golgi, όπου γλυκοζυλιώνονται. Οι πρωτεΐνες που προορίζονται για έκκριση, συμπυκνώνονται μέσα στα κενοτόπια, εξελίσσονται σε ζυμογόνα κοκκία και μεταναστεύουν προς την κυτταρική επιφάνεια εγγύτερα του αυλού. Τα περιεχόμενα των ζυμογόνων κοκκίων απελευθερώνονται στον αυλό των παγκρεατικών λοβίων μέσω μεμβρανικής συγχώνευσης. Οι λοιπές πρωτεΐνες, που δεν προορίζονται για έκκριση, συγκεντρώνονται ξεχωριστά από το μονοπάτι έκκρισης και κατόπιν μεταναστεύουν στην κατάλληλη ενδοκυτταρική περιοχή.

Η πρωτεϊνική έκκριση των κυττάρων των παγκρεατικών λοβίων είναι μία ρυθμιζόμενη διαδικασία. Σε κατάσταση ηρεμίας, η έκκριση περιορίζεται σε έναν χαμηλό

ή βασικό ρυθμό. Ο ρυθμός αυτός αυξάνεται σημαντικά κατόπιν παγκρεατικού ερεθισμού. Ο παγκρεατικός ερεθισμός μπορεί να προκληθεί μέσω ορμονικών όσο και νευρικών οδών. Τα κύτταρα των παγκρεατικών λοβίων φέρουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για την ακετυλοχολίνη, χολεκυστοκινίνη, την σεκρετίνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide, VIP). Η ενεργοποίηση της παγκρεατικής έκκρισης από την ακετυλοχολίνη και την χολεκυστοκινίνη, γίνεται μέσω της οδού της φωσφολιπάσης C. Η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C οδηγεί σε παραγωγή τριφωσφορικής ινοσιτόλης και διακυλογλυκερόλης και σε αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Αντίθετα, η σεκρετίνη και το VIP ενεργοποιούν την οδό της αδενυλικής κυκλάσης. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε αύξηση των κυτταρικών επιπέδων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A. Και οι δύο παραπάνω οδοί οδηγούν εν τέλει σε αύξηση της πρωτεϊνικής έκκρισης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως τα κύτταρα των παγκρεατικών λοβίων του ανθρώπου δεν διαθέτουν υποδοχείς για την χολεκυστοκινίνη. Αντ' αυτού, η ενεργοποίηση τους προκαλείται από ενδοπαγκρεατικά νεύρα τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους αυτούς τους υποδοχείς.

Έκκριση ηλεκτρολυτών

Τα κύτταρα των παγκρεατικών λοβίων εκκρίνουν μικρή μόνο ποσότητα παγκρεατικού χυμού. Ο κύριος όγκος του παγκρεατικού χυμού και ηλεκτρολυτών παράγεται από τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων. Η διάχυση του διοξειδίου του άνθρακα της κυκλοφορίας προς τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων αποτελεί το πρώτο βήμα της ηλεκτρολυτικής έκκρισης. Το διοξείδιο του άνθρακα υδrolύεται από την καρβονική ανυδράση σε καρβονικό οξύ. Κατόπιν, το καρβονικό οξύ διασπάται σε πρωτόνια και διττανθρακικά ιόντα. Τα πρωτόνια διαχέονται εκτός των κυττάρων των παγκρεατικών πόρων, ενώ τα διττανθρακικά παραμένουν ενδοκυτταρίως. Η σεκρετίνη ενεργοποιεί, μέσω της cAMP, την έκκριση χλωρίου από τα κανάλια του διαμεμβρανικού ρυθμιστή της κυστικής ίνωσης (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). Έπειτα, μέσω μιας μεμβρανικής αντλίας χλωρίου-διττανθρακικών, το χλώριο επανακτάται ανταλλασσόμενο με διττανθρακικά (εικόνα 6). Το τελικό αποτέλεσμα των παραπάνω ανταλλαγών είναι η έκκριση στον παγκρεατικό πόρο χυμού πλούσιου σε

διττανθρακικά και η εξαγωγή πρωτονίων στην κυκλοφορία. Όταν απουσιάζει η σεκρετίνη, ο παγκρεατικός χυμός έχει παρόμοια σύσταση με το πλάσμα καθώς περιλαμβάνει κυρίως εκκρίσεις από τα παγκρεατικά λόβια και λιγότερο από τους παγκρεατικούς πόρους. Αντίθετα, η παρουσία σεκρετίνης οδηγεί στην παραγωγή παγκρεατικού υγρού πλούσιου σε διττανθρακικά και φτωχού σε χλώριο.

Εικ. 6. Έκκριση παγκρεατικού χυμού πλούσιου σε διττανθρακικά από τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων.

Συνδυαστική φυσιολογία

Κατά την φάση ηρεμίας της γαστρεντερικής λειτουργίας, η παγκρεατική έκκριση μπορεί να είναι τόσο χαμηλή, όσο το 2% κατά τη μέγιστη έκκριση. Η παγκρεατική απάντηση σε ένα γεύμα, αποτελεί μια διαδικασία 3 φάσεων: την κεφαλική φάση, την γαστρική φάση και την εντερική φάση. Η **κεφαλική φάση** ευθύνεται για το 10% με 15% της συνολικής παγκρεατικής έκκρισης και αποτελεί απάντηση στην θέα, μυρωδιά ή γεύση της τροφής. Πιστεύεται, ότι η κεφαλική φάση συντελείται αποκλειστικά μέσω της ακετυλοχολίνης. Η ακετυλοχολίνη ενεργοποιεί άμεσα την έκκριση γαστρικών οξέων και παγκρεατικών ενζύμων. Τα γαστρικά οξέα οδηγούν σε πτώση του pH στο

δωδεκαδάκτυλο και ενεργοποιούν περαιτέρω την παγκρεατική έκκριση και την έκκριση σεκρετίνης.

Η **γαστρική φάση** ευθύνεται για άλλο ένα 10% με 15% της συνολικής παγκρεατικής έκκρισης και αποτελεί απάντηση στην γαστρική διάταση από την παρουσία τροφής. Η διάταση του στομάχου προκαλεί έκκριση γαστρίνης και ερεθίζει τις προσαγωγές ίνες του παρασυμπαθητικού νεύρου. Η γαστρίνη προσκολλάται στους υποδοχείς της γαστρίνης τους οποίους και ενεργοποιεί. Όμως, αποτελεί ασθενές ερέθισμα για παγκρεατική έκκριση. Η παγκρεατική έκκριση επάγεται περαιτέρω από τον ερεθισμό του παρασυμπαθητικού νεύρου.

Η **εντερική φάση** της παγκρεατικής έκκρισης αποτελεί την απάντηση του εγγύς λεπτού εντέρου στην παρουσία τροφής και γαστρικών εκκρίσεων. Η πτώση του pH και η παρουσία χολής στο δωδεκαδάκτυλο προκαλεί έκκριση σεκρετίνης. Επιπλέον, η παρουσία λιπών και πρωτεϊνών, καθώς και των προϊόντων καταβολισμού τους, ενεργοποιεί την απελευθέρωση χολοκυστοκινίνης, η οποία με την σειρά της επάγει την παγκρεατική έκκριση. Η εντερική φάση ευθύνεται για την συνολική παγκρεατική έκκρισης σε ποσοστό 70% με 75%.

Αλληλοεξαρτώμενη ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης

Οι πρωτεΐνες του αυλού, που ονομάζονται εκκριτικοί «παράγοντες απελευθέρωσης» (releasing factors), επάγουν επίσης την έκκριση χολοκυστοκινίνης και σεκρετίνης. Οι εκκριτικοί παράγοντες απελευθέρωσης της χολοκυστοκινίνης έχουν περιγραφεί αναλυτικά. Δυο τύποι τους είναι γνωστοί, εκ των οποίων ο ένας συντίθεται από κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και ο δεύτερος από κύτταρα του παγκρέατος. Και οι δύο τύποι εκκριτικών παραγόντων απελευθέρωσης της χολοκυστοκινίνης καταβολίζονται από την τρυψίνη. Γεύματα πλούσια σε πρωτεΐνη μπλοκάρουν την δράση της τρυψίνης. Συνεπώς, οι εκκριτικοί παράγοντες δεν καταβολίζονται, επάγουν την έκκριση της χολοκυστοκινίνης, η οποία με την σειρά της επάγει την παγκρεατική έκκριση. Αντίθετα, κατά την απουσία τροφής από το δωδεκαδάκτυλο, η τρυψίνη παραμένει στην ενεργή της μορφή και κατά συνέπεια αποδομεί τους εκκριτικούς

παράγοντες της χολοκυστοκινίνης, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη έκκριση χολοκυστοκινίνης και παγκρεατικού χυμού. Ο φυσιολογικός ρόλος των εκκριτικών παραγόντων απελευθέρωσης έχει μελετηθεί σχεδόν αποκλειστικά σε μοντέλα ζώων. Όμως, μέχρι σήμερα, δεν έχει αποδειχθεί ότι η αλληλοεξαρτώμενη ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης ισχύει στους ανθρώπους (1-2).

Οξεία Παγκρεατίτιδα

1.4. Ορισμός

Η οξεία παγκρεατίτιδα (ΟΠ) αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο, που ορίζεται ως επεισόδια κοιλιακού άλγους, τα οποία συνοδεύονται από αύξηση των επιπέδων των παγκρεατικών ενζύμων στον ορό. Ο Reginald Fitz δημοσίευσε την πρώτη συστηματική μελέτη πάνω στην ΟΠ το 1889. Σε αυτήν την μελέτη ορόσημο, παρουσιάστηκαν τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα από 53 ασθενείς. Η ΟΠ αποτελεί μια συχνή φλεγμονώδη νόσο, η οποία προσβάλλει ετησίως 1 με 5 ανά 100.000 άτομα.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Η ΟΠ, παθολογοανατομικά, ταξινομείται σε διάμεση και νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Στην διάμεση (interstitial) ΟΠ, το πάγκρεας είναι οίδηματώδες, αλλά διατηρεί την μακροσκοπική αρχιτεκτονική του. Επίσης, παρατηρείται παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων στο παγκρεατικό παρέγχυμα και οίδημα του διάμεσου ιστού.

Εικ. 7. Ιστολογική εικόνα διάμεσης παγκρεατίτιδας

Κατά την νεκρωτική (necrotizing) ΟΠ, η νέκρωση και αιμορραγία του παγκρεατικού παρεγχύματος είναι εμφανής μακροσκοπικά. Επίσης, παρατηρείται νέκρωση του περιπαγκρεατικού λίπους. Εστίες νεκρού λιπώδους ιστού μπορούν να

βρεθούν γύρω από το πάγκρεας, αλλά και σε άλλα μέρη της ενδοκοιλιακής κοιλότητας (3).

Εικ. 8. Ιστολογική εικόνα νεκρωτικής παγκρεατίτιδας

Εικ. 9. Μακροσκοπικό παρασκεύασμα παγκρέατος με νεκρωτική παγκρεατίτιδα

1.5. Παθοφυσιολογία της ΟΠ

Η παθοφυσιολογία της ΟΠ είναι ιδιαίτερα περίπλοκη. Η ενεργοποίηση του τρυψινογόνου μέσα στο παρέγχυμα του παγκρέατος αποτελεί το εναρκτήριο γεγονός. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση και των λοιπών παγκρεατικών ενζύμων, σε παγκρεατική αυτοπεψία και στην έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Το τρυψινογόνο μετατρέπεται σε τρυψίνη με την απόσχιση μιας μικρής πεπτιδικής αλυσίδας, που ονομάζεται πεπτίδιο ενεργοποίησης του τρυψινογόνου (TAP). Αυτή η απόσχιση επιτελείται, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στον αυλό του εντέρου με τη δράση της εντεροκινάσης ή ενός δευτέρου μορίου τρυψίνης.

Η τρυψίνη είναι μια πρωτεάση της σερίνης, η οποία ασκεί τη δράση της στα αμινοξέα, αργινίνη και σερίνη. Μελέτες πάνω στην **κληρονομική παγκρεατίτιδα** (ΚΠ) έχουν αναδείξει το ρόλο της τρυψίνης στην ΟΠ. Η ΚΠ αποτελεί μία σπάνια αυτοσωματικά επικρατούσα νόσο που προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια ΟΠ, τα οποία συνήθως οδηγούν σε χρόνια παγκρεατίτιδα (ΧΠ). Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών έχει, είτε την R122H (ιστιδίνη αντί αργινίνης στην θέση 122) μετάλλαξη ή την N29I (ισολευκίνη αντί ασπαραγίνης στην θέση 29) μετάλλαξη στο γονίδιο του κατιονικού τρυψινογόνου (PRSS1) (4). Η R122H μετάλλαξη μπλοκάρει τον μηχανισμό αυτοκαταστροφής του μορίου της τρυψίνης, ο οποίος φυσιολογικά ρυθμίζεται από το ασβέστιο. Έτσι, στους ασθενείς με ΚΠ, όταν η τρυψίνη ενεργοποιηθεί μέσα στο παγκρεατικό παρέγχυμα, δεν μπορεί να ανασταλεί από τους αμυντικούς μηχανισμούς του παγκρέατος και οδηγεί σε παγκρεατική αυτοπεψία και παγκρεατίτιδα. Υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο παγκρεατικό παρέγχυμα, προστατεύουν την αυτόλυση της ενεργοποιημένης τρυψίνης και οδηγούν σε ΟΠ με τον ίδιο μηχανισμό (5).

Το πάγκρεας διαθέτει μία πλειάδα **προστατευτικών μηχανισμών** για την πρόληψη ΟΠ, που περιλαμβάνουν την σύνθεση της τρυψίνης ως απενεργοποιημένου ζυμογόνου (τρυψινογόνου), τη διαμερισματοποίηση των ζυμογόνων, την σύνθεση ειδικών αναστολέων της τρυψίνης (π.χ. ο αναστολέας της παγκρεατικής έκκρισης της τρυψίνης, SPINK1), την αυτοπεψία της τρυψίνης στη θέση R122 και τον ενδοκυτταρικό έλεγχο του

ασβεστίου. Κατά την ΟΠ, ένας ή περισσότεροι από τους παραπάνω μηχανισμούς δυσλειτουργεί, τα πεπτικά ένζυμα ενεργοποιούνται ενδοπαγκρεατικά και οδηγούν στην αυτοπεψία του παγκρέατος.

Η ενεργοποίηση των ζυμογόνων και η αυτοπεψία του παγκρέατος οδηγούν με τη σειρά τους στην έναρξη μιας τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι μεσολαβητές της φλεγμονής απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και οδηγούν στην ενεργοποίηση και προσέλκυση λευκοκυττάρων και στην έκκριση κυτταροκινών (3, 6).

Εικ. 10. Μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα κατά την έναρξη της ΟΠ

1.6. Αίτια της ΟΠ

Τα αίτια της ΟΠ φαίνονται στον πίνακα 1:

Πίνακας 1: Αίτια της ΟΠ

Χολόλιθοι
Κατανάλωση αλκοόλ
Φάρμακα
Ιατρογενή
Υπερτριγλυκεριδαμία
Υπερασβεστιαμία
Τραύμα
Δισχιδές πάγκρεας
Ισχαιμία
Ιογενείς λοιμώξεις
Μετεγχειρητικά
Δηλητήριο σκορπιού
Ιδιοπαθής

Στο 70% με 80% των ασθενών, η ΟΠ οφείλεται, είτε σε λίθους του χοληφόρου συστήματος, είτε σε κατανάλωση αλκοόλ. Στο 10% με 15%, η αιτιολογία της ΟΠ δεν μπορεί να εντοπιστεί και τότε ονομάζεται ιδιοπαθής ΟΠ. Στο υπόλοιπο 10% με 15% των ασθενών, η ΟΠ μπορεί να οφείλεται σε πολλές διαφορετικές αιτιολογίες. Παρακάτω θα αναλυθούν οι 5 πιο συχνές αιτιολογίες της ΟΠ:

α) Λίθοι του χοληφόρου συστήματος

ΟΠ αναπτύσσεται σε ένα μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με χολολίθους. Σε μια μελέτη ασθενών με χολολίθους, η συχνότητα ανάπτυξης ΟΠ ήταν 0,17% ετησίως (7). Η παρουσία χολολίθων αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΟΠ κατά 12 με 35 φορές (8). Μικροί χολόλιθοι (<5mm σε διάμετρο) είναι οι πιο επικίνδυνοι για την ανάπτυξη ΟΠ. Η παρουσία ενός μακρού, κοινού καναλιού μεταξύ του κοινού χοληδόχου και του παγκρεατικού πόρου, προδιαθέτει επίσης στην ανάπτυξη ΟΠ, πιθανότατα λόγω παλινδρόμησης χολής στον παγκρεατικό πόρο (9).

Το μεγαλύτερο ποσοστό ΟΠ λόγω χολολίθων οφείλεται πιθανότατα σε απόφραξη του φύματος του Vater από τον χολόλιθο. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η απόφραξη αυτή είναι παροδική και ο χολόλιθος περνά αυτόματα στον αυλό του λεπτού εντέρου την ίδια μέρα με την έναρξη της ΟΠ.

β) Κατανάλωση αλκοόλ

Στις περισσότερες των περιπτώσεων, ασθενείς με ένα περιστατικό ΟΠ λόγω κατανάλωσης αλκοόλ, εμφανίζουν ήδη σημεία χρόνιας παγκρεατικής βλάβης. Η συχνότητα ανάπτυξης παγκρεατίτιδας είναι εντυπωσιακά χαμηλή σε αλκοολικούς ασθενείς. Παρότι κίρρωση του ήπατος εμφανίζεται στο 15% των αλκοολικών ασθενών, παγκρεατίτιδα αναπτύσσεται μόνο στο 5% αυτών. Ο μηχανισμός με τον οποίο το αλκοόλ προκαλεί ΟΠ δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μία θεωρία υποστηρίζει ότι το αλκοόλ προκαλεί παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες είναι τοξικές για το παγκρεατικό παρέγχυμα. Μια άλλη θεωρία υποστηρίζει πως το αλκοόλ οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση των παγκρεατικών κυττάρων (3).

γ) Φάρμακα

Η κατανάλωση συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτιολογία της ΟΠ. Τα φάρμακα που σχετίζονται με ΟΠ μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το πόσο καθαρά σχετίζονται με την ανάπτυξη ΟΠ: α) σαφής αιτιολογική σχέση, β) πιθανή αιτιολογική σχέση και γ) αμφισβητούμενη αιτιολογική σχέση (πίνακας 2). Οι μηχανισμοί με τους οποίους καθένα από τα παρακάτω φάρμακα προκαλεί ΟΠ δεν είναι γνωστοί.

Σαφής Αιτιολογική Σχέση	Πιθανή Αιτιολογική Σχέση	Αμφισβητούμενη Αιτιολογική Σχέση
- L-ασπαραγινάση	- αναστολείς πρωτεάσης	- καρβαμαζεπίνη
- αζαθειοπρίνη	- ακεταμινοφένη	- κορτικοστεροειδή
- διδανοσίνη	- 5-αμινοσαλυκυλικό οξύ	- σιμετιδίνη
- οιστρογόνα	- εργοταμίνη	- φουραντοΐνη
- αναστολέας του ACE	- ισονιαζίδη	- μετρονιδαζόλη
- 6-μερκαπτοπουρίνη	- προκαϊναμίδη	- μινοκυκλίνη
- πενταμιδίνη	- ριφαμπικίνη	- πυροξικάμη
- σουλφασαλαζίνη	- θειαζίδες	- ρανιτιδίνη
- βαλπροϊκό οξύ		- τετρακυκλίνη
ACE- μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης		

δ) Ιατρογενή αίτια

Η ανάπτυξη ΟΠ αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της ενδοσκοπικής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP). Μελέτες με προοπτική έχουν προτείνει ότι η συχνότητα ανάπτυξης ΟΠ μετά από ERCP είναι περίπου 5% (10).

ε) Υπερτριγλυκεριδαιμία

Επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό >1000 mg/dL θεωρούνται ως πιθανή αιτιολογία ανάπτυξης ΟΠ. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι προτιμότερο να μετρώνται νωρίς κατά την πορεία της νόσου, με το πρώτο δείγμα αίματος που λαμβάνεται από τον ασθενή με ΟΠ. Ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η υπερτριγλυκεριδαιμία προκαλεί ΟΠ υποστηρίζει ότι τα προϊόντα του καταβολισμού των τριγλυκεριδίων προσβάλλουν το ενδοθήλιο των μικρών αιμοφόρων αγγείων του παγκρέατος, προκαλούν θρόμβωση και προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα (3).

1.7. Κλινική παρουσίαση της ΟΠ

Η διάγνωση της ΟΠ βασίζεται στην παρουσία σοβαρού κοιλιακού άλγους με ταυτόχρονη παρουσία αυξημένων επιπέδων των βιοχημικών δεικτών παγκρεατικής προσβολής.

Συμπτώματα

Κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος αποτελούν τα κυρίαρχα συμπτώματα της ΟΠ. Το κοιλιακό άλγος αποτελεί το πιο συχνό σύμπτωμα της ΟΠ και παρατηρείται στο 95% των ασθενών. Τυπικά, το κοιλιακό άλγος εντοπίζεται στο επιγάστριο και περιομφαλικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο πόνος είναι βαθύς, διάχυτος, και αντανακλά οπισθίως, προς την σπονδυλική στήλη. Η έναρξη του πόνου είναι συνήθως απότομη και σταδιακά αυξάνεται σε ένταση. Ο πόνος είναι συνήθως συνεχής, αλλά μπορεί να ελαττωθεί όταν ο ασθενής ξαπλώσει σε πλάγια θέση με τα γόνατα του διπλωμένα στο στήθος. Ναυτία και έμετος παρατηρούνται στο 85% των ασθενών. Αντίθετα με τους ασθενείς με πεπτικό έλκος, ο έμετος δεν ανακουφίζει το κοιλιακό άλγος της ΟΠ.

Φυσικά ευρήματα

Χαμηλός πυρετός παρατηρείται στο 60% των ασθενών με ΟΠ. Υψηλός πυρετός σχετίζεται με ανάπτυξη χολαγγειίτιδας ή παγκρεατικής νέκρωσης. Ταχυκαρδία και υπόταση παρατηρούνται στο 40% των ασθενών με ΟΠ, λόγω ελάττωσης του ενδοαγγειακού όγκου. Οι αναπνευστικοί ήχοι μπορεί να παρουσιαστούν ελαττωμένοι στα κατώτερα πνευμονικά πεδία, λόγω του κοιλιακού άλγους. Ήπιος ίκτερος παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΟΠ λόγω χολολίθων. Οι εντερικοί ήχοι είναι συνήθως ελαττωμένοι, λόγω εντερικής παράλυσης. Κοιλιακή ευαισθησία παρουσιάζεται συχνά κατά την ψηλάφηση και μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού. Σπάνια, και σε περιπτώσεις βαριάς ΟΠ, παρατηρούνται εκχυμώσεις στους λαγόνιους βόθρους (σημείο Grey Turner) ή περιομφαλικά (σημείο Cullen), λόγω οπισθοπεριτοναϊκής αιμορραγίας (1, 3).

1.8. Διάγνωση

Εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας

Αυξημένα επίπεδα αιματοκρίτη, ουρίας και κρεατινίνης παρατηρούνται σε ασθενείς με ΟΠ που παρουσιάζουν ελαττωμένο ενδοαγγειακό όγκο. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως αυξημένος, με αυξημένο ποσοστό πολυμορφοπύρηνων. Η γλυκόζη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης και αυξημένης έκκρισης γλυκαγόνου και κατεχολαμινών στην κυκλοφορία. Οι ηλεκτρολύτες είναι συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα. Όμως, μετά από έμετο μπορεί να αναπτυχθεί υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση. Μερικοί ασθενείς με ΟΠ παρουσιάζουν υπασβεστιαμία, καθώς και υπερτριγλυκεριδαιμία.

Αμυλάση

Η αμυλάση του ορού αποτελεί τον πλέον καθιερωμένο βιοχημικό δείκτη για την διάγνωση της ΟΠ. Οι μετρήσεις των επιπέδων της αμυλάσης στον ορό είναι αξιόπιστες, διότι δεν υπάρχουν αναστολές της δράσης της στην κυκλοφορία. Αρκετοί ιστοί παράγουν αμυλάση, με το 40% των επιπέδων της στον ορό να προέρχονται από το πάγκρεας και το υπόλοιπο 60% από τους σιελογόνους αδένες. Η αμυλάση του ορού έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες.

Έως και 10% των ασθενών με ΟΠ εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα αμυλάσης. Τυπικά, τα επίπεδα της αμυλάσης αυξάνονται 2 με 12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, σταδιακά ελαττώνονται και επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια μέσα σε 3 με 6 μέρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο βαθμός της υπεραμυλασαιμίας δεν αντανakλά την βαρύτητα της ΟΠ.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου προσδιορισμού της αμυλάσης στην διάγνωση της ΟΠ κυμαίνονται πάνω από 90%. Υπεραμυλασαιμία παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα, διάτρηση εντέρου και εντερική απόφραξη. Οι νόσοι αυτές χαρακτηρίζονται επίσης από κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο. Μπορούν συνεπώς

εύκολα να εκληφθούν λανθασμένα ως ΟΠ. Μακροαμυλασαιμία παρατηρείται όταν το μόριο της αμυλάσης συνδέεται με μια άλλη πρωτεΐνη του ορού. Λόγω του μεγάλου μεγέθους του συμπλέγματος, η κάθαρση της αμυλάσης ελαττώνεται και τα επίπεδά της στον ορό αυξάνονται. Η υπεραμυλασαιμία είναι μία συχνή, καλοήθους κατάσταση που παρατηρείται στο 0,5% του γενικού πληθυσμού. Σε αντίθεση με την ΟΠ, τα επίπεδα της αμυλάσης στα ούρα είναι φυσιολογικά.

Λιπάση

Τα επίπεδα της λιπάσης αυξάνονται παράλληλα με τα επίπεδα της αμυλάσης κατά την έναρξη της ΟΠ. Τα επίπεδα της λιπάσης παραμένουν υψηλά για πολλές μέρες μετά την έναρξη της νόσου, ενώ τα επίπεδα της αμυλάσης επιστρέφουν γρηγορότερα στα φυσιολογικά όρια. Συνεπώς, η μέτρηση της λιπάσης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση της ΟΠ σε ασθενείς που εξετάζονται αρκετές ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Ταχείες και αξιόπιστες μέθοδοι είναι διαθέσιμες για την μέτρηση της λιπάσης του ορού. Οι μέθοδοι αυτές έχουν την ίδια ευαισθησία αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα από τις μεθόδους προσδιορισμού της αμυλάσης. Επίσης, τα επίπεδα της αμυλάσης είναι φυσιολογικά σε ασθενείς με μακροαμυλασαιμία και διαβητική κετοξέωση. Για όλους τους ανωτέρω λόγους, η λιπάση θεωρείται σήμερα η εξέταση εκλογής για την διάγνωση της ΟΠ (1, 3).

Απεικονιστικές μέθοδοι

Γενικά, η απλή ακτινογραφία θώρακος και κοιλίας δεν είναι χρήσιμες για την διάγνωση της ΟΠ. Παραμένουν όμως χρήσιμες για την αναγνώριση πλευριτικών συλλογών, παραλυτικού ειλεού και παγκρεατικών ασβεστώσεων. Η αξονική τομογραφία (CT) της κοιλίας και πυέλου έχει πλέον αντικαταστήσει την απλή ακτινογραφία ως η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για ασθενείς με ΟΠ.

Η **αξονική τομογραφία (CT)** είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΠ. Όταν συνδυάζεται με την έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού (contrast enhanced CT, CECT) μπορεί να αναδείξει το παγκρεατικό οίδημα στην ήπια ΟΠ, την παρουσία περιπαγκρεατικών συγκεντρώσεων υγρού και παγκρεατικής νέκρωσης. Η διενέργεια της CT νωρίς στην πορεία της νόσου είναι χρήσιμη όταν η διάγνωση της ΟΠ είναι υπό αμφισβήτηση. Η διενέργεια της CT μετά τις πρώτες 48 ώρες της νόσου είναι πιο χρήσιμη για την ανίχνευση παγκρεατικής νέκρωσης (ΠΝ), ενώ μετά την πρώτη εβδομάδα η χρησιμότητά της είναι μεγαλύτερη για την εντόπιση αναπτυσσόμενων ψευδοκύστεων.

Εικ. 12. Ανάδειξη ΟΠ με CT.

Η χρήση της **μαγνητικής τομογραφίας** (Magnetic Resonance, MR) δεν είναι ακόμη ευρέως διαδεδομένη για την διάγνωση της ΟΠ, όπως η χρήση της CT. Όταν χορηγείται ενδοφλέβιο γαδολίνιο, η MR μπορεί να ανιχνεύσει παγκρεατικές περιοχές με φτωχή αιμάτωση. Επιπλέον, η MR είναι πιο ακριβής από τη CT στην ανίχνευση στερεού υλικού μέσα στις παγκρεατικές συλλογές υγρών.

Εικ. 13. Ανάδειξη δισχιδούς παγκρέατος με MR

Η **ERCP** και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (endoscopic ultrasound, EUS) δεν έχουν ρόλο στην διάγνωση της ΟΠ. Η ERCP χρησιμοποιείται θεραπευτικά σε ασθενείς που πάσχουν ταυτόχρονα από ΟΠ και από απόφραξη των χοληφόρων ή χολαγγειίτιδα. Επίσης, είναι χρήσιμη στην διάγνωση υποτροπιάζουσας ΟΠ αγνώστου αιτιολογίας γιατί βοηθά στη διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας, στην ανάδειξη δισχιδούς παγκρέατος και στη διαπίστωση δυσλειτουργίας του σφιγκτήρα του Oddi.

Εικ. 14. ERCP παγκρεατογραφία σε ασθενή με δισχιδές πάγκρεας

Ο EUS είναι επίσης χρήσιμος στην διαφορική διάγνωση ΟΠ αγνώστου αιτιολογίας, γιατί βοηθά στην ανίχνευση μικρολιθίασης, χοληδοχολιθίασης, μικρών όγκων του φύματος του Vater και της κεφαλής του παγκρέατος, δισχιδούς παγκρέατος και χρόνιας παγκρεατίτιδας. Επίσης, μπορεί να κατευθύνει την ενδοσκοπική παροχέτευση ψευδοκύστεων.

Εικ. 15. Ανίχνευση χολόλιθου στον κοινό χοληδόχο πόρο με EUS.

Διαφορική διάγνωση της ΟΠ

Η διαφορική διάγνωση της ΟΠ συμπεριλαμβάνει άλλες νόσους που επίσης παρουσιάζονται με ανώτερο κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο. Τέτοιες νόσοι είναι η εντερική απόφραξη, η οξεία χολοκυστίτιδα, η οξεία χολαγγειίτιδα, η μεσεντερική ισχαιμία και η εντερική διάτρηση (1, 3).

1.9. Βαρύτητα της ΟΠ

Η κλινική πορεία της ΟΠ ποικίλλει σημαντικά. Στην πλειοψηφία των ασθενών, η νόσος είναι ήπια και αυτο-ελεγχόμενη, αλλά περίπου 20% των ασθενών προσβάλλονται βαριά και ακολουθούν μακρόχρονη νοσηλεία, με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα που κυμαίνεται μεταξύ 30% και 50% (11-14).

Η νόσος ξεκινά με την ενεργοποίηση των ζυμογόνων ενζύμων του παγκρέατος που προκαλούν παγκρεατική αυτόλυση και έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η φλεγμονώδης αντίδραση ξεκινά από την περιοχή του παγκρέατος που έχει προσβληθεί και, όταν εξαπλωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονή.

Οι **κυτταροκίνες** παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ΟΠ γιατί ενεργοποιούν την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Συνεπώς, η γνώση της αλυσιδωτής φλεγμονώδους αντίδρασης είναι απαραίτητη για την βαθύτερη κατανόηση της πορείας της ΟΠ. Πολλαπλές μελέτες παρέχουν πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά των μεσολαβητών της φλεγμονής, η συγκέντρωση των οποίων στο αίμα κορυφώνεται σε διαφορετικά χρονικά σημεία, είτε με την έναρξη της ΟΠ, είτε εντός 24 ωρών, είτε σε 48 ώρες. Τέτοιες μελέτες περιγράφουν πως, ορισμένοι από τους μεσολαβητές της φλεγμονής μπορούν να διαχωρίσουν τους ασθενείς με ΟΠ σε ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου για την ανάπτυξη βαριάς νόσου. Παρά ταύτα, δεν έχει ακόμη επιτευχθεί μέθοδος για την πρόγνωση της ΟΠ κατά την στιγμή της εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο. Η εξεύρεση αντικειμενικών δεικτών που θα μπορούν να προγνώσουν την βαρύτητα και την κλινική πορεία της νόσου συνεχίζει συνεπώς να αποτελεί μείζονα πρόκληση. Παρακάτω θα αναλύσουμε τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των σύγχρονων μεθόδων πρόγνωσης της ΟΠ, καθώς και τις μελλοντικές κατευθύνσεις.

Η βαρύτητα της ΟΠ εξαρτάται από το μέγεθος της επακόλουθης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Η συστηματική φλεγμονή αποτελεί συνήθως την αιτία

πρώιμου θανάτου από ΟΠ (μέσα στις πρώτες 2 εβδομάδες). Η ανάπτυξη παγκρεατικής νέκρωσης (ΠΝ) και η επακόλουθη βακτηριακή λοίμωξη, συνήθως οδηγεί στον όψιμο θάνατο από ΟΠ. Η ΠΝ προκαλείται από ελαττωμένη αιμάτωση του παγκρεατικού παρεγχύματος και όχι από την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Ο αυξημένος αιματοκρίτης κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο αποτελεί έναν ακριβή δείκτη για την πρόγνωση ανάπτυξης ΠΝ.

Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και παγκρεατική νέκρωση

Ογδόντα τις εκατό (80%) των ασθενών με ΟΠ βελτιώνονται σταδιακά μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και η νόσος διαρκεί μόνο για μερικές ημέρες. Είκοσι τις εκατό (20%) των ασθενών, αντιθέτως, αναπτύσσουν μία πιο βαριά κλινική πορεία με παρατεταμένη νοσοκομειακή περίθαλψη σε μονάδα εντατικής θεραπείας και συχνά πεθαίνουν. Περίπου 50% των θανάτων σε ασθενείς με βαριά ΟΠ (ΒΟΠ) συμβαίνουν μέσα στην πρώτη εβδομάδα της νόσου, λόγω εκτεταμένης συστηματικής φλεγμονής και της επακόλουθης ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (ΑΠΟ).

Οι πνεύμονες είναι το πρώτο όργανο που συνήθως προσβάλλεται κατά την ανάπτυξη ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων σε ασθενείς με ΒΟΠ. Ο μηχανισμός προσβολής των πνευμόνων ξεκινά από τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα, τα οποία εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία και φθάνουν στην μικροκυκλοφορία των πνευμόνων. Από εκεί μεταναστεύουν στο πνευμονικό μεσοθήλιο και προκαλούν αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και οίδημα του πνευμονικού ιστού. Ως εκ τούτου, οι πνεύμονες παρουσιάζουν συμφόρηση και οι κυψελίδες συνθλίβονται. Η διατασιμότητα των πνευμόνων ελαττώνεται και εν συνεχεία αναπτύσσεται αναπνευστική ανεπάρκεια.

Άλλα όργανα τα οποία συχνά προσβάλλονται από τη συστηματική φλεγμονή είναι οι νεφροί, το καρδιοαναπνευστικό σύστημα και το ήπαρ. Σε ασθενείς με συστηματική φλεγμονή, ενδοτοξίνες και βακτηρίδια συχνά εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία μέσα από το προσβεβλημένο εντερικό τοίχωμα. Η επακόλουθη

ενδοτοξιναιμία μεγεθύνει περαιτέρω την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και αυξάνει τον κίνδυνο για βακτηριακές λοιμώξεις.

Μία εκ των σημαντικότερων επιπλοκών της ΟΠ είναι η **παγκρεατική νέκρωση** (ΠΝ). Η ΠΝ προκαλείται από έμφραγμα του παγκρεατικού παρεγχύματος λόγω εκτεταμένης τοπικής φλεγμονής και ελαττωμένου ενδοαγγειακού όγκου. Ο ελαττωμένος ενδοαγγειακός όγκος συχνά αντανakλάται στον αυξημένο αρχικά αιματοκρίτη του ασθενούς. Η ΠΝ δεν έχει θνησιμότητα στα πρώτα στάδια της νόσου, αλλά προδιαθέτει για μετέπειτα βακτηριακή λοίμωξη. Βακτηριακή λοίμωξη αναπτύσσεται στο 40% με 70% των ασθενών με ΠΝ και αποτελεί την κύρια αιτία του όψιμου θανάτου από ΒΟΠ (6).

Εικ. 16. Ανάδειξη παγκρεατικής νέκρωσης με CT (Α) και MR (Β)

Άλλες σημαντικές επιπλοκές της ΟΠ περιλαμβάνουν οξείες περιπαγκρεατικές συγκεντρώσεις υγρών, ψευδοκύστεις, παγκρεατικά αποστήματα, παγκρεατικό ασκίτη και ψευδοανευρύσματα της σπληνικής αρτηρίας (3).

Εικ. 17. Πολλαπλές ψευδοκύστεις (Α) και ψευδοανεύρυσμα σπληνικής αρτηρίας (Β) σε ασθενή με ΟΠ

Ορισμός της βαρύτητας στην ΟΠ

Ένα από τα προβλήματα στις διάφορες μελέτες για την ΟΠ είναι η διαφορετική ταξινόμηση της ΒΟΠ. Αρχικά οι ταξινομήσεις στηρίζονταν στο μέγεθος της παγκρεατικής βλάβης, που όμως δεν μπορεί να εκτιμηθεί κατά τη διάγνωση. Το 1992 στο διεθνές συνέδριο της Ατλάντα, προτάθηκε η ταξινόμηση της ΟΠ σε ήπια (ΗΟΠ) και βαριά (ΒΟΠ), βασισμένη σε πρακτικές κλινικές παραμέτρους (15). Η ταξινόμηση της Ατλάντα αποτελεί μέχρι σήμερα την ταξινόμηση-εκλογής και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική έρευνα της ΟΠ.

Η **ταξινόμηση της Ατλάντα** ορίζει την ΒΟΠ βασισμένη στη δυσλειτουργία των οργάνων, όπως του καρδιαγγειακού συστήματος (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90 εκατοστά της στήλης υδραργύρου), του αναπνευστικού συστήματος (μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO₂) μικρότερη από 60), των νεφρών (κρεατινίνη μεγαλύτερη από 2 mg/dL μετά από ενυδάτωση) και αιμορραγίας του γαστρεντερικού συστήματος (μεγαλύτερη από 500 ml μέσα σε 24 ώρες). Επιπλέον, η ΒΟΠ ορίζεται με την χρήση των κριτηρίων του Ranson (≥ 3 βαθμοί) και των κριτηρίων APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (≥ 8 βαθμοί) (16, 17) καθώς και στην ανίχνευση ΠΝ κατά την αξονική τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού.

1.10. Γενετική της ΒΟΠ

Η βαρύτητα της ΟΠ εξαρτάται από το μέγεθος της φλεγμονώδους αντίδρασης, ειδικά στα πρώιμα στάδια της νόσου (18). Στο παρελθόν, θεωρείτο ότι η έκταση της παγκρεατικής προσβολής και το μέγεθος της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι άμεσα συνδεδεμένα. Στην κλινική πράξη όμως, ασθενείς με μικρής έκτασης προσβολή του παγκρέατος μπορούν να αναπτύξουν ΒΟΠ, ενώ σε άλλους ασθενείς, βαριά παγκρεατική προσβολή οδηγεί σε ήπια φλεγμονώδη αντίδραση. Επομένως, υπάρχουν πιθανότατα επιπλέον παράγοντες, οι οποίοι καθορίζουν την έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης στην ΟΠ. Το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με την ΒΟΠ έχει πρόσφατα επικεντρωθεί σε συνήθειες, αλλά και σπάνιους πολυμορφισμούς του γενετικού υλικού, σε μία προσπάθεια να διερευνηθεί, εάν συγκεκριμένες παραλλαγές στο DNA σχετίζονται με την βαρεία κλινική πορεία στην ΟΠ.

Τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GSTT-1)

Καθοριστικό ρόλο στην προδιάθεση για ΟΠ και στην βαρύτητα της φλεγμονώδους αντίδρασης φαίνεται να παίζει η ανταπόκριση του παγκρέατος στο οξειδωτικό στρες. Ένας από τους μηχανισμούς προστασίας από το οξειδωτικό στρες είναι η αύξηση της δραστηριότητας των αντι-οξειδωτικών ενζύμων. Οι τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTs, glutathione-S- transferases) είναι μία σημαντική οικογένεια αντι-οξειδωτικών ενζύμων με τέσσερις κατηγορίες: α , μ , π και θ . Γενετικοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την παραγωγή της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης περιλαμβάνουν την ομόζυγη διαγραφή του γονιδίου μ -1 (GSTM-1) και θ -1 (GSTT-1) (19). Ο λειτουργικός γονότυπος της GSTT-1 συμβολίζεται ως «GSTT-1*A», ενώ ο μη-λειτουργικός γονότυπος ως «GSTT-1 null».

Μία πρόσφατη ευρωπαϊκή μελέτη έδειξε πως ο GSTT-1*A γονότυπος είναι συχνότερα παρών σε ασθενείς με ΒΟΠ (96%), σε σχέση με ασθενείς με ΗΟΠ (78%) και σε σχέση με υγιή άτομα (76%) (20). Συνεπώς, ο GSTT-1 null γονότυπος δείχνει να «προστατεύει» από ΒΟΠ. Από την άλλη πλευρά, η φυσιολογική έκφραση της GST και

τα αυξημένα επίπεδα γλουταθειόνης φαίνεται ότι ενισχύουν τη φλεγμονώδη αντίδραση κατά την παγκρεατική προσβολή. Παρά ταύτα, μία ακόλουθη μελέτη σε ένα βόρειο-αμερικανικό πληθυσμό, δεν επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα (21). Η συχνότητα του λειτουργικού γονότυπου ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με ΒΟΠ (79%), ΗΟΠ (85%) και υγιών ατόμων (85%). Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μελετών δεν μπορούν εύκολα να εξηγηθούν από τον σχεδιασμό τους, τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών ή το σύστημα ταξινόμησης που επιλέχθηκε. Θα χρειασθούν, συνεπώς, επιπλέον μελέτες για να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος των πολυμορφισμών της GSTT -1 στην ΟΠ.

Πολυμορφισμοί σε κυτταροκίνες τροποποιούν τη βαρύτητα στην ΟΠ

Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση ρυθμίζεται από προ- και αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Πολλές κυτταροκίνες έχουν βρεθεί ότι ρυθμίζουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση στην ΟΠ, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη 10 (IL-10) (22).

Ο **TNF-α** αποτελεί την πρώτη κυτταροκίνη που εκκρίνεται κατά την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης (23). Η έκκριση του TNF-α στην συστηματική κυκλοφορία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με σηπτικό shock και θανατηφόρα έκβαση. Μία πρόσφατη μελέτη που εστίασε στον πολυμορφισμό -308 του γονιδίου του TNF-α έδειξε πως ο TNF-α A/G γονότυπος σχετίζεται με ΒΟΠ ($p=0.046$) (24). Μια επόμενη ερευνητική εργασία από την Κίνα έδειξε ότι ο TNF-α A/G -308 γονότυπος σχετίζεται με θάνατο από το σηπτικό shock, παρά με τη έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης αυτής καθαυτής (25-26).

Η **IL-1** και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1-receptor antagonist, **IL-1RA**) είναι μέλη του συμπλέγματος του γονιδίου της IL-1 και έχουν επίσης συσχετισθεί με την ανάπτυξη ΒΟΠ. Πολλαπλοί πολυμορφισμοί έχουν περιγραφεί για τα γονίδια του IL-1RA και της IL-1β. Σε μία μελέτη από την Αγγλία, η συχνότητα του αλληλομόρφου 1 του IL-1RN ήταν σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με ΟΠ σε σχέση με υγιή άτομα (72%

εναντίον 63%, $p=0.029$), σε ασθενείς με ΒΟΠ σε σχέση με υγιή άτομα (82% εναντίον 63%, $p=0.004$) και σε ασθενείς με ΒΟΠ σε σχέση με ΗΟΠ (82% εναντίον 67%, $p=0.046$) (27). Η γενετική ισορροπία μεταξύ της έκφρασης της IL-1 και του IL-1RA δείχνει να επηρεάζει τη βαρύτητα της ΟΠ σε αυτό τον πληθυσμό.

Η **IL-10** είναι μία αντι-φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή της κυτταρικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Έχουν περιγραφεί τρεις πολυμορφισμοί στον επαγωγέα του γονιδίου της IL-10 στις θέσεις -1082 (G/A), -819 (T/C) and -592 (A/C). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι παραπάνω πολυμορφισμοί δεν επηρεάζουν τη προδιάθεση ή τη βαρύτητα της ΟΠ (28). Όμως το -1082 G αλληλόμορφο δείχνει να προδιαθέτει ασθενείς με ΒΟΠ σε σηπτική καταπληξία (septic shock).

Οι **πρωτεΐνες της θερμικής καταπληξίας** (heat shock proteins, HSP) παράγονται σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες (oxidative stress) και έχουν καθοριστικό ρόλο στην κυτταρική προστασία από αποπτωτικό θάνατο (29). Η πρωτεΐνη HSP70 προστατεύει από ΒΟΠ σε πειραματικά μοντέλα (30). Το αλληλόμορφο HSP70-2 G δείχνει να σχετίζεται σημαντικότερα με την ανάπτυξη ΒΟΠ (53%) σε σχέση με την ανάπτυξη ΗΟΠ (19%, $p<0.001$) (24).

1.11. Πρόγνωση της ΒΟΠ

Το πρώτο σύστημα βαθμολόγησης της πρόγνωσης της ΒΟΠ προτάθηκε από τον John Ranson, το 1974 (16). Από τότε, έχει καταβληθεί ιδιαίτερη προσπάθεια για την εύρεση αντικειμενικών δεικτών πρόγνωσης της ΒΟΠ κατά την εισαγωγή του ασθενούς. Η πρόωπη πρόβλεψη της ΒΟΠ θα μπορεί να κατευθύνει τους κλινικούς ιατρούς ώστε να εισάγουν άμεσα σε μονάδες εντατικής θεραπείας τους ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ και δυνητικά να οδηγήσει στην βελτίωση της έκβασης της νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ωφελεί τους ασθενείς με ΒΟΠ και ΠΝ (31). Επιπλέον, οι ασθενείς με ΒΟΠ λόγω χολολίθων ωφελούνται από την διενέργεια ERCP με σφιγκτηροτομή κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου (32). Μολονότι δεν έχει υπάρξει αποδεκτή ειδική θεραπεία για την ΟΠ μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες που ερευνούν την δράση διαφόρων αναστολέων κυτταροκινών σε ασθενείς με ΟΠ, βρίσκονται σε εξέλιξη.

Ο ιδανικός προγνωστικός δείκτης της ΒΟΠ θα πρέπει να προσδιορίζεται φθηνά, εύκολα, με ακρίβεια και ταχέως (33). Επίσης, ο δείκτης αυτός θα πρέπει να έχει υψηλή αναλογία αρνητικής πιθανότητας (negative likelihood ratio). Με αυτόν τον τρόπο, η πληθώρα των ασθενών με ΗΟΠ θα εισάγεται σε χαμηλού κόστους νοσοκομειακές κλίνες. Μέχρι σήμερα, πολυάριθμοι προγνωστικοί δείκτες έχουν μελετηθεί, όπως η κλινική εκτίμηση, τα συστήματα αξιολόγησης της βαρύτητας της ΟΠ, οι απεικονιστικές μέθοδοι και οι βιοχημικοί δείκτες στα σωματικά υγρά.

Κλινική εκτίμηση

Η ικανότητα των κλινικών ιατρών να διαφοροδιαγινώσκουν την ΗΟΠ από την ΒΟΠ έχει μελετηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες (34-37). Η κλινική εκτίμηση ως προγνωστικός δείκτης της ΗΟΠ κατά την εισαγωγή των ασθενών έχει υψηλή ειδικότητα (83%-98%) και χαμηλή ευαισθησία (34%-64%), με αποτέλεσμα σημαντική μερίδα ασθενών με ΒΟΠ να ταξινομούνται λανθασμένα ως ασθενείς με ΗΟΠ (πίνακας 4).

1.12. Πολυπαραγοντικά συστήματα αξιολόγησης της βαρύτητας της ΟΠ (multi-factorial scoring systems)

Ο John Ranson, το 1974, ήταν ο πρώτος που επιχείρησε να περιγράψει κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΟΠ, τα οποία να αντανakλούν στην έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης (16). Τα **κριτήρια του Ranson** χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα σε κλινικές μελέτες αλλά και στην κλινική πράξη. Πέντε από τα σημεία μετρώνται κατά την εισαγωγή και τα υπόλοιπα έξι σημεία του συστήματος μετρώνται στις 48 ώρες νοσοκομειακής περίθαλψης (πίνακας 3). Έχουν προταθεί παραλλαγές των κλινικών κριτηρίων του Ranson συμπεριλαμβανομένου και του συστήματος αξιολόγησης της βαρύτητας της ΟΠ της Γλασκώβης (38).

Πίνακας 3: Κριτήρια Ranson

Κριτήρια Ranson
Κατά την εισαγωγή
Ηλικία >55 χρόνια
Λευκά αιμοσφαίρια >16.000 mm ³
LDH >350 IU/L
Γλυκόζη >200 mg/L
AST >250 IU/L
Μέσα σε 48 ώρες
Πτώση αιματοκρίτη κατά >10%
Αύξηση της ουρίας κατά >5 mg/dL
Ασβέστιο ορού <8 mg/dL
Αρτηριακό pO ₂ <60 mm Hg
Έλλειμμα βάσης >4 MEq/L
Κατακράτηση υγρών >6 L

Το σύστημα αξιολόγησης της βαρύτητας ασθενών, **APACHE-II** αναπτύχθηκε το 1985 για την αξιολόγηση βαρέως πασχόντων ασθενών ανεξάρτητα πρωτοπαθούς νόσου (17). Το σύστημα APACHE-II χρησιμοποιεί τιμές από 12 φυσιολογικές παραμέτρους.

Επιπλέον, βαθμοί προστίθενται ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και την παρουσία χρόνιων νοσημάτων. Τα πλεονεκτήματα του APACHE-II είναι η δυνατότητα της χρήσης του κατά την εισαγωγή τους ασθενούς, καθώς και καθημερινά κατά την νοσοκομειακή περίθαλψη. Με αυτόν τον τρόπο, η κλινική πορεία της νόσου και η ανταπόκριση στην θεραπεία μπορούν να εκτιμώνται σε καθημερινή βάση. Το μειονέκτημα του APACHE-II έγκειται στην πολυπλοκότητά του και στην δυσκολία του υπολογισμού του. Σε διάφορες προοπτικές μελέτες, τα συστήματα Ranson, Γλασκώβης και APACHE-II έδειξαν ικανοποιητική ακρίβεια στην πρόγνωση της ΒΟΠ (36-37, 40-41) (πίνακας 4):

Πίνακας 4: Σύγκριση των συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας της ΟΠ κατά την εισαγωγή του ασθενούς, στις 24 και στις 48 ώρες

Σύστημα κριτηρίων	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)
Κατά την εισαγωγή του ασθενούς					
<i>Κλινική εκτίμηση</i>					
Wilson et al (36)	34	98	87	83	83
Lavrin et al (37)	44	95	68	87	84
<i>APACHE-II >5</i>					
Wilson et al (36)	95	54	40	97	64
Fan et al (39)	83	33	28	80	45
<i>APACHE-II >7</i>					
Wilson et al (36)	68	67	40	87	68
Fan et al (39)	71	48	30	84	53
<i>APACHE-II >9</i>					
Fan et al (39)	52	66	32	81	63
Lavrin et al (37)	63	81	46	89	77

Στις 24 ώρες					
<i>Κλινική εκτίμηση</i>					
Wilson et al (36)	47	100	100	86	87
Lavrin et al (37)	59	96	78	90	88
<i>APACHE-II</i> >7 (40)	63	73	38	88	71
<i>APACHE-II</i> >10 (37)	71	91	67	93	87
Στις 48 ώρες					
<i>Κλινική εκτίμηση</i>					
Wilson et al (36)	44	100	100	86	87
Lavrin et al (37)	66	95	76	92	89
<i>Glasgow</i> >2					
Wilson et al (36)	71	88	66	91	84
Fan et al (39)	45	63	28	79	59
Neoptolemos et al (40)	75	75	44	93	76
Lavrin et al (37)	61	89	59	90	83
<i>Ranson</i> >2					
Wilson et al (36)	87	71	49	94	75
Fan et al (39)	88	54	37	94	62
Neoptolemos et al (40)	89	64	38	96	69
Lavrin et al (37)	75	68	37	91	69
<i>APACHE-II</i> >5 (39)	83	33	27	86	45

<i>APACHE-II >7</i>					
Fan et al (39)	78	52	33	88	58
Neoptolemos et al (40)	56	64	30	85	63
<i>APACHE-II >9</i>					
Fan et al (39)	55	72	37	84	68
Lavrin et al (37)	75	92	71	93	88
<i>Μέγιστο APACHE-II >7</i> (39)	86	43	32	91	53
<i>Μέγιστο APACHE-II >9</i>					
Wilson et al (36)	82	74	50	93	76
Fan et al (39)	64	59	33	84	60

1.13. Συνήθεις εργαστηριακές μετρήσεις ως δείκτες ΠΝ και θνητότητας

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλός αιματοκρίτης (πάνω από 47%) κατά την εισαγωγή του ασθενούς με ΟΠ ή μη πτώση του αρχικού αιματοκρίτη στις πρώτες 24 ώρες αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΝ (41). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε δύο ακόλουθες μελέτες (42, 43), αλλά όχι σε μια μεγάλης κλίμακας έρευνα (44). Παρότι η **αιμοσυγκέντρωση** δείχνει πραγματικά να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΠΝ, μόνο ένα ποσοστό των ασθενών με ΟΠ και αυξημένο αιματοκρίτη, κατά την εισαγωγή τους, θα αναπτύξουν ΠΝ (45). Επομένως, η αιμοσυγκέντρωση αποτελεί ασθενή θετικό προγνωστικό δείκτη για ΠΝ.

Η παρουσία **πλευριτικής συλλογής** ή διήθησης στην ακτινογραφία θώρακος μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς δείχνει να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΝ και ανάπτυξης βακτηριακής λοίμωξης στην ΠΝ (46). Επιπλέον, όταν σε συνδυασμό με την ακτινογραφία θώρακος, τα επίπεδα της **κρεατινίνης** στον ορό είναι αυξημένα (>2.0 mg/dl), ο παραπάνω κίνδυνος πολλαπλασιάζεται. Μία άλλη μεγάλη μελέτη πρότεινε ότι αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης (>2.0 mg/dl), σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (>250 mg/dl) σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα στην ΟΠ (47).

1.14. Απεικονιστικές μέθοδοι

Αξονική τομογραφία (CT)

Η CT με χορήγηση σκιαγραφικού (contrast enhanced CT, CECT) έχει δείξει ότι είναι ευαίσθητη και ακριβής μέθοδος για την διάγνωση ΠΝ (48). Η CECT έχει ακρίβεια 87% και ευαισθησία που φτάνει το 100% στην διάγνωση εκτεταμένης ΠΝ, ενώ η ευαισθησία της στη διάγνωση μικρών νεκρωτικών εστιών στο παγκρεατικό παρέγχυμα είναι 50%. (49).

Πίνακας 5: Σύστημα CTSI

	Βαθμοί
Βαθμός της ΟΠ	
A. Φυσιολογικό πάγκρεας	0
B. Παγκρεατικό οίδημα	1
Γ. Φλεγμονή που περιορίζεται στο παγκρεατικό λίπος	2
Δ. Μονήρης παγκρεατική συλλογή υγρού	3
E. ≥ 2 παγκρεατικές συλλογές	4
Βαθμός νέκρωσης	
Μη νέκρωση	0
Νέκρωση στο 1/3 του παγκρέατος	2
Νέκρωση στο 1/2 του παγκρέατος	4
Νέκρωση σε $>1/2$ του παγκρέατος	6

Η παρουσία περιπαγκρεατικής φλεγμονής, περιπαγκρεατικών συλλογών και η έκταση της ΠΝ έχουν βρεθεί ότι προβλέπουν την βαρύτητα και την έκβαση της ΟΠ. Οι Balthazar και συνεργάτες ανέπτυξαν ένα μετρικό σύστημα για την αξιολόγηση της βαρύτητας της ΟΠ που βασίζεται στα ευρήματα της CECT (CT Severity Index, CTSI) (50) (πίνακας 5). Ασθενείς με CTSI μεταξύ 0 και 1 δεν αναπτύσσουν νοσηρότητα και

θνητότητα, ενώ ασθενείς με CTSI 2 αναπτύσσουν μόλις 4% νοσηρότητα και καθόλου θνητότητα. Αντίθετα, ασθενείς με CTSI μεταξύ 7 και 10 αναπτύσσουν νοσηρότητα της τάξης του 92% και θνητότητα 17%. Πρόσφατες μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με CTSI >5 έχουν 8 φορές μεγαλύτερη θνητότητα, 17 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μακροχρόνιας νοσοκομειακής περίθαλψης και 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή του νεκρού παρεγχύματος (51, 52).

Εικ.18. Νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με ΟΠ ανάλογα με το σύστημα CTSI και τα κριτήρια Ranson

1.15. Δείκτες της φλεγμονώδους αντίδρασης

Η **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)** αποτελεί μία πρωτεΐνη της οξείας φάσεως (acute phase reactant) της φλεγμονής που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα. Η σύνθεση της CRP επάγεται από την ιντερλευκίνη 1 και την ιντερλευκίνη 6. Συνεπώς, η κορύφωση της CRP στον ορό ακολουθεί αυτή των IL-1 και IL-6, συνήθως την τρίτη ημέρα από την έναρξη του κοιλιακού άλγους. Μια λεπτομερής μελέτη έχει δείξει πως η CRP είναι χρήσιμος δείκτης της ΒΟΠ 48 ώρες μετά και όχι κατά την εισαγωγή του ασθενούς (40, 53-57). Η μέτρηση των επιπέδων της CRP στις 48 ώρες έχει ευαισθησία 65%-100% και θετική προγνωστική αξία 37%-77% στην πρόγνωση ΒΟΠ, που είναι παρόμοιες με αυτές του συστήματος APACHE-II (58), (πίνακας 1). Η CRP αποτελεί τον πλέον καθιερωμένο δείκτη για την πρόγνωση της ΒΟΠ, διότι έχει χαμηλό κόστος και είναι ευρέως διαθέσιμη. Πολλά διαφορετικά επίπεδα «cut-off» της CRP του ορού έχουν μελετηθεί και η συγκέντρωση των 150 mg/dL έχει πλέον καθιερωθεί για τον διαχωρισμό της ΗΟΠ από την ΒΟΠ (59).

Η **ελαστάση των πολυμορφοπύρηνων (PMN-E)** αποτελεί ένα ισχυρό υδρολυτικό ένζυμο, που εκκρίνεται από τα πολυμορφοπύρρηνα και διασπά το εξωκυτταρικό στρώμα (58). Τα επίπεδα της PMN-E του ορού έχουν δείξει ότι αποτελούν ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη σε διάφορες φλεγμονώδεις νόσους. Επιπλέον, μελέτες στην ΟΠ έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση της PMN-E είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ΒΟΠ από ότι σε ασθενείς με ΗΟΠ στις 12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (60). Επίπεδα της PMN-E υψηλότερα των 300 μg/L είναι προγνωστικά της ΒΟΠ κατά 81%-98% στις 24 ώρες (57, 61). Για τον προσδιορισμό της PMN-E, μια ταχεία, αυτοματοποιημένη ανοσολογική μέθοδος διατέθηκε πρόσφατα στο εμπόριο. Η μέθοδος αυτή προβλέπεται ότι θα διευρύνει την κλινική χρήση της PMN-E ως δείκτη της ΒΟΠ. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η μέθοδος αυτή παρουσίασε ευαισθησία 92% και ειδικότητα 91% στην πρόγνωση της ΒΟΠ, όταν η PMN-E προσδιοριζόταν το πρώτο πρωινό από την εισαγωγή του ασθενούς (62).

Η **προκαλσιτονίνη**, πρόδρομη μορφή της καλσιτονίνης, αποτελεί έναν δείκτη που έχει χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση διαφόρων λοιμωδών και φλεγμονωδών νόσων (58). Η προκαλσιτονίνη έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως πρώιμος προγνωστικός δείκτης της ΒΟΠ με ακρίβεια 86% (54). Πρόσφατα έχει αναπτυχθεί μια ταχεία και εύκολη στη χρήση μέθοδος για τον προσδιορισμό της προκαλσιτονίνης στον ορό, η οποία έχει προοπτική ευρείας χρήσης στην κλινική πράξη. Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση έδειξε ότι η ευαισθησία της μεθόδου αυτής είναι 74% και η ειδικότητα 83% (63).

Το εξωκυτταρικό στρώμα (extracellular matrix, ECM) παράγεται, εναποτίθεται και διαλύεται σαν αποτέλεσμα της δράσης του συστήματος των κυτταροκινών. Είναι γνωστό ότι κατά την ΒΟΠ αναπτύσσεται υπερκυτταροκιναιμία. Σε μια πρόσφατη μελέτη, τα επίπεδα στον ορό της **μεταλλοπρωτεϊνάσης του στρώματος 1** (matrix metalloproteinase, MMP-1), του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1), του συμπλέγματος MMP-1/TIMP-1, του TNFα, και του TGF-β1 προσδιορίστηκαν με τεχνική ELISA σε ασθενείς με ΟΠ (64). Η αναλογία TIMP-1/ MMP-1 και τα επίπεδα του TGF-β1 βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με ΒΟΠ. Αντίθετα, τα επίπεδα της MMP-1, του συμπλέγματος MMP-1/TIMP-1 και του TNFα ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΒΟΠ. Τα ανωτέρω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η δράση του MMP-1, που είναι ένα καταβολικό ένζυμο του ECM, σχετίζεται με την ανάπτυξη ΒΟΠ.

Η μεταλλοπρωτεϊνάση του στρώματος 9 (**MMP-9**) διαλύει τα συστατικά της βασικής μεμβράνης κατά την φλεγμονή. Σε μια πρόσφατη μελέτη, τα επίπεδα της MMP-9 στον ορό βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ΒΟΠ σε σχέση με ασθενείς με ΗΟΠ και υγιή άτομα στην μία ώρα μετά την εισαγωγή (65). Επιπλέον, τα επίπεδα της MMP-9 βρέθηκαν να σχετίζονται στενά με τα επίπεδα της TNFα, της CRP και με το σύστημα APACHE-II.

Κατά την ΟΠ, παρατηρείται αυξημένη απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η **μαλονδιαλδεΐδη** αποτελεί δείκτη της υπεροξειδωσής των λιπών και η δισμουτάση του υπεροξειδίου αποτελεί έναν παράγοντα εξουδετέρωσης των ελευθέρων

ριζών του οξυγόνου. Σε πρόσφατη μελέτη, επίπεδα στον ορό της μαλονδιαλδεϋδης $>2.75\mu\text{mol/L}$ στις 12 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς έδειξαν υψηλή ακρίβεια στην πρόγνωση της ΒΟΠ (66). Τα επίπεδα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με ΟΠ σε σχέση με υγιή άτομα, αλλά δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ ΒΟΠ και ΗΟΠ.

Η **θειορεδοξίνη 1** (TRX-1) είναι μια αντιοξειδωτική πρωτεΐνη, η δράση της οποίας επάγεται από το οξειδωτικό στρες. Επίπεδα της TRX-1 στον ορό $>100\text{ ng/ml}$ έδειξαν ευαισθησία της τάξης του 83%, ειδικότητα 94% και ακρίβεια 91% στην πρόγνωση της ΒΟΠ (67). Επιπλέον, τα επίπεδα της TRX-1 βρέθηκαν να σχετίζονται στενά με το σύστημα Ranson, με τα επίπεδα της CRP, της IL-6 και της αμυλάσης.

Ο **παράγοντας της θερμικής καταπληξίας 1** (heat shock factor-1, HSF-1) δρα ως μεταγραφικός παράγοντας πρωτεϊνών του στρες (stress proteins), οι οποίες προστατεύουν από την κυτταρική βλάβη. Σε ασθενείς με ΗΟΠ, ο HSF-1 έχει βρεθεί να ενεργοποιείται πιο έντονα, από ότι σε ασθενείς με ΒΟΠ και να σχετίζεται αντίστροφα με το σύστημα APACHE-II. Τα παραπάνω δεδομένα προτείνουν ότι η ενεργοποίηση του HSF-1 μπορεί να προστατεύει από την ανάπτυξη ΒΟΠ (68).

1.16. Κυτταροκίνες και υποδοχείς

Όπως προαναφέρθηκε, πολλές κυτταροκίνες επηρεάζουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση στην ΟΠ. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων συγκεκριμένων κυτταροκινών στον ορό, όπως ο TNF- α , έχει επιδείξει χαμηλή ακρίβεια στην πρόγνωση της ΒΟΠ. (53, 69). Τα ανωτέρω μπορεί να εξηγηθούν από τον βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής των κυτταροκινών αυτών στον ορό και από την παρουσία αναστολέων τους στην συστηματική κυκλοφορία.

Ο TNF- α δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σαν δείκτης της ΒΟΠ (70-71). Ο διαλυτός υποδοχέας του (sTNFR) που θεωρείται αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη, προσκολλάται με τον TNF- α στον ορό. Τα επίπεδα του sTNFR έχουν δείξει ακρίβεια της τάξης του 96% στην πρόγνωση της ΒΟΠ, καθώς και υψηλή ευαισθησία στην πρόγνωση θνητότητας από ΒΟΠ (72).

Η IL-1 έχει παρόμοια ακρίβεια με την IL-6 στην πρόγνωση της ΒΟΠ κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο (82% έναντι 88%) (70). Ο IL-1 RA δείχνει να έχει την μέγιστη ακρίβεια όταν συγκριθεί με την IL-6 και την CRP μέσα στις πρώτες 48 ώρες (60). Σε μία προοπτική μελέτη ασθενών της ΜΕΘ, τα επίπεδα της IL-1 στις 48 με 72 ώρες έδειξαν ακρίβεια 88% στην πρόγνωση της ΠΝ και η αναλογία IL-1/ IL-1 RA έδειξε ακρίβεια 72% στην πρόγνωση σηπτικών επιπλοκών (71).

Η IL-6 εκκρίνεται από τα μακροφάγα, ως απάντηση στην ιστική βλάβη. Η IL-6 αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή για την σύνθεση των πρωτεϊνών της οξείας φάσης, όπως το ινωδογόνο και η CRP. Η IL-6 αποτελεί τον ακριβέστερο πρώιμο προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη ΒΟΠ που είναι σήμερα διαθέσιμος. Η IL-6 έχει ευαισθησία 89%-100% και ακρίβεια 90% στις 24 πρώτες ώρες της νόσου (61, 73-76). Η IL-6 θεωρείται καλύτερη της CRP (70) και του συστήματος APACHE-II (75) κατά την πρώτη μέρα της νόσου. Εντούτοις, η ακρίβεια αυτής της μέτρησης μειώνεται μετά την πρώτη μέρα και επίσης η προγνωστική της αξία για θνητότητα είναι χαμηλή.

Η **IL-8** έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με την IL-6. Και αυτή αποτελεί ένα πιθανό πρώιμο προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη ΒΟΠ με ακρίβεια 74%-88% στις πρώτες 24 ώρες της νόσου (73, 76-77). Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να διευκρινισθούν οι διακυμάνσεις που έχουν περιγραφεί στην ευαισθησία της IL-8.

Η **IL-18** παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και από κύτταρα του Kupffer. Η IL-18 δρα στα T-λεμφοκύτταρα Th-1 και σε συνδυασμό με της IL-12 επάγει την παραγωγή της ιντερφερόνης- γ . Τα επίπεδα της IL-18 στον ορό έχουν βρεθεί να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ΟΠ σε σχέση με υγιή άτομα (78). Επίσης, τα επίπεδα της IL-18 βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα της IL-6 και της IL-8.

Η πρωτεΐνη Monocyte Chemotactic Protein-1 (**MCP-1**) είναι ένας χημειοτακτικός παράγων (χημειοκίνη) που εκκρίνεται από τα μονοκύτταρα. Η MCP-1 προσελκύει μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ηωσινόφιλα στην περιοχή της φλεγμονής. Τα επίπεδα της MCP-1 στον ορό αυξάνονται δραματικά σε ασθενείς με ΟΠ που αναπτύσσουν τοπικές επιπλοκές ή ανεπάρκεια οργάνων. Επιπλέον, έχει βρεθεί πως τα επίπεδα της MCP-1 και η ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων είναι στενά συνδεδεμένα (79). Η πρωτεΐνη Macrophage Migration Inhibitory Factor (**MIF**) συμμετέχει στην φλεγμονή, στην ανοσολογική απάντηση και στην κυτταρική αύξηση. Τα επίπεδα της MIF στον ορό φαίνεται να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ΒΟΠ, σε σχέση με ασθενείς με ΟΠ καθώς και με υγιή άτομα (80).

Η **CD40** αποτελεί μέλος της οικογένειας των υποδοχέων του TNF- α . Η CD40 εκφράζεται στη μεμβράνη των B-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, των κυττάρων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Η πρωτεΐνη CD40L συνδέεται με τη μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη CD40. Το σύμπλεγμα αυτό επάγει τα μείζονα ανοσολογικά μονοπάτια που ενέχονται στη συστηματική φλεγμονή. Σε μια πρόσφατη μελέτη, επίπεδα CD40L στον ορό >1000 pg/L, προσδιορισμένα 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς, είχαν ευαισθησία 78% και ειδικότητα 62% στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ (81). Στην ίδια μελέτη, ο προσδιορισμός της CRP στις 48 ώρες είχε ευαισθησία 72% και ειδικότητα 81%.

Έχει βρεθεί πως η ανάπτυξη ΒΟΠ οδηγεί σε καταστολή της ανοσολογικής απόκρισης. Η καταστολή της ανοσολογικής απόκρισης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων, ανεπάρκειας οργάνων και θανάτου. Η καταστολή της έκφρασης του **HLA-DR** (Human Leukocytes Antigens- DR) στα μονοκύτταρα αποτελεί μια πρόσφατα προτεινόμενη παράμετρο προσδιορισμού της «ανοσοπαράλυσης» και έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΒΟΠ. Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με ΒΟΠ, η έκφραση του HLA-DR σταδιακά αυξήθηκε στους ασθενείς με ΒΟΠ που επιβίωσαν, ενώ παρέμεινε κατεσταλμένη στην ομάδα των ασθενών που απεβίωσαν (82). Την δέκατη ημέρα της νοσηλείας, επίπεδα του HLA-DR <52% είχαν ευαισθησία 94% και ειδικότητα 86% στην πρόγνωση όψιμου θανάτου σε ασθενείς με ΒΟΠ.

1.17. Παγκρεατικά ζυμογόνα και ένζυμα

Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, ένα ευρύ φάσμα παγκρεατικών ζυμογόνων και άλλων ενζύμων έχουν εκτιμηθεί ως ειδικοί προγνωστικοί δείκτες για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Η έρευνα αυτή βασίζεται στην υπόθεση ότι, όταν η παγκρεατική φλεγμονή είναι εκτεταμένη, μεγαλύτερη ποσότητα παγκρεατικών ενζύμων θα φθάσουν στην συστηματική κυκλοφορία σε σχέση με μια ελαφριά παγκρεατική προσβολή.

Η **αμυλάση** και η **λιπάση** αποτελούν καθιερωμένους και ακριβείς δείκτες για την διάγνωση της ΟΠ. Αποτελούν χρήσιμους κλινικά δείκτες, διότι συντίθενται στην ενεργή τους μορφή και οι συγκεντρώσεις τους στον ορό μπορούν εύκολα να υπολογιστούν από την μέτρηση της ενζυμικής δραστηριότητας. Πολλές μελέτες έχουν καταλήξει ότι τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης στον ορό δεν σχετίζονται με την βαρύτητα της ΟΠ (83), αν και τα ευρήματα αυτά δεν είναι καθολικά (84).

Η πρωτεΐνη **PAP** (Pancreatic Associated Protein) δεν ανιχνεύεται στο πάγκρεας υπό φυσιολογικές συνθήκες. Μια αρχική μελέτη έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την χρήση των επιπέδων της PAP στον ορό ως προγνωστικό δείκτη της ανάπτυξης ΒΟΠ (85). Εντούτοις, επόμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν εμπορικά διαθέσιμη μέθοδο έδειξαν μικρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της PAP και της βαρύτητας της ΟΠ (86).

Η **προκαρβοξυπεπτιδάση-B** (PCPB) αποτελεί ένα μείζον ζυμογόνο του παγκρέατος. Όπως και με την PAP, οι αρχικές μελέτες ήταν ενθαρρυντικές (87), αντιθέτως, οι επακόλουθες μελέτες έδειξαν φτωχή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της PCPB και της βαρύτητας της ΟΠ (88, 89). Το πεπτίδιο ενεργοποίησης της καρβοξυπεπτιδάσης-B (Carboxypeptidase B activation peptide, CAPAP) αποτελεί ένα μεγάλο σε μέγεθος ενεργοποιημένο πεπτίδιο και προέρχεται από τη διάσπαση της PCPB. Το πεπτίδιο αυτό είναι ιδιαίτερα σταθερό στον ορό και τα ούρα. Μελέτες έχουν δείξει την πιθανή χρησιμότητα των επιπέδων του CAPAP στα ούρα ως προγνωστικού δείκτη για την ανάπτυξη ΒΟΠ (90, 91). Επίσης, μια άλλη πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι τα επίπεδα του CAPAP στον ορό, στις πρώτες 48 ώρες, μπορούν να προβλέψουν την βαρύτητα της ΟΠ με ακρίβεια 92% (92).

Το τρυψινογόνο αποτελεί το προένζυμο της τρυψίνης και παρουσιάζεται σε τρεις ισομορφές. Το κατιονικό τρυψινογόνο (PRSS1) κυριαρχεί στην συστηματική κυκλοφορία υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ το ανιονικό τρυψινογόνο (PRSS2) εμφανίζεται αυξημένο στην κυκλοφορία κατά την ΟΠ. Η ανάπτυξη μιας ταχείας μεθόδου μέτρησης του **ανιονικού τρυψινογόνου** (T-2) στα ούρα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα (55). Εντούτοις, το T-2 δεν είναι ειδικό της ΟΠ, διότι βρίσκεται αυξημένο και σε άλλες ενδοκοιλιακές νόσους (93). Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο προσδιορισμός του T-2 έχει μεγαλύτερη αξία στη διάγνωση της ανάπτυξης ΟΠ, παρά ως προγνωστικός δείκτης της βαρύτητας της νόσου (94).

Το τρυψινογόνο διασπάται από τις εντεροκινάσες του εντέρου στην τρυψίνη και στο πεπτίδιο ενεργοποίησης του τρυψινογόνου (Trypsinogen Activation Peptide, TAP). Η τρυψίνη είναι κατόπιν υπεύθυνη για την ενεργοποίηση όλων των άλλων προενζύμων. Η α-1 αντιτρυψίνη δρα προστατευτικά με το να συμπλέκεται με την τρυψίνη στον ορό και να την απενεργοποιεί. Φαίνεται ότι, όταν τα επίπεδα της τρυψίνης στην συστηματική κυκλοφορία ξεπεράσουν τον ουδό απενεργοποίησής της από την α-1 αντιτρυψίνη, τότε αναπτύσσεται ΒΟΠ. Πολλές μελέτες του **συμπλέγματος της τρυψίνης/ α-1 αντιτρυψίνης** (T-AAT) έχουν δείξει υψηλή ακρίβεια στην πρόγνωση της ΒΟΠ στις πρώτες 24 ώρες (95-96).

Το πεπτίδιο ενεργοποίησης του τρυψινογόνου (**TAP**) έχει επίσης μελετηθεί λεπτομερώς. Πρόσφατα αναπτύχθηκε τεχνική ELISA που θα διευκολύνει τον προσδιορισμό του TAP και την ευρεία κλινική του χρήση. Τα αρχικά αποτελέσματα αυτής της μεθόδου, τόσο στον ορό, όσο και στα ούρα, για την πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ ήταν ενθαρρυντικά (40, 97). Τα επίπεδα του TAP έχουν βρεθεί ότι αυξάνονται αμέσως μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της ΟΠ και κορυφώνονται μέσα στις πρώτες 24 με 48 ώρες.

Η **φωσφολιπάση A-2** (PLA-2) αποτελεί ένα παγκρεατικό ένζυμο που επιτελεί την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Η PLA-2 εμφανίζεται σε δυο υποτύπους. Αν και η PLA-2 δεν δείχνει να ενέχεται στην παθογένεια της ΟΠ, εντούτοις έχει βρεθεί στενή

συσχέτιση μεταξύ του τύπου II της PLA-2 και της βαρύτητας της ΟΠ, καθώς και της ανάπτυξης πνευμονικών και νεφρικών επιπλοκών (98, 99).

1.18. Συνδυασμός δεικτών του ορού

Εφ' όσον όλοι οι ανωτέρω προγνωστικοί βιοχημικοί δείκτες είναι ανεπαρκείς, πρόσφατες εργασίες εστιάζουν στην μελέτη του συνδυασμού των. Ο συνδυασμός των επιπέδων της ελαστάσης των πολυμορφοπύρηνων κατά την πρώτη μέρα της νόσου και των επιπέδων της CRP κατά την δεύτερη μέρα, έχει δείξει ακρίβεια της τάξης του 97% στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ (100). Ο συνδυασμός επιπέδων της CRP >150 mg/dl και επιπέδων του TAP στα ούρα >35 nmol/L έχει δείξει ακρίβεια 79% και 83% στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ στις 24 και στις 48 ώρες αντίστοιχα (40). Επιπλέον, ο συνδυασμός επιπέδων της CRP >150 mg/dl και του T-2 >2000 μg/L έχει δείξει ακρίβεια 79% στις 24 ώρες από την έναρξη της νόσου (55).

Ένα μοντέλο το οποίο συμπεριλαμβάνει 8 διαφορετικές παραμέτρους (ηλικία, CRP, αναπνευστική συχνότητα, pO₂, αρτηριακό pH, κρεατινίνη ορού, αριθμός λευκοκυττάρων και το σύστημα Glasgow Coma Scale) έχει ευαισθησία 87% και ειδικότητα 71% στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ κατά την εισαγωγή του ασθενούς. Αυτές οι τιμές είναι στατιστικά υψηλότερες από το σύστημα APACHE-II (101).

Σε μια πρόσφατη μελέτη, 19 προγνωστικοί δείκτες μελετήθηκαν σε ασθενείς με ΟΠ (102). Η IL-10, η γλυκόζη και το ασβέστιο του ορού αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων. Ο συνδυασμός επιπέδων της IL-10 >50 pg/ml και επιπέδων ασβεστίου <1,65 mmol/L έδειξε ευαισθησία 88% και ειδικότητα 93% στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ, που ήταν στατιστικά υψηλότερες, από το σύστημα APACHE-II.

Πίνακας 6: Παρουσιάζονται μόνο τα δεδομένα προγνωστικών δεικτών της ΒΟΠ από μελέτες που κατέγραψαν ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV και ακρίβεια.

Δείκτες/ Επίπεδα/ Βιβλιογρ.	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)
CRP 24ωρ/150mg/dl (40)	0	90	0	75	69
CRP 48ωρ/150mg/dl (40)	65	73	37	90	72
PMN-E 24ωρ/300mcg/L(60)	93	99	97	98	98
PMN-E 24ωρ/400mcg/L(57)	85	76	82	81	81
PCT 24ωρ/ 110 mcg/L (63)	92	91	78	96	91
MDA 24ωρ/2.75mmol/L(66)	93	52	54	93	60
TRX-1 εισαγ/100ng/mL(67)	83	94	88	92	91
IL-1 24ωρ/1pg/ml (70)	72	87	76	85	82
IL-1/ IL-1RA 48-72ωρ (71)	75	71	55	86	72
IL-6 24ωρ/400pg/ml (70)	89	87	80	93	88
IL-6 24ωρ/2.7pg/ml (73)	100	86	80	100	91
IL-8 24ωρ/100pg/ml (70)	50	87	69	75	74
IL-8 24ωρ/30pg/ml (73)	100	81	75	100	88
sTNFR 24ωρ/8.8ng/ml (72)	95	100	100	94	96
sCD40L 48ωρ/1000pg/l (81)	77	62	63	74	70
UrCAPAP εισαγ/100nm/L(90)	92	89	69	98	90
UrT-2 24ωρ/2000mc/L (55)	62	85	62	85	79
T-2 24ωρ/1000mc/L (86)	91	71	76	88	81
T-2AAT 24ωρ/760mc/L (96)	80	67	76	67	NA
UrTAP 24ωρ/35nm/L (40)	68	74	44	89	73
TAP 24ωρ/2.8nmol/L (97)	70	78	61	84	76
PMN-E 24ωρ+ CRP 48ωρ(100)	100	95	94	100	97
CRP+UrTAP 24ωρ (40)	40	91	57	83	79
CRP+UrT-2 24ωρ (55)	51	90	68	83	79
IL-10+Ca εισαγ (102)	88	93	81	96	92

1.19. Συμπέρασμα

Μέχρι σήμερα, η CRP παραμένει ο καλύτερος βιοχημικός δείκτης για την πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ. Εφ' όσον ο συνδυασμός των κλινικοφυσιολογικών συστημάτων αξιολόγησης της βαρύτητας και της CRP είναι ακριβής στις 48 ώρες, η σύγχρονη έρευνα ενδιαφέρεται για την εύρεση προγνωστικών δεικτών των πρώτων 24 ωρών της νόσου. Μετά από λεπτομερή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, καταλήγουμε ότι, δεν υπάρχει ένας μοναδικός πρώιμος προγνωστικός δείκτης εκλογής που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση της βαρύτητας της ΟΠ. Υπάρχουν όμως στοιχεία που δείχνουν ότι συγκεκριμένοι δείκτες μπορούν να συνεισφέρουν στην καλύτερη πρόγνωση της ΒΟΠ, όπως το σύστημα APACHE-II και η IL-6 κατά την εισαγωγή, το TAP, το T-2 των ούρων και η ελαστάση των πολυμορφοπυρήνων του ορού κατά τις 24 ώρες (πίνακας 7). Οι ανωτέρω δείκτες μπορούν να είναι χρήσιμοι στους ιατρούς, μόνο εάν οι μέθοδοι προσδιορισμού τους είναι ταχείς και ευρέως διαθέσιμες. Επιπλέον, ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν βρεθεί για πολλούς άλλους δείκτες, όπως η προκαλσιτονίνη, η MMP-9, η μαλονδιαλδεΰδη, η θειορεδοξίνη 1, ο HSF-1, ο υποδοχέας του TNF-α, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, η IL-8, η IL-18, η MCP-1, ο MIF, το CAPAP και η φωσφολιπάση A-2, αν και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Προγνωστικοί Δείκτες της ΒΟΠ έτοιμοι προς κλινική χρήση		
• Κατά την εισαγωγή:	- APACHE-II	Σκορ > 7
	- IL-6	ELISA, > 400pg/ml
• Στις 24 ώρες:	- Ελαστάση των πολυμορφοπυρήνων	ELISA, > 300μg/L
	- Τρυψινογόνο-2 στα ούρα	ELISA, > 35nmol/L
	- TAP στα ούρα	Dipstick, > 2000μg/L
• Στις 48 ώρες:	- Κριτήρια Ranson	Σκορ > 2
	- CRP	Νεφελομετρία, >150mg/dL

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η ερευνητική προσέγγιση της πρόγνωσης της ανάπτυξης ΒΟΠ τα τελευταία 15 χρόνια, έχει αρκετούς περιορισμούς και δείχνει να έχει φτάσει σχεδόν στο μέγιστο δυναμικό της. Για το επόμενο βήμα εμπρός, χρειάζονται πρωτοποριακές προσεγγίσεις, όπως η εύρεση γενετικών πολυμορφισμών που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη βαριάς νόσου και επιπλοκών της ΟΠ .

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

2.1. MCP-1

Οι **χημειοκίνες** (Chimokines) αποτελούν μία οικογένεια μικρών σε μέγεθος κυτταροκινών (8-10 kilodaltons). Τα μόρια αυτά, επάγουν τη χημειοταξία, δηλαδή την κατευθυνόμενη μετανάστευση συγκεκριμένων υποτύπων λευκοκυττάρων (103) προς την περιοχή της φλεγμονής (103). Οι χημειοκίνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη της κυτταρικής φλεγμονώδους αντίδρασης, τόσο κατά την άμυνα από τα εισβάλλοντα παθογόνα, όσο και σε ανοσολογικά επαγόμενες νόσους. Η **MCP-1** αποτελεί μια ισχυρή χημειοκίνη που εκκρίνεται από φλεγμονώδη μονοπύρρηνα κύτταρα και προσελκύει λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ηωσινόφιλα στην περιοχή της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης (104).

Εργαστηριακά πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η MCP-1 αποτελεί έναν σημαντικό μεσολαβητή της φλεγμονής στην πρώιμη φάση της ΟΠ, που καθορίζει την έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσα στο παγκρεατικό παρέγχυμα καθώς και την ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων (105-107). Κλινικά ευρήματα προτείνουν ότι κατά την ΒΟΠ τα επίπεδα της MCP-1 είναι αυξημένα τόσο τοπικά όσο και συστηματικά (79).

Ένας μονός νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (single nucleotide polymorphism, SNP) αναγνωρίστηκε πρόσφατα, στον επαγωγέα του γονιδίου της MCP-1 στη θέση -2518 σε σχέση με την περιοχή έναρξης της αντιγραφής (108). Η παρουσία του -2518 G αλληλομόρφου (G/G ή G/A) οδηγεί σε παραγωγή υψηλότερων επιπέδων MCP-1 στον ορό κατά τη φλεγμονή σε σχέση με τον A/A ομόζυγο γονότυπο. Αυτός ο πολυμορφισμός έχει βρεθεί ότι συμβάλει στην ανάπτυξη πολλών φλεγμονωδών νόσων, όπως της ηπατίτιδας C (109), της νόσου του Crohn (110), της νόσου των στεφανιαίων αγγείων (111), του συστηματικού ερυθριματώδους λύκου (112) και του άσθματος (113). Εντούτοις, η πιθανότητα συμβολής του πολυμορφισμού αυτού της MCP-1 στην ανάπτυξη ΒΟΠ δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Υποθέτουμε ότι εφόσον η έκβαση της ΟΠ καθορίζεται κυρίως από την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης και εφόσον γενετικοί παράγοντες καθορίζουν την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης που ακολουθεί την παγκρεατική προσβολή, τότε η παρουσία των γενετικών αυτών παραγόντων θα μπορούσε να προβλέψει την κλινική έκβαση ενός επεισοδίου ΟΠ. Επιπλέον, υποθέτουμε ότι ασθενείς με τον λειτουργικό πολυμορφισμό της MCP-1 (-2518 G/G ή G/A) οδηγούνται σε εκτεταμένη φλεγμονώδη αντίδραση στην παγκρεατική προσβολή και επομένως βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Για να επαληθεύσουμε την ανωτέρω υπόθεση μετρήσαμε τα επίπεδα της MCP-1 του ορού ασθενών με ΟΠ καθώς και την συχνότητα του πολυμορφισμού της MCP-1 στη θέση -2518 σε ασθενείς με ΟΠ και σε υγιή άτομα.

2.2. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία έχει βρεθεί πως αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ (114-119). Πρόσφατα μια μετα-ανάλυση από τον Martinez και συνεργάτες έδειξε ότι η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος [BMI] $>30\text{kg/m}^2$) αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ (OR 2.6, 95% CI 1.5-4.6), αλλά δεν βρήκε σημαντική διαφορά στην αύξηση των θανάτων από την ΟΠ (120). Ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προδιαθέτει στην ανάπτυξη ΒΟΠ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Πάντως, όπως προαναφέρθηκε, η βαρύτητα της ΟΠ σχετίζεται άμεσα με την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτό μας οδήγησε στην υπόθεση ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΟΠ έχουν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ, γιατί αναπτύσσουν έντονη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στην παγκρεατική βλάβη σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ.

Η παχυσαρκία πιθανώς επηρεάζει την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης που ακολουθεί την παγκρεατική βλάβη. Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή παραγωγής κυτταροκινών. Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα πολλών προφλεγμονωδών παραγόντων, που ονομάζονται αδιποκίνες (121). Για παράδειγμα, οι συγκεντρώσεις του TNF- α (122), της CRP (123), της IL-6 (124) και του MCP-1 (125) είναι αυξημένες σε παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με μη παχύσαρκα άτομα και μειώνονται μετά από την ελάττωση του λίπους του σώματος.

Πρόσφατα, έχει προταθεί μια παραλλαγή του συστήματος APACHE-II με την προσθήκη της παχυσαρκίας ως ενός εκ των κριτηρίων αξιολόγησης της βαρύτητας, η οποία ονομάστηκε APACHE-O. Η κλίμακα APACHE-O προσθέτει έναν βαθμό για BMI μεταξύ $26\text{--}30\text{ kg/m}^2$ (υπέρβαροι) και 2 βαθμούς για BMI $>30\text{ kg/m}^2$ (παχύσαρκοι). Οι Johnson και συνεργάτες χρησιμοποίησαν το σύστημα APACHE-O σε ασθενείς με ΟΠ και πρότειναν πως βελτιώνει την πρόβλεψη για την ανάπτυξη ΒΟΠ σε σχέση με το σύστημα APACHE-II (126).

Στην συνέχεια της μελέτης, ερευνήσαμε την σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και βαρύτητας της ΟΠ και αξιολογήσαμε την αξία του συστήματος APACHE-O στην πρόγνωση της ΒΟΠ. Πιο συγκεκριμένα, μελετήσαμε με προοπτική, εάν το σύστημα APACHE-O προσθέτει προγνωστική αξία στο σύστημα APACHE-II κατά την εισαγωγή ασθενών με ΟΠ σε ένα βορειοαμερικανικό πληθυσμό. Επίσης μελετήσαμε, εάν επίπεδα του δείκτη BMI >30 αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη βαριάς νόσου σε ασθενείς με ΟΠ. Τέλος, συγκρίναμε τα επίπεδα πρώιμων και όψιμων δεικτών της φλεγμονώδους αντίδρασης στην παγκρεατική προσβολή, όπως της IL-6, της MCP-1, της CRP και των κριτηρίων Ranson μεταξύ παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους ασθενών με ΟΠ.

Υλικά και μέθοδοι

2.3. Ασθενείς

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την ερευνητική επιτροπή του Πανεπιστημίου του Πίτσμπουργκ. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση πριν την εγγραφή τους στην μελέτη. Η διάγνωση της ΟΠ βασίστηκε στην παρουσία ανώτερου κοιλιακού άλγους και επιπέδων αμυλάσης ή/και λιπάσης στον ορό υψηλότερων τουλάχιστον κατά τρεις φορές από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Το χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την εισαγωγή των ασθενών με ΟΠ στο νοσοκομείο δεν ξεπερνούσε τις 48 ώρες. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη κατά τις πρώτες 24 ώρες της παραμονής τους στο νοσοκομείο.

Δείγματα αίματος για ανάλυση λαμβάνονταν καθημερινά σε συνδυασμό με καταγραφή των κλινικών, φυσιολογικών και βιοχημικών μετρήσεων, απαραίτητων για τους υπολογισμούς των κριτηρίων του Ranson και των συστημάτων APACHE-II και APACHE-O. Τα δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό των διαφόρων πρωτεϊνών συνελέχθησαν σε σωληνάρια διαχωρισμού του ορού (serum separator tubes) σε πάγο ενώ αυτά από τα οποία θα γινόταν η εξαγωγή του DNA συνελέχθησαν σε σωληνάρια που περιείχαν EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid). Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική. Οι φάκελοι της κλινικής πορείας των ασθενών μέχρι την εξαγωγή τους από το νοσοκομείο, καθώς και οι περαιτέρω επισκέψεις τους στα εξωτερικά ιατρεία, μελετήθηκαν και κατεγράφησαν όλες οι τοπικές και συστηματικές επιπλοκές της ΟΠ.

Ο όρος Βαριά Οξεία Παγκρεατίτιδα (ΒΟΠ) χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς που ανέπτυξαν δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης καρδιαγγειακής, αναπνευστικής και νεφρικής ανεπάρκειας. Η ανεπάρκεια οργάνων ορίστηκε ως ανάγκη για εισαγωγή στη ΜΕΘ ή ως ανάγκη για υποστήριξη των παραπάνω οργάνων, λόγω μέσης συστολικής πίεσης < 90 mmHg ή χρήσης αγγειοσυσταλτικών φαρμάκων, λόγω αρτηριακής πίεσης του οξυγόνου <60 mmHg ή μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης

και λόγω επιπέδων κρεατινίνης του ορού >2 mg/dl μετά από ενυδάτωση ή ανάγκης για αιμοκάθαρση (15). Η Παγκρεατική Νέκρωση (ΠΝ) διαγνώστηκε με την χρήση αξονικής τομογραφίας κοιλίας με χορήγηση σκιαγραφικού (CECT), η οποία επιτελέστηκε στην πλειονότητα των ασθενών. Η ΠΝ ορίστηκε ως απουσία πρόσληψης σκιαγραφικού υλικού σε παραπάνω από το 30% του παγκρεατικού παρεγχύματος. Η θνητότητα ορίστηκε ως θάνατος κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών για ΟΠ. Οι ασθενείς που εγγράφησαν στην μελέτη ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία ανεπάρκειας οργάνων, στην ομάδα της ήπιας ΟΠ (ΗΟΠ) και στην ομάδα της ΒΟΠ.

Μελετήσαμε την σχέση του δείκτη BMI καθώς και άλλων κλινικών παραμέτρων που κατεγράφησαν κατά την εισαγωγή των ασθενών, με την ανάπτυξη ΒΟΠ. Οι λοιποί κλινικοί παράγοντες που μελετήθηκαν συμπεριλάμβαναν το φύλο του ασθενούς, την φυλή, την ηλικία, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την παρουσία χρόνιων νοσημάτων (όπως σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία αγγειακή νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και κίρρωση του ήπατος) και την αιτιολογία της ΟΠ (λόγω χολολίθων, μετά από ERCP, ιδιοπαθής και λόγω αλκοόλ). Όλοι οι παραπάνω κλινικοί παράγοντες που μελετήθηκαν έχουν το κοινό χαρακτηριστικό ότι μπορούν να αξιολογηθούν κατά την διάρκεια της εισαγωγής του ασθενούς.

Ο πληθυσμός των υγιών ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν για την γενετική ανάλυση του πολυμορφισμού της MCP-1 αποτελείτο από 116 άτομα χωρίς παγκρεατική παθολογία από την ίδια γεωγραφική περιοχή. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα των υγιών ατόμων περιελάμβανε 42 υγιή μέλη των οικογενειών των εγγεγραμμένων ασθενών και 74 ασυμπτωματικά άτομα ηλικίας >50 χρόνων που προσήλθαν για προληπτική κολονοσκόπηση.

Μέθοδοι

2.4. Επεξεργασία του DNA

Το DNA εξήχθη από τα κύτταρα του αίματος των ασθενών με την χρήση του συστήματος Gentra Systems Puregene system (Minneapolis, MN), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και όπως περιγράφηκε από τον Pfitzer και συνεργάτες (127). Παρά ταύτα, τα δείγματα αρκετών ασθενών αντιστάθηκαν στον διαχωρισμό του DNA με την μέθοδο Puregene και χρειάστηκε μια εναλλακτική μέθοδος επεξεργασίας του DNA. Σε αυτά τα δείγματα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος QIAamp DNA Blood Midi kit (Qiagen, Valencia, CA). Με την χρήση της εναλλακτικής αυτής μεθόδου, οι προσμίξεις του DNA απομακρύνθηκαν ύστερα από δυο εκπλύσεις του DNA, το οποίο ήταν δεσμευμένο στη μεμβράνη (membrane-bound DNA). Τελικά, εξήχθη DNA υψηλής ποιότητας, όπως περιγράφηκε από τον Scherzinger και συνεργάτες (128).

Τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR)

Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) επιτελέστηκε με σκοπό τον πολλαπλασιασμό της περιοχής ενδιαφέροντος του γενομικού DNA. Τα συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν στην αντίδραση της PCR περιελάμβαναν: το γενομικό DNA, τους 2 εκκινητές, την Taq πολυμεράση, τριφωσφορικά δεοξυνουκλεοτίδια (dNTPs), το κατάλληλο διάλυμα (buffer), ιόντα μαγνησίου και καλίου. Ο συνολικός όγκος αντίδρασης ήταν 25 μ L και συμπεριλάμβανε 50 ng γενομικού DNA. Οι PCR εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν και περιελάμβαναν την περιοχή ενδιαφέροντος του γονιδίου της MCP-1 ήταν: 5'-CCGAGATGTTCCCAGCACAG-3' και 5'-CTGCTTTGCTTGTGCCTCTT-3', όπως περιγράφηκαν από τους Muhlbauer και συνεργάτες (109). Οι συνθήκες των κύκλων της PCR τροποποιήθηκαν σε σχέση με την ανωτέρω μελέτη (109). Πιο συγκεκριμένα, έγινε αύξηση της θερμοκρασίας υβριδοποίησης των εκκινητών με το DNA στους 57° C αυξάνοντας τους κύκλους της PCR σε 35.

Προσδιορισμός της αλληλουχίας του DNA (DNA sequencing)

Μετά την ολοκλήρωση της PCR, τα δείγματα καθαρίστηκαν με τη μέθοδο ExoSAP-it (exonuclease I, shrimp alkaline phosphatase enzymatic purification system, USB Corporation, Cleveland, OH) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι αντιδράσεις προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA εκτελέστηκαν με την μέθοδο ABI Prism Big Dye Terminator Sequencing kit v3.1 σε διάλυμα 1:4 (Applied Biosystems, Foster City, CA). Τα παραγόμενα προϊόντα καθορίστηκαν με την τεχνική της καθίζησης αλκοόλης/ EDTA. Τα τελικά προϊόντα του προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA (sequence products) επεξεργάστηκαν από τον αναλυτή ABI Prism 3730 Genetic Analyzer και τα δεδομένα που προέκυψαν (sequence data) αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό ABI Sequencer 4.1.4 (GeneCodes Corp., Ann Arbor, MI) (4, 127). Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν με τον προσδιορισμό της αλληλουχίας και της αντίστροφης έλικας του DNA.

Εικ. 19. Προσδιορισμός της αλληλουχίας του DNA με το λογισμικό ABI Sequencer 4.1.4

2.5. Μέθοδος μέτρησης των κυτταροκινών του ορού

Η φλεγμονώδης αντίδραση της ΟΠ εκτιμήθηκε με την μέτρηση των επιπέδων στον ορό της CRP, της IL-6 και της MCP-1. Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν συνελέχθησαν μέσα στις 24 πρώτες ώρες από την εισαγωγή των ασθενών. Οι μετρήσεις έγιναν με την χρήση φθορίζουσας ανοσολογικής μεθόδου (fluorescence-based capture sandwich immunoassay-Luminex Flowmetrix System, Austin, TX). Η ειδική μέθοδος ανίχνευσης της MCP-1 προήλθε από την εταιρεία BioSource International (Camarillo, CA). Τα δείγματα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο Bio-Plex Suspension, που περιλαμβάνει έναν αναγνώστη φθορισμού και το λογισμικό Bio-Plex Manager (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) (129).

2.6. Στατιστική ανάλυση

Οι συγκρίσεις μεταξύ των γονοτυπικών συχνοτήτων έγιναν με την χρήση του τεστ Armitage (Armitage Trend Test). Οι αναλογίες πιθανοτήτων (Odds Ratios, ORs) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης της τάξης του 95 % (95% Confidence Intervals, CIs) μετρήθηκαν με την χρήση των τεστ χ^2 και Fisher (Fisher Exact Test). Τα επίπεδα των κυτταροκινών στον ορό μεταξύ ασθενών με ΗΟΠ και ΒΟΠ καθώς και μεταξύ ασθενών με BMI >30 και BMI $\leq$ 30 συγκρίθηκαν με την χρήση του μη παραμετρικού τεστ Mann-Whitney U.

Για την πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ με την χρήση των συστημάτων APACHE-II και APACHE-O χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες Receiver-Operating (ROCs). Για τη σύγκριση της προγνωστικής ακρίβειας των συστημάτων APACHE-II και APACHE-O υπολογίστηκε η περιοχή κάτωθεν της καμπύλης (Area under the curve, AUC). Επιπλέον, η διαγνωστική ακρίβεια του κάθε συστήματος ξεχωριστά εκτιμήθηκε με τον προσδιορισμό της ευαισθησίας (sensitivity), της ειδικότητας (specificity), της θετικής προγνωστικής αξίας (Positive Predictive Value, PPV), της αρνητικής προγνωστικής αξίας (Negative Predictive Value, NPV) και της συνολικής ακρίβειας (accuracy).

Ανάλυση δυαδικής λογισμικής παλινδρόμησης (Binary Logistic Regression Analysis) χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί κατά πόσο ο δείκτης BMI και οι άλλες κλινικές παράμετροι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Σε όλες τις παραπάνω στατιστικές αναλύσεις τιμές της αξίας p (p-value) <0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

2.7. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Μελετήθηκαν 102 ασθενείς με ΟΠ που εισήχθησαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Πίτσμπουργκ, στο χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2003 και Οκτωβρίου 2004. Από τους παραπάνω ασθενείς, 50 ήταν άνδρες και 52 γυναίκες με μέση ηλικία 50 ετών (διακύμανση 15 - 90 έτη). Ενενήντα-ένα ασθενείς ήταν λευκοί (89%), 9 ήταν μαύροι (9%) και 2 ήταν λατινικής καταγωγής (2%). Η μέση τιμή του δείκτη BMI ήταν 27,4 (διακύμανση 13,6 – 42,8 kg/m²). Είκοσι-εννέα ασθενείς είχαν BMI >30 και ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκοι. Η ταξινόμηση της αιτιολογίας της ΟΠ περιελάμβανε χολολίθους σε 36 ασθενείς (35%), μετά από ERCP σε 21 ασθενείς (20%), ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα σε 18 ασθενείς (18%), λόγω αλκοόλ σε 15 ασθενείς (15%), λόγω χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων σε 5 ασθενείς (5%), υπερτριγλυκεριδαιμία σε 4 ασθενείς (4%) και λόγω παγκρεατικών όγκων σε 3 ασθενείς (3%). Η μέση τιμή του συστήματος APACHE-II ήταν 6,4 (διακύμανση 0 – 25, standard error of the mean, SEM 0,6). Η μέση τιμή του συστήματος του Ranson ήταν 1,64 (διακύμανση 0 – 8, SEM 0,2).

Από τους 102 ασθενείς, 19 παρουσίασαν ανεπάρκεια οργάνων και ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με ΒΟΠ και οι υπόλοιποι 83 ασθενείς ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με ΗΟΠ. Από τους 19 ασθενείς με ΒΟΠ, 13 ήταν άνδρες και 6 γυναίκες με μέση ηλικία 57 ετών (διακύμανση 23 - 90 έτη). Επτά από αυτούς τους ασθενείς ήταν παχύσαρκοι (37%). Η ταξινόμηση της αιτιολογίας της ΒΟΠ περιελάμβανε χολολίθους σε 6 ασθενείς, μετά από ERCP σε 3 ασθενείς, ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα σε 3 ασθενείς, αλκοόλ σε 5 ασθενείς, λόγω χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων σε 1 ασθενή και υπερτριγλυκεριδαιμία σε 1 ασθενή. Η μέση τιμή του συστήματος APACHE-II στους ασθενείς με ΒΟΠ ήταν 14,9 (διακύμανση 8 – 25, SEM 1,5). Η μέση τιμή του συστήματος του Ranson στους ασθενείς με ΒΟΠ ήταν 4,8 (διακύμανση 3 – 8, SEM 0,4) (πίνακας 8).

Πίνακας 8: Δημογραφικά στοιχεία, αιτιολογική ταξινόμηση, βαρύτητα και ΑΠΟ των ασθενών με ΟΠ

	ΗΟΠ (n=63)	ΒΟΠ (n=14)	Συνολικά (n=77)
Ηλικία (μέση τιμή, διακύμανση, SEM)	50 (15-89, 2,5)	59 (23-90, 4,9)	52 (15-90, 2,2)
Φύλο (Α/Γ)	30/33	10/4	40/37
Αιτιολογία			
Χολόλιθοι	19 (30%)	4 (29%)	23 (30%)
Μετά από ERCP	15 (24%)	4 (29%)	19 (25%)
Ιδιοπαθής	16 (25%)	2 (14%)	18 (23%)
Αλκοόλ	6 (10%)	2 (14%)	8 (10%)
Υπερτριγλυκεριδαιμία	3 (5%)	1 (7%)	4 (5%)
Φάρμακα	2 (3%)	1 (7%)	3 (4%)
Παγκρεατικοί όγκοι	2 (3%)	0 (0%)	2 (3%)
Βαρύτητα			
APACHE-II (μέση τιμή, διακύμανση, SEM)	4,5 (0-14, 0,4)	14,9 (8-25, 1,5)	6,4 (0-25, 0,6)
Ranson (μέση τιμή, διακύμανση, SEM)	0,8 (0-3, 0,1)	4,8 (3-8, 0,4)	1,5 (0-8, 0,2)
Ανεπάρκεια Οργάνων			
Καρδιαγγειακή καταπληξία	0	6	6
Πνευμονική ανεπάρκεια	0	12	12
Νεφρική ανεπάρκεια	0	10	10
Παγκρεατική νέκρωση	0	4	4
Θάνατος	0	6	6

Από τους 102 ασθενείς με ΟΠ, 23 ανέπτυξαν τοπικές επιπλοκές (23%), οι οποίες περιελάμβαναν παγκρεατικές ψευδοκύστεις σε 13 ασθενείς, ΠΝ σε 11 ασθενείς και ψευδοανευρύσματα σε 2 ασθενείς. Εκ των 19 ασθενών με ΒΟΠ, 11 ανέπτυξαν τοπικές επιπλοκές (59%), συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών με ΠΝ. Οι τοπικές και συστηματικές επιπλοκές παρουσιάζονται στον πίνακα 9 (130).

Συστηματικές επιπλοκές (N=19)	Τοπικές (N=23)
Αναπνευστική ανεπάρκεια 15	Ψευδοκύστεις 13
Καρδιακή ανεπάρκεια 8	Λοίμωξη στην ψευδοκύστη 2
Νεφρική ανεπάρκεια 10	Παγκρεατική νέκρωση 11
Μονή ανεπάρκεια οργάνου 10	Βακτηριακή λοίμωξη της ΠΝ 3
Πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων 9	Ψευδοανεύρυσμα 2
Θάνατος 5	

2.8. Γονότυποι της MCP-1

Ο πολυμορφισμός -2518 A/G της γονιδίου της MCP-1, ελέγχθηκε στους πρώτους 77 ασθενείς με ΟΠ καθώς και σε 116 υγιή άτομα. Εκ των 77 ασθενών με ΟΠ, 14 ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με ΒΟΠ και 63 ως ασθενείς με ΗΟΠ. Οι συχνότητες του πολυμορφισμού της MCP-1 ήταν: A/A 57% (n=66), A/G 34,5% (n=40) και G/G 8,5% (n=10) για τα υγιή άτομα. Για τους ασθενείς με ΗΟΠ: A/A 54% (n=34), A/G 33,5% (n=21) και G/G 12,5% (n=8). Για τους ασθενείς με ΒΟΠ: A/A 14% (n=2), A/G 64% (n=9) και G/G 22% (n=3, πίνακας 7). Οι συχνότητες των διαφορετικών γονότυπων στην ομάδα των υγιών ατόμων της μελέτης μας ήταν παρόμοια με προηγούμενες μελέτες (109, 111-113). Οι γονότυποι των ασθενών με ΗΟΠ και των υγιών ατόμων ήταν παρόμοιοι ($p>0,5$). Οι διαφορές στη συχνότητα των ασθενών με γονότυπο A/A σε σχέση με τους ασθενείς με το αλληλόμορφο G (A/G ή G/G), εμφανίζονται στον πίνακα 10 και στην εικόνα 20.

<i>Πίνακας 10: Γονότυποι υγιών ατόμων, ασθενών με ΗΟΠ και ΒΟΠ</i>			
Γονότυπος	Υγιείς (n = 116)	ΗΟΠ (n = 63)	ΒΟΠ (n = 14)
A/A	66 (57%)	34 (54%)	2 (14%)
A/G	40 (34,5%)	21 (33,5%)	9 (64%)
G/G	10 (8,5%)	8 (12,5%)	3 (22%)

Εικ. 20. Συχνότητα του αλληλομόρφου G σε υγιείς, ασθενείς με ΗΟΠ και ΒΟΠ.

Ο γονότυπος της MCP-1 ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης ελαφριάς ή βαριάς φλεγμονώδους απάντησης στην παγκρεατική προσβολή. Οι ασθενείς με ΒΟΠ είχαν σημαντικά υψηλότερη αναλογία του αλληλομόρφου G σε σχέση με τα υγιή άτομα ($p < 0,003$). Η σύγκριση της παρουσίας του G αλληλομόρφου (γονότυποι A/G και G/G) σε σχέση με τον γονότυπο A/A σε ασθενείς με ΒΟΠ και υγιή άτομα, έδειξε μια ισχυρή επίδραση του αλληλομόρφου G στην βαρύτητα της ΟΠ (OR 7,8, 95% CI 1,6-74,9, $p < 0,003$). Η σύγκριση των γονότυπων σε ασθενείς με ΒΟΠ και ασθενείς με ΗΟΠ έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (OR 7, 95% CI 1,5-34, $p < 0,007$). Από την πλευρά του γονότυπου A/A, οι πιθανότητες ανάπτυξης ΒΟΠ σε ασθενείς με αυτόν τον γονότυπο είναι χαμηλές (OR 0,13, 95% CI 0,01-0,61, $p < 0,003$). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για την ανάπτυξη ΟΠ, μπορούν να ταξινομηθούν σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη βαριάς νόσου με βάση τον γονότυπο της MCP-1 (131).

2.9. Επίπεδα της MCP-1 στον ορό

Τα επίπεδα της MCP-1 στον ορό μετρήθηκαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή των ασθενών με ΟΠ στο νοσοκομείο. Οι τιμές της MCP-1 συγκρίθηκαν μεταξύ των ασθενών με ΗΟΠ και ΒΟΠ, όπως φαίνεται στο σχήμα 3. Οι ασθενείς με ΒΟΠ είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της MCP-1 στον ορό (μέση τιμή 2347 pg/mL $\pm$ 1116, διακύμανση 114-13071 pg/mL) σε σχέση με ασθενείς με ΗΟΠ (μέση τιμή 306 pg/mL $\pm$ 35, διακύμανση 18-2207 pg/mL) ($p=0,002$). Οι δύο υψηλότερες τιμές της MCP-1 στους ασθενείς με ΒΟΠ (13071 και 11092 pg/mL) καθώς και η υψηλότερη τιμή της MCP-1 στους ασθενείς με ΗΟΠ (2207 pg/mL) φαίνονται να είναι δυσανάλογα υψηλές σε σχέση με τις υπόλοιπες μετρηθείσες τιμές της MCP-1. Το παραπάνω εγείρει ερωτηματικά για το αν οι παραπάνω υψηλές τιμές της MCP-1 καθορίζουν την στατιστική σημαντικότητα μεταξύ ασθενών με ΒΟΠ και ΗΟΠ. Για αυτόν τον λόγο, επαναλάβαμε την στατιστική ανάλυση εξαιρώντας τις τρεις αυτές υψηλότερες τιμές της MCP-1 (outliers) και βρήκαμε επίσης ότι τα επίπεδα της MCP-1 στους ασθενείς με ΒΟΠ παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με αυτά των ασθενών με ΗΟΠ ($p<0,01$).

Η μέση τιμή της MCP-1 στον ορό σε υγιή άτομα μετρήθηκε 315 pg/mL $\pm$ 181, η οποία είναι παρόμοια με τη μέση τιμή της MCP-1 στους ασθενείς με ΗΟΠ. Χρησιμοποιήσαμε το άθροισμα της μέσης τιμής της MCP-1 στα υγιή άτομα συν δύο διακυμάνσεις (standard deviations, SD), το οποίο μετρήθηκε 677 pg/mL, ως το ανώτερο όριο για τα φυσιολογικά επίπεδα της MCP-1 στον ορό. Έντεκα ασθενείς βρέθηκαν με τιμές της MCP-1 υψηλότερες από 677 pg/mL, εκ των οποίων οι 8 ήταν ασθενείς με ΒΟΠ και 5 από αυτούς πέθαναν. Με βάση το παραπάνω όριο (cut off level), τα επίπεδα της MCP-1 έδειξαν 57% ευαισθησία, 95% ειδικότητα, 73% θετική προγνωστική αξία, 91% αρνητική προγνωστική αξία και 88% συνολική ακρίβεια στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς. Συγκρίνοντας την έκβαση του ασθενούς με κριτήριο την επιβίωση ή τον θάνατο, τα επίπεδα της MCP-1 στον ορό έδειξαν 100% ευαισθησία, 92% ειδικότητα, 45% θετική προγνωστική αξία,

100% αρνητική προγνωστική αξία και 92% συνολική ακρίβεια στην πρόγνωση της θνητότητας των ασθενών (131).

Εικ. 21: Επίπεδα στον ορό της MCP-1 στους 77 ασθενείς με ΟΠ. Στα κουτιά περιλαμβάνονται οι τιμές της MCP-1 από το 25ο ως 75ο ποσοστό και στις οριζόντιες γραμμές το 95% όλων των τιμών. Πιθανοί outliers απεικονίζονται ως μικροί κύκλοι.

2.10. Σύγκριση συστημάτων APACHE-O και APACHE-II στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ

Το σύστημα APACHE-O, μετρηθέν κατά την εισαγωγή των ασθενών με ΟΠ και συγκρινόμενο με το APACHE-II επέδειξε την ίδια ακρίβεια (περιοχή κάτω από την καμπύλη, AUC: 0,895 και AUC: 0,893 αντίστοιχα) στην πρόγνωση βαριάς έκβασης της νόσου.

Εικ. 22: Καμπύλες Receiver operating curves για την πρόγνωση της ΒΟ με τη χρήση του συστήματος APACHE-O κατά την εισαγωγή του ασθενούς (συνεχόμενη γραμμή) και APACHE-II (διακεκομμένη γραμμή).

Η ευαισθησία, η ειδικότητα, οι προγνωστικές αξίες και η ακρίβεια των συστημάτων APACHE κατά την εισαγωγή των ασθενών, φαίνονται στον πίνακα 9. Η

επιλογή του βαθμού 9 ως επίπεδο «cut off» για το σύστημα APACHE-O, έδειξε ευαισθησία της τάξης του 84%, 82% ειδικότητα, 52% θετική προγνωστική αξία, 96% αρνητική προγνωστική αξία και 83% συνολική ακρίβεια στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ. Η επιλογή του βαθμού 8, ως συγκριτικού ορίου για το σύστημα APACHE-II, έδειξε παρόμοια ευαισθησία της τάξης του 79%, 83% ειδικότητα, 52% θετική προγνωστική αξία, 95% αρνητική προγνωστική αξία και 83% συνολική ακρίβεια στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ. Τόσο το σύστημα APACHE-O, όσο και το σύστημα APACHE-II επέδειξαν υψηλότερη ακρίβεια στην πρόγνωση της ανάπτυξης ανεπάρκειας οργάνων σε σχέση με την πρόγνωση της ανάπτυξης ΠΝ (AUC: 0,780 και 0,766 αντίστοιχα) (130).

Πίνακας 11. Ευαισθησία, ειδικότητα, PPV, NPV και συνολική ακρίβεια των APACHE

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)
APACHE-O κατά την εισαγωγή του ασθενούς					
>7	90	70	41	97	74
>8	84	80	49	96	81
>9	84	82	52	96	83
>10	74	86	54	94	84
APACHE-II κατά την εισαγωγή του ασθενούς					
>7	90	77	47	97	80
>8	79	83	52	95	83
>9	74	85	47	93	80
>10	69	89	59	93	86

2.11. Κλινικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων σε ασθενείς με ΟΠ

Κατά την ανάλυση της λογισμικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis), ο δείκτης BMI > 30 βρέθηκε να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων σε ασθενείς με ΟΠ (OR 2,8, p= 0,048, 95% CI 1,1 – 7,9). Οι συχνότητες της ανεπάρκειας οργάνων, ΠΝ και θανάτου μεταξύ ασθενών με δείκτη BMI > 30 (παχύσαρκοι) ή BMI ≤ 30 (μη παχύσαρκοι) εμφανίζονται στο σχήμα 6. Τριάντα-ένα τις εκατό (31%) και 17% των παχύσαρκων ασθενών με ΟΠ ανέπτυξαν ανεπάρκεια οργάνων και ΠΝ αντίστοιχα, ενώ οι συχνότητες για μη παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ ήταν 14% και 8%, αντίστοιχα. Επιπλέον, ο δείκτης BMI > 30 βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θάνατο σε ασθενείς με ΟΠ (OR 11,2, p= 0,022, 95% CI 1,05 – 572,9).

Από τις λοιπές κλινικές παραμέτρους που καταγράφηκαν κατά την εισαγωγή των ασθενών με ΟΠ: φύλο, φυλή, ηλικία, κάπνισμα, χρήση αλκοόλ, παρουσία νοσηροτήτων και αιτιολογία της ΟΠ, καμία δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Βρέθηκε μια τάση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της ανάπτυξης ΒΟΠ (OR 2,9, p=0,06), αλλά χωρίς να φθάσει τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας (130).

Εικ. 23: Συχνότητα (%) ανεπάρκειας οργάνων, παγκρεατικής νέκρωσης και θανάτου σε παχύσαρκους εναντίον μη-παχύσαρκων ασθενών με ΟΠ.

2.12. Σύγκριση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής στον ορό μεταξύ παχύσαρκων και μη-παχύσαρκων ασθενών με ΟΠ

Τα επίπεδα στον ορό της IL-6, της MCP-1 και της CRP σε όλους τους ασθενείς με ΟΠ, σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ασθενείς παρουσιάζονται στον πίνακα 10. Η μέση τιμή της IL-6 στον ορό κατά τις πρώτες 24 ώρες της εισαγωγής των ασθενών με ΟΠ μετρήθηκε 520 pg/mL, της MCP-1 699 pg/mL και της CRP 10,9 mg/dL. Η μέση τιμή των παραπάνω κυτταροκινών στους παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ ήταν 612 pg/mL, 870 pg/mL και 18 mg/dL αντίστοιχα. Επιπλέον, η μέση τιμή αυτών των κυτταροκινών στους μη παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ ήταν 484 pg/mL, 629 pg/mL και 7,6 mg/dL αντίστοιχα. Τα επίπεδα της CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα σε παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς ($p=0,0001$). Τα επίπεδα της IL-6 και της MCP-1 βρέθηκαν επίσης να είναι υψηλότερα στους παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς, αλλά δεν έφτασαν τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,368$ και $0,325$ αντίστοιχα).

Η μέση τιμή του συστήματος του Ranson σε όλους τους 102 ασθενείς με ΟΠ ήταν 1,64. Για τους παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ, η μέση τιμή Ranson ήταν 2,38 και για τους μη παχύσαρκους ασθενείς 1,34. Η διαφορά αυτή των τιμών του συστήματος του Ranson μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ασθενών με ΟΠ ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,021$) (130).

Πίνακας 12: Τιμές των IL-6, MCP-1, CRP και κριτηρίων του Ranson σε παχύσαρκους εναντίον μη-παχύσαρκων ασθενών

	Συνολικά	Παχύσαρκοι	Μη-παχύσαρκοι	p
IL-6 pg/ml μέση τιμή (SEM)	520 ($\pm$ 217)	612 ($\pm$ 260)	484 ($\pm$ 285)	0,368
MCP-1 pg/ml μέση τιμή (SEM)	699 ($\pm$ 214)	870 ($\pm$ 471)	629 ($\pm$ 235)	0,325
CRP mg/dl μέση τιμή (SEM)	10,9 ($\pm$ 1,2)	18,0 ($\pm$ 2,5)	7,6 ($\pm$ 1,0)	0,0001
Ranson μέση τιμή (SEM)	1,64 ($\pm$ 0,19)	2,38 ($\pm$ 0,45)	1,34 ($\pm$ 0,19)	0,021

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.13. Το G αλληλόμορφο της MCP-1 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ

Η παρούσα αποτελεί μια μελέτη με προοπτική σε έναν πληθυσμό συνεχόμενων ασθενών με ΟΠ, προερχόμενων από τις κεντρικές Ηνωμένες Πολιτείες. Βασιζόμενοι στην ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων, 14 από τους 77 πρώτους ασθενείς ταξινομήθηκαν ως ΒΟΠ (18%), ποσοστό που είναι παρόμοιο με άλλες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Μέχρι και σήμερα υπάρχουν περιορισμοί στην ταξινόμηση ασθενών με ΟΠ με βάση τα κριτήρια του Ranson, το σύστημα APACHE-II ή τα κριτήρια της Ατλάντα. Λόγω της χαμηλής τους ευαισθησίας και ειδικότητας στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ, ενδείκνυται μια κριτική επαναξιολόγηση των παραπάνω συστημάτων ταξινόμησης.

Μια κλινική μελέτη 77 ασθενών έχει σε γενικές γραμμές περιορισμένη ισχύ για την ανίχνευση μικρών διαφορών μεταξύ συχνοτήτων καθώς εμπεριέχει τον κίνδυνο για στατιστικό λάθος τύπου 2. Παρά ταύτα, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι το αλληλόμορφο G της MCP-1 έχει ιδιαίτερα ισχυρή επίδραση στην βαρύτητα της νόσου (υψηλή OR). Η πιθανότητα ότι αυτό μας το εύρημα είναι βιολογικώς σημαντικό, ενισχύεται επιπλέον από την σημαντικότητα της MCP-1 για την ανάπτυξη βαριάς νόσου στα πειραματικά μοντέλα της ΟΠ, από την σχεδίαση της συγκεκριμένης έρευνας βασιζόμενης στην παραπάνω υπόθεση (hypothesis driven study design), από την παρατήρηση πως το G αλληλόμορφο της MCP-1 αποτελεί λειτουργικό πολυμορφισμό σε άλλες ανθρώπινες νόσους καθώς και από το εύρημα μας ότι ασθενείς με το G αλληλόμορφο έχουν υψηλότερα επίπεδα της MCP-1 στον ορό. Τα δυνητικώς σημαντικά ευρήματα της μικρής σε μέγεθος μελέτης μας, επιβάλλεται να επιβεβαιωθούν σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, προτού να μπορούν να γενικευθούν στην κλινική πράξη.

Πρόσφατες εξελίξεις στην μοριακή γενετική και ανοσολογία επιτρέπουν την κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξη ΒΟΠ. Σε αυτή τη μελέτη,

εστιάσαμε στην γενετική έκφραση της MCP-1 ως πιθανού πρώιμου μεσολαβητή της φλεγμονώδους αντίδρασης στην ΟΠ. Επιβεβαιώσαμε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της MCP-1 και της βαρύτητας της ΟΠ. Ασθενείς με ΒΟΠ παράγουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της MCP-1 στον ορό σε σχέση με ασθενείς με ΗΟΠ. Η υψηλότερη έκφραση της MCP-1 μπορεί να αυξάνει την διήθηση του παγκρέατος από μονοκύτταρα και μακροφάγα μέσα από την χημειοτακτική δράση της και να ενισχύει επιπλέον την συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, όπως έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα. Από τους ασθενείς με ΒΟΠ, τα υψηλότερα επίπεδα της MCP-1 στον ορό βρέθηκαν σε εκείνους οι οποίοι απεβίωσαν μέσα στις πρώτες μέρες της νόσου λόγω της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτό το εύρημα προτείνει ότι η βαριά φλεγμονώδης αντίδραση στην ΟΠ σχετίζεται με κακή έκβαση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας.

Ο γονότυπος της MCP-1 φαίνεται να αποτελεί έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ, ενώ τα επίπεδα της MCP-1 στον ορό, οι μετρήσεις των συστημάτων APACHE-II και Ranson αποτελούν πρώιμους δείκτες εκκολαπτόμενης ΒΟΠ. Επομένως, ο γονότυπος της MCP-1 και οι τιμές της MCP-1 στον ορό έχουν διαφορετικές χρήσεις. Η γνώση του γονότυπου της MCP-1 σε έναν ασθενή με χολολίθους, ο οποίος είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη ΟΠ, μπορεί να ενισχύσει την ανάγκη άμεσης χειρουργικής χολοκυστεκτομής, όταν ο ασθενής ταξινομηθεί γονοτυπικά στην ομάδα υψηλού κινδύνου για ΒΟΠ. Η γνώση των επιπέδων της MCP-1 στον ορό, νορίς στην πορεία της νόσου ενός ασθενούς με ΟΠ μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη βαριάς μετέπειτα κλινικής πορείας και να κατευθύνει την απόφαση του ιατρού για την απευθείας εισαγωγή του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Επιπλέον, η ανακάλυψη ότι η MCP-1 έχει τόσο σημαντικό ρόλο στην πορεία της ΟΠ, μπορεί να κατευθύνει την έρευνα προς ειδικές θεραπείες που να στοχεύουν το μόριο της MCP-1 και πιθανώς να βελτιώνουν την έκβαση της νόσου όταν χορηγηθούν στα πρώιμα στάδιά της.

Η ΟΠ προκαλείται από πολλές διαφορετικές αιτίες και ακολουθεί ποικίλες κλινικές πορείες ώστε ένας μόνο δείκτης, όπως ο γονότυπος της MCP-1, να μην μπορεί να προβλέψει πλήρως την έκβαση μιας τόσο πολύπλοκης πάθησης. Παρόλα αυτά, στην μελέτη μας με εξαίρεση δύο ασθενών, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς με ΒΟΠ (86%)

βρέθηκαν να έχουν το υψηλού κινδύνου G αλληλόμορφο της MCP-1. Επομένως, ο γονότυπος της MCP-1 αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ, αλλά δεν καθορίζει ολόκληρο το φάσμα της νόσου. Η δική μας άποψη για τον ρόλο της MCP-1 στην μεγέθυνση της ανοσολογικής αντίδρασης που ακολουθεί την παγκρεατική προσβολή, φαίνεται στην εικόνα 24. Για παράδειγμα, εάν το μέγεθος της παγκρεατικής προσβολής, είναι αντίστοιχο του σημείου α στο παρακάτω σχήμα, τότε η φλεγμονώδης αντίδραση θα είναι βαριά σε ασθενείς που έχουν το G αλληλόμορφο της MCP-1, αλλά ελαφριά σε ασθενείς με τον A/A γονότυπο. Εάν η παγκρεατική προσβολή είναι εκτεταμένη, που αντιστοιχεί στο σημείο β του σχήματος, τότε ακόμη και ασθενείς με A/A γονότυπο θα ακολουθήσουν βαριά κλινική πορεία, ενώ οι ασθενείς με το G αλληλόμορφο κινδυνεύουν να πεθάνουν από την ΒΟΠ.

Εικ. 24: Ο ρόλος του γονότυπου της MCP-1 στην ανάπτυξη ΒΟΠ σε ασθενείς με ανάλογη έκταση παγκρεατικής προσβολής.

Η ΒΟΠ συνεχίζει να προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Οι προσπάθειες του Ranson και άλλων επιστημόνων στο παρελθόν, να προβλέψουν τους ασθενείς εκείνους που έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη επιπλοκών και θανάτου από την ΟΠ, βελτίωσαν τη γνώση μας πάνω στην ΟΠ. Επειδή η ΟΠ είναι μια πολύπλοκη νόσος, με ποικίλες δυνητικές επιπλοκές, πιστεύουμε, ότι δεν είναι δυνατόν ένας μόνο δείκτης να προβλέπει όλες τις πιθανές επιπλοκές. Συνεπώς, οι κλινικοί ιατροί θα συνεχίσουν να βασίζονται σε πολλαπλούς προγνωστικούς δείκτες ώστε να καταφέρουν να προσδιορίσουν την βαρύτητα της παγκρεατικής προσβολής, την έκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης και τους διαφορετικούς τύπους επιπλοκών, όπως η αναπνευστική ανεπάρκεια ή η παγκρεατική νέκρωση.

Η παρούσα μελέτη προτείνει πως η γενετική ποικιλότητα στην φλεγμονώδη απόκριση κατά την παγκρεατική προσβολή, προδιαθέτει σημαντικά είτε σε ήπια, είτε σε βαριά κλινική πορεία. Εφόσον η απάντηση είναι γενετικώς προκαθορισμένη, είναι πιθανό να μπορούμε να προβλέπουμε ποιός από τους ασθενείς που είναι σε κίνδυνο για την ανάπτυξη ΟΠ, είναι επίσης σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη βαριάς νόσου.

2.14. Η παχυσαρκία αυξάνει την βαρύτητα της ΟΠ: η απόδοση του συστήματος APACHE-0 και η συσχέτιση με την φλεγμονώδη αντίδραση

Ο Lankisch και οι συνεργάτες (114) ήταν από τους πρώτους που αναγνώρισαν ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Από τότε αρκετές επακόλουθες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει και επαυξήσει το παραπάνω εύρημα. Στην παρούσα μελέτη κατεγράφησαν 102 ασθενείς με ΟΠ, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Πίτσμπουργκ που αποτελεί ένα μεγάλο κέντρο αναφοράς ασθενών. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών μας (σχεδόν 30%) ήταν παχύσαρκοι, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες από άλλα μέρη του κόσμου όπου το ποσοστό παχυσαρκίας κυμαινόταν μεταξύ 2% και 8%. Η μελέτη μας επέδειξε πως η παχυσαρκία έχει στενή σχέση με την ανάπτυξη ΒΟΠ. Με την χρήση ανάλυσης λογισμικής παλινδρόμησης, οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΟΠ βρέθηκαν να έχουν 2,8 φορές υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων, σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ.

Μελετήσαμε επίσης, εάν η προσθήκη της παχυσαρκίας σε ένα πολυπαραγοντικό σύστημα αξιολόγησης της βαρύτητας των ασθενών βελτιώνει την προγνωστική ακρίβεια για την έκβαση της ΟΠ στον πληθυσμό μας, όπως είχε προηγουμένως προταθεί από τους Johnson και συνεργάτες (126). Βρήκαμε ότι η παραπάνω προσθήκη δεν βελτιώνει την πρόγνωση. Η προσθήκη του δείκτη BMI στο σύστημα APACHE-II δεν βελτίωσε την προγνωστική ακρίβεια κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο (APACHE-O AUC 0,895 και APACHE-II AUC 0,893). Μία πιθανή αιτιολογία για την περιορισμένη εφαρμογή του συστήματος APACHE-O είναι ότι οι μόνοι ασθενείς που θα αναταξινομηθούν από ήπια σε βαριά νόσο είναι αυτοί με έναν δείκτη BMI από 26 έως 30 και με APACHE-II βαθμό 7, ή εκείνοι με δείκτη BMI > 30 και με APACHE-II βαθμό 6 ή 7. Ακόμη, η ανάλυση λογισμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι όλοι οι παχύσαρκοι ασθενείς είναι σε αυξημένο κίνδυνο για συστηματικές επιπλοκές ανεξαρτήτου αιτιολογίας της ΟΠ ή μεγέθους της αρχικής παγκρεατικής προσβολής. Τα συστήματα APACHE-II και

APACHE-O θα πρέπει λοιπόν να συμπεριλαμβάνονται σε ένα συνεχές παρά δυαδικό σύστημα μέτρησης του κινδύνου για ανάπτυξη ΒΟΠ.

Μια βασική ερώτηση που προκύπτει είναι γιατί οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Ο Mery και οι συνεργάτες του (119) πρότειναν πως η βαρύτητα της ΟΠ σχετίζεται με την ανδροειδή κατανομή του λίπους (OR 9,2, 95% CI 1,7 – 51) και με την αυξημένη περιφέρεια μέσης (waist circumference, OR 13,4, 95% CI 2,4-74) παρά με το ολικό ποσοστό λίπους στο σώμα. Υπέθεσαν ότι η ανδροειδής κατανομή του λίπους αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ, διότι αυτός ο τύπος παχυσαρκίας σχετίζεται με μια «υπερμεγέθη» φλεγμονώδη απάντηση.

Αν και η σχέση της παχυσαρκίας και της φλεγμονώδους αντίδρασης αποτελούν ευρύ θέμα έρευνας υπάρχει μια σημαντική παρατήρηση η οποία μπορεί να είναι σημαντική για τον κίνδυνο της ανάπτυξης ΒΟΠ. Ο Takahashi και οι συνεργάτες (132) χρησιμοποίησαν την τεχνική μικροσυστοιχιών σε μια προσπάθεια να αναγνωρίσουν παραμέτρους που εξηγούν την σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και αγγειακών διαταραχών. Μελέτησαν την έκφραση του mRNA σε 12.000 γονίδια του λιπώδους ιστού ποντικών με φυσιολογικό βάρος και παχύσαρκων ποντικών. Η έκφραση του mRNA της MCP-1 βρέθηκε 7,2 φορές αυξημένη στα παχύσαρκα ποντίκια σε σχέση με τα φυσιολογικά ποντίκια. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της MCP-1 στα λιποκύτταρα των παχύσαρκων ποντικών ήταν 5 φορές υψηλότερα από ότι στα λιποκύτταρα των φυσιολογικών ποντικών. Τα επίπεδα της MCP-1 στον ορό ήταν επίσης υψηλότερα στα παχύσαρκα ποντίκια. Βρέθηκε επίσης μια στενή συσχέτιση μεταξύ επιπέδων της MCP-1 στον ορό και του βάρους του σώματος των ποντικών. Μια παρόμοια συσχέτιση έχει βρεθεί και στους ανθρώπους. Ο Trosheid και οι συνεργάτες (133) έδειξαν ότι οι αλλαγές των επιπέδων της MCP-1 στο πλάσμα σχετίζονται σημαντικά με τις αλλαγές στο σπλαχνικό λίπος ($r=0,41$, $p=0,02$). Η άσκηση οδήγησε σε ελάττωση των επιπέδων της MCP-1 στον ορό των παχύσαρκων ασθενών.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις έδειξαν ότι η παχυσαρκία πιθανώς αυξάνει τον κίνδυνο για εκτεταμένη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της υπερέκφρασης της MCP-1 καθώς και άλλων αδιποκινών. Η έκφραση αυτή της MCP-1 στους παχύσαρκους ασθενείς

είναι λιποεξαρτώμενη και όχι γενετικά καθορισμένη και οδηγεί σε μεγέθυνση της ανοσολογικής απάντησης στην παγκρεατική προσβολή. Εντούτοις, επιπλέον φυλετικές και περιβαλλοντικές διαφορές είναι πιθανώς σημαντικές, μια και η επίδραση της παχυσαρκίας στην βαρύτητα της ΟΠ εμφανίζεται μεγαλύτερη στην Νότια Αφρική (115), μέτρια στο Μεξικό (117) και μικρότερη στην Ταϊβάν (118).

Για να επαληθεύσουμε την υπόθεση ότι η παχυσαρκία μεγεθύνει την φλεγμονώδη απάντηση στην παγκρεατική προσβολή μέσω των αδιποκινών, οι οποίες εμφανίζονται «υπερδραστήριες» σε παχύσαρκους ασθενείς, μελετήσαμε την φλεγμονώδη απάντηση στην ΟΠ με πολλαπλούς τρόπους. Μετρήσαμε τα επίπεδα στον ορό τριών διαφορετικών δεικτών φλεγμονής μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή των ασθενών καθώς επίσης υπολογίσαμε τα κριτήρια του Ranson. Δείξαμε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με δείκτη BMI > 30 έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της CRP (όψιμος δείκτης φλεγμονής) στον ορό σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς. Οι μέσες τιμές των IL-6 και MCP-1 (πρώιμοι δείκτες φλεγμονής) βρέθηκαν υψηλότερες στους παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ, αλλά δεν έφτασαν τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς. Τα κριτήρια του Ranson, τα οποία αποτελούν έναν έμμεσο δείκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερα στους παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς.

Ένας μείζων περιορισμός στην μελέτη των ανωτέρω δεικτών της φλεγμονής ήταν η διακύμανση στον χρόνο μεταξύ της έναρξης της ΟΠ και της εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο. Ο περιορισμός αυτός πιθανότατα είχε μεγαλύτερη επίδραση στην ακρίβεια των μετρήσεων των πρώιμων δεικτών, IL-6 και MCP-1. Συνεπώς, είναι πιθανό ότι τα επίπεδα των πρώιμων δεικτών της φλεγμονής μπορεί να είχαν ήδη αρχίσει να ελαττώνονται όταν λήφθηκαν τα δείγματα του αίματος σε πολλούς από τους ασθενείς μας. Η κορύφωση των επιπέδων της CRP λαμβάνει χώρα στις 48 με 72 ώρες από την έναρξη της ΟΠ. Τα επίπεδα της CRP τείνουν να παραμένουν υψηλά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τα επίπεδα της IL-6 και της MCP-1. Συνεπώς, η CRP αποτελεί πιθανότατα έναν πιο ακριβή δείκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης στην μελέτη μας σε σχέση με τους πρώιμους δείκτες IL-6 και MCP-1. .

Μια εναλλακτική υπόθεση είναι ότι η παχυσαρκία επάγει το μονοπάτι της φλεγμονής σε στάδιο κάτωθεν του σταδίου δράσης της IL-6 και MCP-1. Η σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP και των κριτηρίων του Ranson σε παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ, υποστηρίζει βέβαια ότι η παχυσαρκία μεγεθύνει την φλεγμονώδη απάντηση. Η υπόθεση αυτή θα χρειαστεί περαιτέρω μελέτες για να εδραιωθεί, μια και δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς υφίστανται πιο εκτεταμένη παγκρεατική προσβολή που οδηγεί σε σχετικά αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ. Μελέτη αυτών των δεικτών της φλεγμονής σε παχύσαρκους ασθενείς, που παρουσιάζουν άλλου τύπου οξείες κοιλιακές προσβολές, όπως εντερική διάτρηση και οξεία χολοκυστίτιδα, θα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα.

Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι η μελέτη μας έδειξε ότι (1) σε έναν πληθυσμό με υψηλό ποσοστό παχύσαρκων ασθενών, το σύστημα APACHE-O δεν βελτιώνει την ακρίβεια του συστήματος APACHE-II για την πρόγνωση της βαρύτητας της ΟΠ, (2) η παχυσαρκία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη συστηματικών επιπλοκών σε ασθενείς με ΟΠ και (3) η παχυσαρκία οδηγεί στην ανάπτυξη ΒΟΠ δια της μεγέθυνσης της φλεγμονώδους απόκρισης στην παγκρεατική προσβολή.

3. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κλινική πορεία της οξείας παγκρεατίτιδας (ΟΠ) αντανακλά την ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης και ταξινομείται σε ήπια ΟΠ (ΗΟΠ) και βαριά ΟΠ (ΒΟΠ). Η έκφραση του γονιδίου της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (MCP-1) επηρεάζεται από έναν A/G πολυμορφισμό (-2518) με το G αλληλόμορφο να αυξάνει την παραγωγή της MCP-1. Παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές από ΟΠ. Το σύστημα APACHE-O έχει προταθεί ότι βελτιώνει την ακρίβεια του συστήματος APACHE-II στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ.

Στόχοι: 1) Να διευκρινίσουμε αν ο πολυμορφισμός στο γονίδιο της MCP-1 στη θέση -2518 επηρεάζει την βαρύτητα της ΟΠ, 2) αν το σύστημα APACHE-O βελτιώνει την προγνωστική αξία του συστήματος APACHE-II και 3) να διερευνήσουμε την υπόθεση ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΒΟΠ λόγω της μεγαλύτερης φλεγμονώδους απόκρισης που παρουσιάζουν στην παγκρεατική προσβολή.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 102 ασθενείς με ΟΠ και 116 άτομα αποτέλεσαν την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Ο A/G γονότυπος της MCP-1 ανιχνεύθηκε με την μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης και με προσδιορισμό της αλληλουχίας του DNA. Τα επίπεδα της MCP-1 στον ορό μετρήθηκαν με φθορίζουσα ανοσολογική μέθοδο. Υπολογίσθηκαν οι καμπύλες ROC των συστημάτων APACHE-II και APACHE-O. Η παχυσαρκία και άλλες κλινικές παράμετροι εκτιμήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ με τη χρήση ανάλυσης λογισμικής παλινδρόμησης. Συγκρίναμε τα επίπεδα των IL-6, MCP-1 και CRP στον ορό και των κριτηρίων του Ranson σε παχύσαρκους και μη-παχύσαρκους ασθενείς με ΟΠ.

Αποτελέσματα: 19 ασθενείς ανέπτυξαν ανεπάρκεια οργάνων και ταξινομήθηκαν ως ΒΟΠ. Οι ασθενείς με ΒΟΠ βρέθηκαν να έχουν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό του G αλληλομόρφου (86%) σε σχέση με τους ασθενείς με ΗΟΠ (46%) ($p < 0,007$). Οι ασθενείς με ΒΟΠ είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα της MCP-1 στον ορό σε σχέση με τους

ασθενείς με ΗΟΠ ($p=0,002$). Το 28% των ασθενών ήταν παχύσαρκοι ($BMI >30$). Τα συστήματα APACHE-O (AUC: 0,895) και APACHE-II (AUC: 0,893) έδειξαν παρόμοια ακρίβεια στην πρόγνωση της ανάπτυξης ΒΟΠ. Η παχυσαρκία βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ (OR: 2,8, $p=0,048$) και θνητότητας (OR: 11,2, $p=0,022$). Τα επίπεδα της CRP ($p=0,0001$) και τα κριτήρια Ranson ($p=0,021$) βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στους παχύσαρκους ασθενείς. Τα επίπεδα των IL-6 και MCP-1 βρέθηκαν υψηλότερα στους παχύσαρκους ασθενείς, χωρίς όμως να είναι στατιστικώς σημαντικά.

Συμπεράσματα: Το -2518 G αλληλόμορφο της MCP-1 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Τα επίπεδα της MCP-1 δείχνουν να αποτελούν ακριβή προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη ΒΟΠ και θανάτου. Η παχυσαρκία αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΒΟΠ. Το σύστημα APACHE-O κατά την εισαγωγή των ασθενών δεν είναι πιο ακριβές από το σύστημα APACHE-II. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας προτείνουν ότι η παχυσαρκία αυξάνει την βαρύτητα της ΟΠ λόγω της μεγαλύτερης ανοσολογικής απόκρισης στην παγκρεατική προσβολή.

SUMMARY:

Background: Acute pancreatitis (AP) reflects the intensity of the inflammatory response and is divided into mild AP (MAP) or severe AP (SAP). Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) gene expression is altered by an A/G polymorphism (-2518), with the G allele increasing MCP-1 production. Obese patients appear to be at risk for complications of AP. APACHE-O score has been suggested to improve APACHE-II accuracy in predicting severe outcome in AP.

Aims: To determine whether: 1) the MCP-1 -2518 A/G polymorphism affects the severity of AP, 2) if APACHE-O score adds any predictive value to APACHE-II score and 3) to test the hypothesis that obese patients are at increased risk of SAP because of a more intense inflammatory response to pancreatic injury.

Methods: 102 consecutive AP patients and 116 controls were evaluated. The A/G genotype was evaluated by polymerase chain reaction amplification and DNA sequencing. MCP-1 serum levels were quantified using a fluorescence bead-based immunoassay. Receiver operating curves (ROC) for prediction of SAP were calculated using admission APACHE-II and APACHE-O scores. Binary logistic regression was performed to assess if obesity is a risk for SAP and to determine the clinical factors associated with severe disease. Serum levels of IL-6, MCP-1 and CRP as well as Ranson's scores were compared between obese and non-obese patients.

Results: Nineteen patients developed organ dysfunction and were classified as SAP. Patients with SAP had a significantly greater proportion of the G allele (86%) than did MAP patients (46%) ($p<0.007$). As predicted by the genotype, the serum MCP-1 levels were significantly higher in the SAP patients when compared with the MAP patients ($p=0.002$). Using a body mass index (BMI) >30 , 28% of the subjects were obese. Admission APACHE-O (Area under the curve AUC: 0.895) and APACHE-II (AUC: 0.893) showed similar accuracy in predicting severe outcome. BMI >30 was identified as a significant risk for SAP (OR: 2.8, $p=0.048$) and mortality (OR: 11.2, $p=0.022$). CRP

levels were significantly higher in obese AP patients ($p=0.0001$) as well as Ranson's score ($p=0.021$). IL-6 and MCP-1 levels were higher in obese patients but did not reach statistical significance.

Conclusions: MCP-1 -2518 G allele is a risk factor for severe AP. MCP-1 serum levels, measured early in the course of AP, appear to be an accurate predictor of severity of acute pancreatitis and death. Obesity is an independent risk for severe acute pancreatitis. Admission APACHE-O score is not more accurate than APACHE-II score. Our study results suggest that obesity increases the severity of AP by amplifying the immune response to injury.

4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Ηλικία, φύλο, φυλή, BMI, σύστημα APACHE-II και κριτήρια Ranson στους ασθενείς με ΟΠ

PT#	AGE	SEX	RACE	BMI	APACHE-II	RANSON
PSD-001	30	F	WHITE	31.1	3	1
PSD-002	59	F	WHITE	25.3	7	1
PSD-003	67	M	WHITE	22.7	5	1
PSD-004	67	M	BLACK	24.4	12	4
PSD-005	51	F	WHITE	24.8	6	0
PSD-006	85	M	WHITE	21.6	12	2
PSD-007	45	F	BLACK	38.1	9	1
PSD-008	53	M	WHITE	32.1	21	8
PSD-009	75	M	WHITE	41.3	6	2
PSD-010	23	M	WHITE	20.8	11	3
PSD-011	46	F	WHITE	29.3	4	0
PSD-012	69	F	WHITE	30.2	22	10
PSD-013	51	M	WHITE	36.5	7	1
PSD-014	72	M	WHITE	25.8	11	2
PSD-015	15	F	WHITE	21.5	1	0
PSD-016	45	M	WHITE	21.4	2	0
PSD-017	77	F	WHITE	28	10	2
PSD-018	36	F	WHITE	23.4	4	0
PSD-019	54	M	WHITE	19.7	9	0
PSD-020	18	M	WHITE	28.4	5	1
PSD-021	45	M	WHITE	26.8	15	1
PSD-022	20	M	WHITE	17.3	9	1
PSD-023	89	M	WHITE	26	9	2
PSD-024	30	F	WHITE	33.3	9	3
PSD-025	35	M	WHITE	31	11	6
PSD-026	56	F	WHITE	21.6	5	1
PSD-027	48	M	WHITE	31.2	3	0
PSD-028	32	M	WHITE	24.4	2	0
PSD-029	40	M	WHITE	20.2	4	0
PSD-030	87	M	WHITE	22.1	10	1
PSD-031	46	M	WHITE	31.8	18	4
PSD-032	78	F	WHITE	28.5	6	1
PSD-033	65	F	WHITE	27.6	10	2
PSD-034	36	F	WHITE	17.6	8	1
PSD-035	29	F	WHITE	20.2	3	0
PSD-036	39	F	WHITE	28.3	2	0
PSD-037	52	M	BLACK	31.9	7	0
PSD-038	81	M	WHITE	26.1	11	1
PSD-039	71	F	WHITE	25.8	11	3
PSD-040	46	M	WHITE	24.3	4	1
PSD-041	26	F	WHITE	21.8	5	2
PSD-042	43	M	WHITE	31.5	12	4
PSD-043	19	M	WHITE	23.9	3	1
PSD-044	59	F	WHITE	25.7	7	2
PSD-045	38	M	WHITE	28.6	6	0

PT#	AGE	SEX	RACE	BMI	APACHE-II	RANSON
PSD-046	80	M	WHITE	32.5	15	4
PSD-047	48	M	WHITE	15.4	4	1
PSD-048	55	F	WHITE	24.7	6	1
PSD-049	50	F	WHITE	42.8	7	1
PSD-050	20	M	WHITE	19.5	2	0
PSD-051	76	M	BLACK	26.6	12	2
PSD-052	50	M	WHITE	18.6	17	4
PSD-053	72	F	WHITE	31.3	15	1
PSD-054	67	F	WHITE	32.1	9	2
PSD-055	43	M	WHITE	26.6	4	0
PSD-056	68	F	WHITE	24.2	16	6
PSD-057	90	M	WHITE	23	13	4
PSD-058	38	F	BLACK	30.7	2	1
PSD-059	19	M	WHITE	23.1	5	0
PSD-060	72	M	WHITE	25.5	21	5
PSD-061	66	F	WHITE	32	10	2
PSD-062	29	M	WHITE	26.6	1	0
PSD-063	69	F	WHITE	35.4	12	4
PSD-064	29	F	WHITE	17.1	2	0
PSD-065	53	F	HISPANIC	24.1	4	0
PSD-066	45	F	WHITE	18.4	10	0
PSD-067	58	M	BLACK	38.5	6	2
PSD-068	81	F	WHITE	23.1	10	1
PSD-069	36	F	WHITE	27.1	5	0
PSD-070	87	F	WHITE	28.3	7	2
PSD-071	51	M	WHITE	22.1	7	3
PSD-072	31	F	WHITE	31.9	1	0
PSD-073	32	F	WHITE	20.3	4	0
PSD-074	61	M	WHITE	27,9	6	2
PSD-075	61	F	WHITE	29.3	6	1
PSD-076	47	M	BLACK	43.8	8	1
PSD-077	25	M	HISPANIC	27.1	3	1
PSD-078	45	F	WHITE	34.3	5	1
PSD-079	67	F	WHITE	25.7	19	8
PSD-080	18	M	WHITE	27.9	2	1
PSD-081	22	M	WHITE	27,3	9	2
PSD-082	38	M	WHITE	18.7	3	0
PSD-083	61	F	WHITE	20.7	16	1
PSD-084	65	F	BLACK	32,7	16	1
PSD-085	76	M	WHITE	30.4	10	1
PSD-086	46	M	WHITE	24.3	7	0
PSD-087	60	F	WHITE	25	5	0
PSD-088	45	M	WHITE	23.5	7	0
PSD-089	31	F	WHITE	18.1	7	0
PSD-090	89	F	WHITE	22,8	7	1
PSD-091	68	F	WHITE	25,1	7	1
PSD-092	19	M	WHITE	18.6	3	0

PT#	AGE	SEX	RACE	BMI	APACHE-II	RANSON
PSD-093	25	M	WHITE	25.5	6	1
PSD-094	32	F	WHITE	21.2	3	1
PSD-095	87	F	WHITE	20.4	13	2
PSD-096	52	F	WHITE	31.9	12	0
PSD-097	31	F	WHITE	42.2	2	0
PSD-098	22	F	WHITE	30.2	8	4
PSD-099	49	F	WHITE	13.6	8	3
PSD-100	66	F	BLACK	23.6	7	2
PSD-101	38	F	WHITE	32.2	9	4
PSD-102	33	M	WHITE	28	14	6

Αιτιολογία, βαρύτητα και ανεπάρκεια οργάνων στους ασθενείς με ΟΠ

	ETIOLOGY	SEVERITY	ORGAN FAILURE
PSD-001	BILIARY	MILD	NO
PSD-002	IDIOPATHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-003	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-004	IDIOPATHIC, CHRONIC	SEVERE	PULM, REN
PSD-005	TUMOR, PANCREATIC MASS	MILD	NO
PSD-006	TUMOR, AMPULLARY CA	MILD	NO
PSD-007	BILIARY	MILD	NO
PSD-008	BILIARY	SEVERE, DIED	SHOCK, PULM, REN, DEATH
PSD-009	BILIARY	MILD	NO
PSD-010	DRUG-INDUCED	SEVERE	PULM
PSD-011	IDIOPATHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-012	BILIARY	SEVERE, DIED	SHOCK, PULM, REN, DEATH
PSD-013	IDIOPATHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-014	BILIARY	MILD	NO
PSD-015	IDIOPATHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-016	ETOHIC	MILD	NO
PSD-017	BILIARY	MILD	NO
PSD-018	IDIOPATHIC, RECUR/CHRONIC	MILD	NO
PSD-019	BILIARY, HEMOBILIA	MILD	NO
PSD-020	BILIARY, PHLEGMON	MILD, PROLONGED	NO
PSD-021	BILIARY ?, RECURRENT	MILD	REN
PSD-022	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-023	BILIARY, RECURRENT	MILD	NO
PSD-024	HYPERTRIG	SEVERE	NO
PSD-025	HYPERTRIG	SEVERE, PAN NEC	PULM
PSD-026	POST-ERCP, ?P DIV	MILD	NO
PSD-027	IDIOP/RECUR, ANASTOM STEN	MILD	NO
PSD-028	IDIOP/RECUR, RESTEN ES	MILD	NO
PSD-029	ETOHIC, RECUR	MILD	NO
PSD-030	BILIARY, CHOLANGITIS	MILD	NO
PSD-031	ETOHIC	SEVERE	SHOCK, PULM, RENAL
PSD-032	BILIARY	MILD	NO
PSD-033	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-034	POST-ERCP, RAP	MILD	NO
PSD-035	IDIOPATHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-036	POST-ERCP, RAP	MILD	NO
PSD-037	DRUG-IND, RIBAVIRIN, RAP	MILD	NO
PSD-038	POST-ERCP, BILIARY	MILD, PROLONGED	NO
PSD-039	IDIOPATHIC, NECROTIZ	SEVERE	NO
PSD-040	POST-ERCP, PANC LEAK	MILD	NO
PSD-041	ETOHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-042	ETOH, NECROTIZ	SEVERE	PULM

	ETIOLOGY	SEVERITY	ORGAN FAILURE
PSD-043	IDIOP/RECUR, SPINK	MILD	NO
PSD-044	POST-ERCP, PANCR MASS	MILD, PROLONGED	NO
PSD-045	ETOHIC, RAP	MILD	NO
PSD-046	POST-ERCP	SEVERE	PULM, REN, DEATH
PSD-047	ETOHIC, RECURRENT	MILD	NO
PSD-048	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-049	IDIOPATHIC, RAP	MILD	NO
PSD-050	IDIOPATHIC, RAP, CFTR(+)	MILD	NO
PSD-051	POST-ERCP, PANCR MASS	MILD	NO
PSD-052	POST-ERCP	SEVERE	REN
PSD-053	BILIARY	MILD	NO
PSD-054	ETOHIC	MILD, PROLONGED	NO
PSD-055	HYPERTRIG, ETOH, RECURRENT	MILD	NO
PSD-056	IDIOPATHIC, RECURRENT	SEVERE	SHOCK, RENAL
PSD-057	BILIARY	SEVERE	REN
PSD-058	BILIARY	MILD	NO
PSD-059	IDIOPATHIC, RECURRENT, CHRONIC	MILD	NO
PSD-060	IDIOPATHIC	SEVERE	SHOCK, PULM, REN, DEATH
PSD-061	BILIARY, SOD I	MILD	NO
PSD-062	IDIOPATHIC, RAP, CP	MILD	NO
PSD-063	BILIARY	SEVERE	PULM
PSD-064	DRUG-INDUCED (IMURAN)	MILD	NO
PSD-065	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-066	IDIOPATHIC, RAP, CP	MILD	NO
PSD-067	BILIARY	MILD	NO
PSD-068	BILIARY	MILD	NO
PSD-069	RAP, HYPERTRIG	MILD	NO
PSD-070	BILIARY	MILD	NO
PSD-071	POST-ERCP, ETOHIC, CP	MILD	NO
PSD-072	POST-ERCP VS. BILE LEAK	MILD	NO
PSD-073	IDIOPATHIC, RAP	MILD	NO
PSD-074	BILIARY	SEVERE	PANCR NECROSIS
PSD-075	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-076	POST-ERCP, PANCR ADENOC	MILD	NO
PSD-077	HYPERTRIG, RAP, ETOH	MILD	NO
PSD-078	BILIARY	MILD	NO
PSD-079	POST-ERCP	SEVERE	SHOCK, PULM, REN
PSD-080	DRUG-INDUCED (IMURAN)	MILD	NO
PSD-081	BILIARY	MILD	PULM
PSD-082	ETOH, RAP/ SMOLDERING	MILD	NO
PSD-083	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-084	IDIOPATHIC, AMPUL STEN	MILD	NO
PSD-085	BILIARY	MILD	NO

	ETIOLOGY	SEVERITY	ORGAN FAILURE
PSD-086	ETOH, RAP	MILD	NO
PSD-087	BILIARY, AMPUL STEN	MILD	NO
PSD-088	IDIOPATHIC, RAP	MILD	NO
PSD-089	IDIOPATHIC, RAP	MILD, PROLONGED	NO
PSD-090	BILIARY	MILD	NO
PSD-091	DRUG-INDUCED (6-MP)	MILD	NO
PSD-092	IDIOPATHIC	MILD	NO
PSD-093	ETOH	SEVERE	SHOCK, PULM, PANCR NECR
PSD-094	POST-ERCP, RAP	MILD	NO
PSD-095	BILIARY	MILD	NO
PSD-096	POST-ERCP	MILD	NO
PSD-097	IDIOPATHIC, RAP	MILD	NO
PSD-098	ETOH	SEVERE	PULM, PANCR NECR
PSD-099	ETOH, RAP	SEVERE	SHOCK
PSD-100	BILIARY	MILD	NO
PSD-101	BILIARY	SEVERE	PULM
PSD-102	BILIARY	SEVERE	PULM, PANCR NECR

MCP-1 γονότυποι και επίπεδα των κυτταροκινών στον ορό στους ασθενείς με ΟΠ

PT #	MCP-1 GENOTYPE	MCP-1 LEVELS	IL-6 LEVELS
PSD-001	A/A	142,14	0
PSD-002	A/A	566,6	0,21
PSD-003	A/A	255,76	3,41
PSD-004	A/G	126,85	48,37
PSD-005	A/G	142,24	633,23
PSD-006	A/A	313,13	57,53
PSD-007	A/A	17,65	0
PSD-008	G/G	1816,25	4000
PSD-009	G/G	379,6	322,79
PSD-010	A/G	249,28	91,39
PSD-011	A/G	303,52	81,91
PSD-012	A/G	11091,99	4000
PSD-013	A/A	306,27	38,34
PSD-014	A/A	384,22	40,21
PSD-015	G/G	351,02	0
PSD-016	A/A	338,08	54,51
PSD-017	A/A	254,26	64,41
PSD-018	A/A	309,02	4,99
PSD-019	A/A	226,07	78,5
PSD-020	A/A	324,88	165,84
PSD-021	A/A	220,07	0
PSD-022	A/G	251,77	40,72
PSD-023	A/G	342,29	45,57
PSD-024	A/G	348,67	168,91
PSD-025	A/A	1078,33	2323,95
PSD-026	A/A	237,64	22,94
PSD-027	A/A	230,6	0
PSD-028	A/A	192,93	17,7
PSD-029	A/G	53,83	5,5
PSD-030	G/G	147,83	41,4
PSD-031	A/G	113,8	80,58
PSD-032	A/A	302,15	19,28
PSD-033	A/A	349,34	71,9
PSD-034	A/A	208,15	0
PSD-035	A/G	137,68	0
PSD-036	A/G	184,48	71,75
PSD-037	G/G	181,65	10,84
PSD-038	A/A	297,5	540,33
PSD-039	A/G	214,4	204,45
PSD-040	A/G	238,72	5,5
PSD-041	A/G	150,7	14,25
PSD-042	G/G	340,44	247,28
PSD-043	A/G	153,43	15,28

PT #	MCP-1 GENOTYPE	MCP-1 LEVELS	IL-6 LEVELS
PSD-044	A/A	706,59	1728,44
PSD-045	A/A	207,78	51,62
PSD-046	A/G	709,54	163,78
PSD-047	G/G	157,33	2,27
PSD-048	G/G	1110,64	2644,5
PSD-049	A/A	48,82	0
PSD-050	A/A	139,86	139,32
PSD-051	A/A	321,91	74,195
PSD-052	A/G	1405,33	1320,62
PSD-053	A/A	261,19	198,045
PSD-054	A/G	391,71	1310,41
PSD-055	A/A	355,53	11,695
PSD-056		2612,93	829,335
PSD-057	A/G	285,42	185,765
PSD-058	A/G	560,55	4,825
PSD-059	A/A	248,79	28,82
PSD-060	A/G	1049,49	477,495
PSD-061	A/G	562,01	12,845
PSD-062	A/G	276,11	7,33
PSD-063	A/G	403,21	220,885
PSD-064	A/G	114,44	21,31
PSD-065	A/G	230,49	144,64
PSD-066	A/A	136,2	100,225
PSD-067	A/G	157,26	
PSD-068	A/A	235,15	92,665
PSD-069	A/A	735,07	31,545
PSD-070	G/G	509,47	214,44
PSD-071	A/A	2207,15	121,245
PSD-072	A/G	276,16	194,965
PSD-073	G/G	374,56	23,275
PSD-074	G/G	214,15	151,09
PSD-075	A/A	199,42	220,605
PSD-076	A/G	391,34	93,24
PSD-077		505,95	214,785
PSD-078	A/A	206,23	79,85
PSD-079	A/A	13070,78	15823,18

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλιογραφία

1. Steer ML. Exocrine Pancreas. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, Saunders 17th ed, 2004; Chapter 53.
2. Simeone DM, Mulholland MW. Pancreas: Anatomy and Structural Anomalies. Yamada Textbook of Gastroenterology, Lippincott Williams & Wilkins 4th ed, 2003; Chapter 93.
3. Topazian M, Gorelick FS. Acute Pancreatitis. Yamada Textbook of Gastroenterology, Lippincott Williams & Wilkins 4th ed, 2003; Chapter 94.
4. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet. 1996;14(2):141-5.
5. Whitcomb DC. Value of genetic testing in management of pancreatitis. Gut 2004; 53(11):1710-7.
6. **Papachristou GI**, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. Gastroenterology Clinics of North America 2004; 33:871-890.
7. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, DiMagno EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1988; 63:466.
8. Diehl AK, Holleman DR, Chapman JB, Shwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997;157:1674.
9. Misra SP, Dwivedi M. Pancreaticobiliary ductal union. Gut 1990; 31:1144.
10. Sherman S, Lehman GA. ERCP and endoscopic sphincterectomy-induced pancreatitis. Pancreas 1991;6:350.
11. Imrie CW. Underdiagnosis of acute pancreatitis. Adv Acute Pancreatitis 1997;1: 3-5.
12. Isenmann R, Beger HG. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 1999; 13:291-301.
13. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J Pathol. 2000 ;190:117-25.
14. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. Gut 1998; 42(6):886-91.

15. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the Atlanta symposium. *Arch Surg* 1993; 128: 586–90.
16. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet* 1974; 139: 69–81.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.
18. Freedman SD. New concepts in understanding the pathophysiology of chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 1998; 24(1):1-8.
19. Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994; 300:271-6.
20. Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M, Kingsnorth A, McMahon MJ. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126(5):1312-22.
21. Bhat YM, **Papachristou GI**, Lamb J, Slivka A, Whitcomb DC. “Polymorphisms of the GSTT-1*A gene do not predict severity of acute pancreatitis in the US population” *Pancreatology* 2007; 7:180-86.
22. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175(1):76-83.
23. Grewal HP, Kotb M, el Din AM, Ohman M, Salem A, Gaber L, et al. Induction of tumor necrosis factor in severe acute pancreatitis and its subsequent reduction after hepatic passage. *Surgery* 1994;115(2):213-21.
24. Balog A, Gyulai Z, Boros LG, Farkas G, Takacs T, Lonovics J, et al. Polymorphism of the TNF-alpha, HSP70-2, and CD14 genes increases susceptibility to severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30(2):e46-50.
25. Zhang D, Li J, Jiang ZW, Yu B, Tang X. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute severe pancreatitis. *J Surg Res* 2003;112:138-43.
26. Dianliang Z, Jieshou L, Zhiwei J, Baojun Y. Association of plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and its soluble receptors, two polymorphisms of the TNF gene, with acute severe pancreatitis and early septic shock due to it. *Pancreas* 2003; 26(4):339-43.

27. Smithies AM, Sargen K, Demaine AG, Kingsnorth AN. Investigation of the interleukin 1 gene cluster and its association with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20(3):234-40.
28. Zhang DL, Zheng HM, Yu BJ, Jiang ZW, Li JS. Association of polymorphisms of IL and CD14 genes with acute severe pancreatitis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2005; 11(28):4409-13.
29. Velez GC, Arias AE, Torres RJ, Bendayan M. Molecular chaperones in pancreatic tissue: the presence of cpn10, cpn60 and hsp70 in distinct compartments along the secretory pathway of the acinar cells. *Journal of Cell Science* 1994; 107(3):539-49.
30. Bhagat L, Singh VP, Hietaranta AJ, Agrawal S, Steer ML, Saluja AK. Heat shock protein 70 prevents secretagogue-induced cell injury in the pancreas by preventing intracellular trypsinogen activation. *J Clin Invest* 2000; 106(1):81-9.
31. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:663-7.
32. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2(8618):979-83.
33. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000; 355:1924-5.
34. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, Shearer MG, Imrie CW. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2(8452):403-7.
35. Al-Hadeedi S, Fan ST, Leaper D. APACHE-II score assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2:738.
36. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-4.
37. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 334: 201-4.

38. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65:337-41.
39. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993;166:262-8.
40. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355:1955-60. 5.
41. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2130-4.
42. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367-72.
43. Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004;49: 1946-52.
44. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2081-5.
45. Baron TH. Predicting the severity of acute pancreatitis: is it time to concentrate on the hematocrit? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1960-1.
46. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 177: 7-14.
47. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology.* 2001;1:237-41.
48. Bradley EL 3rd, Murphy F, Ferguson C. Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancreatography. *Ann Surg* 1989; 210: 495-503.
49. Beger HG, Maier W, Block S, Buchler M. How do imaging methods influence the surgical strategy in acute pancreatitis? In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds *Diagnostic procedures in pancreatic disease*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1986; 54-60.
50. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-336.

51. London NJ, Neoptolemos JP, Lavelle J, et al. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1989; 76: 268–72.
52. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index as a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000;179:352-5.
53. Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, et al. Serum tumour necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 271–273.
54. Kylanpää-Back ML, Takala A, Kemppainen E, et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 222–7.
55. Lempinen M, Kylanpää-Back ML, Stenman, UH, et al. Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clin Chem* 2001; 47: 2103–7.
56. Rau B, Cebulla M, Uhl W, et al. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998; 17: 134–9.
57. Gross V, Scholmerich J, Leser HG, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 97–105.
58. Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:167-76.
59. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
60. Dominguez-Munoz C, Carballo F, Garcia MJ, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicenter study. *Br J Surg* 1991; 78: 1230–4.
61. Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y. Blood concentrations of polymorphonuclear leukocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:

1274–83.

62. Dominguez-Munoz JE, Villanueva A, Larino J, Mora T, Barreiro M, Iglesias-Canle J, Iglesias-Garcia J. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(1):79-83.
63. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, Cambaroudis A et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg* 2006; 30(9):1713-21.
64. Nakae H, Endo S, Inoue Y, Fujino Y, Wakabayashi G, Inada K, Sato S. Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26(2):134-8.
65. Chen P, Yuan Y, Wang S, Zhan L, Xu J. Serum matrix metalloproteinase 9 as a marker for the assessment of severe acute pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208(3):261-6.
66. Abu-Hilal M, McPhail MJ, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7(2):185-92.
67. Ohashi S, Nishio A, Nakamura H, Kido M, Kiriya K, Asada M, Tamaki H, Fukui T, Kawasaki K, Watanabe N, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T. Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32(3):264-70.
68. O'Reilly DA, Roberts JR, Cartmell MT, Demaine AG, Kingsnorth AN. Heat shock factor-1 and nuclear factor-kappaB are systemically activated in human acute pancreatitis. *JOP* 2006; 7(2):174-84.
69. De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, et al. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 349–353.
70. Chen CC, Wang S-S, Lee F-Y, et al. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 213–8.
71. Heresbach D, Letourneur JP, Bahun I, et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 554–560.

72. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 841–848.
73. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and [beta]₂-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2341–8.
74. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R, et al. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1999; 45: 1762–67.
75. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999; 27: 749–55.
76. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782–785.
77. Gross V, Andreesen R, Leser HG, et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 200–203.
78. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41(2):158-65.
79. Rau B, Baumgart K, Kruger CM, Schilling M, Beger HG. CC-chemokine activation in acute pancreatitis: enhanced release of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with local and systemic complications. *Intensive Care Med* 2003; 29(4):622-9.
80. Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124(3):725-36.
81. Frossard JL, Morel P, Kwak B, Pastor C, Berney T, Buhler L, Von Laufen A, Demulder S, Mach F. Soluble CD40 ligand in prediction of acute severe pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(10):1613-6.

82. Ho YP, Sheen IS, Chiu CT, Wu CS, Lin CY. A strong association between down-regulation of HLA-DR expression and the late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5):1117-24.
83. Pezzilli R, Billi P, Miglioli M, et al. Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1265–9.
84. Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut*. 1992 Jul;33(7):982-6.
85. Iovanna JL, Keim V, Nordback I, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Multicentric Study Group on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 728–34.
86. Kemppainen E, Sand J, Puolakkainen P, et al. Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis. *Gut* 1996; 39: 675–8.
87. Printz H, Siegmund H, Wojte C, et al. “Human pancreas-specific protein” (procarboxypeptidase B): a valuable marker in pancreatitis? *Pancreas* 1995; 10: 222–30.
88. Chen CC, Wang SS, Chao Y, et al. Serum pancreas-specific protein in acute pancreatitis. Its clinical utility in comparison with serum amylase. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 87–90.
89. Muller CA, Appelros S, Uhl W, Buchler MW, Borgstrom A. Serum levels of procarboxypeptidase B and its activation peptide in patients with acute pancreatitis and non-pancreatic diseases. *Gut*. 2002; 51(2):229-35.
90. Appelros S, Thim L, Borgstrom A. Activation peptide of carboxypeptidase B in serum and urine in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 97–102.
91. Appelros S, Lindgren S, Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2001; 167: 281–6.
92. Kemppainen E, Hietaranta A, Puolakkainen P, et al. Time course profile of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-[alpha]₁ antitrypsin in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1216–20.
93. Hedstrom J, Sainio V, Kemppainen E, et al. Urine trypsinogen-2 as marker of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1996; 42: 685–90.

94. Sainio V, Puolakkainen P, Kemppainen E, et al. Serum trypsinogen-2 in the prediction of outcome in acute necrotizing pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 818–24.
95. Hedstrom J, Sainio V, Kemppainen E, et al. Serum complexes of trypsin 2 and [alpha]₁ antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *BMJ* 1996; 313: 333–37.
96. Hedstrom J, Kemppainen E, Andersen J, et al. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 424–30.
97. Kemppainen E, Mayer J, Puolakkainen P, et al. Plasma trypsinogen activation peptide in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 679–80.
98. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, et al. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1521–6.
99. Gronroos JM, Hietaranta AJ, Nevalainen TJ. Renal tubular cell injury and serum phospholipase A2 activity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1992; 79: 800–1.
100. Viedma JA, Perez-Mateo M, Agullo J, et al. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 822–7.
101. Pearce CB, Gunn SR, Ahmed A, Johnson CD. Machine learning can improve prediction of severity in acute pancreatitis using admission values of APACHE-II score and C-reactive protein. *Pancreatology* 2006; 6(1-2):123-31.
102. Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005; 92(1):68-75.
103. Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines *Lancet* 1997; 349:490-495.
104. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis *Science* 1996; 272:60-66.
105. Grady T, Liang P, Ernst SA. Chemokine gene expression in rat pancreatic acinar cells is an early event associated with acute pancreatitis *Gastroenterology* 1997; 113:1966-1975.

106. Yang BM, Demaine AG, Kingsnorth A. Chemokines MCP-1 and RANTES in isolated rat pancreatic acinar cells treated with CCK and ethanol in vitro *Pancreas* 2000; 21:22-31.
107. Deng X, Wang L, Elm MS. Chronic alcohol consumption accelerates fibrosis in response to cerulein-induced pancreatitis in rats *Am J Pathol* 2005; 166:93-106.
108. Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259:344-348.
109. Muhlbauer M, Bosserhoff AK, Hartmann A. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease *Gastroenterology* 2003; 125:1085-1093.
110. Herfarth H, Goke M, Hellerbrand C. Polymorphism of monocyte chemoattractant protein 1 in Crohn's disease *Int J Colorectal Dis* 2003;18:401-405.
111. Szalai C, Duba J, Prohaszka Z. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD): Coincidence of elevated Lp (a) and MCP-1-2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis* 2001; 158:233-239.
112. Aguilar F, Gonzalez-Escribano MF, Sanchez-Roman J. MCP-1 promoter polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2001; 58:335-338.
113. Szalai C, Kozma GT, Nagy A. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:375-381. 5.
114. Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1990; 5:626-9.
115. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 484-6.
116. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, et al. Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 19: 15-20.

117. Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, Milke-Garcia P, Vargas-Vorackova F, Uscanga-Dominguez L, Pelaez-Luna M. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1324-8.
118. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998; 43:2251-4.
119. Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, Suazo-Barahona J, Pelaez-Luna M, Milke P, Robles-Diaz G. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2:543-9.
120. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Suazo-Barahona J, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology*. 2004; 4:42-8.
121. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144:2195-2200.
122. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2907-10.
123. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282:2131-5.
124. Khaodhilar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28:410-5.
125. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29:146-50.
126. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4:1-6.
127. Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis *Gastroenterology* 2000;119:615-623.

128. Scherzinger CA, Bourke MT, Ladd C. DNA extraction from liquid blood using QIAamp J Forensic Sci 1997; 42:893-896.
129. Seideman J, Peritt D. A novel monoclonal antibody screening method using the Luminex-100 microsphere system J Immunol Methods 2002; 267:165-171.
130. **Papachristou GI**, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. Pancreatology 2006; 6:279-85.
131. **Papachristou GI**, Sass DA, Avula H, Lamb J, Lokshin A, Barmada MM, et al. Is the monocyte chemotactic protein-1 -2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3(5):475-81.
132. Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, Itadani H, Kotani H. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. J Biol Chem 2003; 278:46654-60.
133. Troseid M, Lappegard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid L, Brendberg R, Mollnes TE. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. Eur Heart J 2004; 25:349-55.