

EGZOKRINA INSUFICIJENCIJA GUŠTERAĆE U PACIJENATA S ALKOHOLNOM CIROZOM JETRE

Radovan, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:081535>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Anja Radovan

EGZOKRINA INSUFICIJENCIJA GUŠTERAČE U PACIJENATA S ALKOHOLNOM
CIROZOM JETRE

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Anja Radovan

EGZOKRINA INSUFICIJENCIJA GUŠTERAČE U PACIJENATA S ALKOHOLNOM
CIROZOM JETRE

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 29. lipnja 2017. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Goran Hauser, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Alemka Brnčić Fischer, dr.med.

Rad sadrži 21 stranicu, 2 slike, 5 tablica, 21 literaturni navod.

Zahvala

Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Sandri Milić, dr.med. na stručnom vodstvu i susretljivosti. Također zahvaljujem komentoru, dr.sc. Goranu Poropatu, dr.med. na velikoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studija.

Sadržaj

Uvod.....	1
Pacijenti i metode	3
Statistička analiza	6
Rezultati	7
Usporedba grupa s i bez utvrđene insuficijencije gušterače.....	9
Rasprava.....	13
Zaključak	15
Sažetak	16
Summary.....	17
Reference:	18
Životopis.....	21

Popis skraćenica i akronima

FE – fekalna elastaza

EPI – egzokrina insuficijencija gušterače (eng. *Exocrine pancreatic insufficiency*)

AST- aspartat-aminotransferaza

ALT – alanin-aminotransferaza

ALP – alkalna fosfataza

GGT – gama-glutamil transpeptidaza

PV – protrombinsko vrijeme

INR – eng. *International normalized ratio*

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

TRC – trombociti

ERC – eritrociti

SD – standardna devijacija (eng. *Standard deviation*)

ROS – reaktivne kisikove jedinice (eng. *Reactive oxygen species*)

FAEE – etil esteri masnih kiselina (eng. *Fatty acids ethyl esters*)

NF- κ B – transkripcijski nuklearni faktor B

Uvod

Pretjerana konzumacija alkohola uzrokuje psihičke, fizičke i socijalne probleme, a velik je uzrok bolesti i smrti (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 3,3 milijuna ljudi godišnje umire od posljedica štetnog djelovanja alkohola (2). Poznato je da pretjerana konzumacija alkohola dovodi do oštećenja brojnih organa, a najčešće bolesti uzrokovane alkoholom su ciroza jetre i kronični pankreatitis (3).

Ciroza jetre je kronična, progresivna bolest karakterizirana umnožavanjem vezivnog tkiva te regeneracijom hepatocita u obliku čvorića okruženih vezivom sve do potpune pregradnje arhitekture jetre (4). Globalna prevalencija ciroze jetre je od 4.5% do 9.5%, a najčešći uzrok je alkohol(7,9). Giroza jetre je prema učestalosti na petom mjestu uzroka smrti u Republici Hrvatskoj (4). Bolest postupno napreduje počevši od alkoholne masne jetre, alkoholnog hepatitisa, fibroze do ciroze jetre (8). Rizik za razvoj ciroze jetre je kronična konzumacija alkohola u dnevnoj količini jednakoj ili većoj od 40 do 60 g za muškarce i 20 do 30 g za žene (6). Klinička slika je raznolika, a simptomi se mogu podijeliti s obzirom na hepatocelularnu insuficijenciju (koagulopatija, edemi, ikterus, i kaheksija) te portalnu hipertenziju (splenomegalija, portosistemske kolaterale), a pojedine komplikacije, kao što je hepatalna encefalopatija, posljedica su kombinacije portalne hipertenzije i hepatocelularne insuficijencije (4).

Kronični pankreatitis je upalna bolest gušterače u kojoj dolazi do fibrozne pregradnje tkiva gušterače i posljedično tome do oštećenja njene endokrine i egzokrine funkcije (10, 11). U europskim zemljama incidencija je od 5 - 10/100 000

stanovnika, a najčešće je alkoholne etiologije (12). Klinička slika uključuje bolove u trbuhu, mršavljenje te steatoreju, a u kasnijoj fazi i šećernu bolest (4).

U dijagnostici egzokrine funkcije gušterače veliku ulogu ima određivanje vrijednosti fekalne elastaze u stolici. FE je enzim proteaza, koja biva minimalno razgrađena u probavnom traktu. Koncentracija FE u stolici korelira s vrijednostima amilaze, lipaze i tripsina (5).

Kronični pankreatitis razvije se u manje od 5% etiličara, dok se ciroza jetre razvije u njih 20-30%, što može sugerirati da su u patofiziološke mehanizme ovih bolesti uključen čitav niz rizičnih čimbenika, kao i različiti putevi nastanka ovih bolesti (4, 18, 20, 21).

Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost egzokrine insuficijencije gušterače kao neizravnog pokazatelja kronične upalne bolesti gušterače u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre te utvrditi povezanosti između različitih parametara jetrene funkcije i komplikacijama ciroze jetre s koncentracijom fekalne elastaze.

Bolesnici i metode

Retrospektivno smo evidentirali povijesti bolesti svih bolesnika s cirozom jetre alkoholne etiologije u kojih je učinjena analiza fekalne elastaze, a koji su hospitalizirani na Zavodu za gastroenterologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju između listopada 2015. i studenog 2016. godine.

Dijagnoza alkoholne ciroze jetre postavljena je na temelju kombinacije prisutnosti odgovarajućih anamnestičkih, fizikalnih, laboratorijskih i ultrazvučnih nalaza.. U studiju nisu uključeni bolesnici s cirozom jetre druge etiologije, kao i bolesnici s alkoholnom cirozom jetre i istovremenim prisustvom druge jetrene bolesti (virusni hepatitis, autoimune, kolestatske i druge metaboličke bolesti jetre). Također su isključeni bolesnici s dijagnozom kroničnog pankreatitisa te drugim, od ranije poznatim bolestima gušterače. Težina jetrene bolesti procjenjena je pomoću Child-Pugh bodovnog sustava (Tablica 1 i 2). Registrirane su karakteristične komplikacije ciroze jetre kao što su ascites, varikoziteti jednjaka, hepatalna encefalopatija, krvarenje iz probavnog sustava te transplantacija jetre. Svi su bolesnici imali učinjenu ezofagogastroduodenoskopiju (EGDS) čime je verificirana prisutnost varikoziteta jednjaka i procjenjena njihova veličina. Prisutnost ascitesa dokazana je ultrazvučnim pregledom abdomena, dok je razvoj encefalopatije procjenjen kliničkim pregledom te potvrđen određivanjem serumske koncentracije amonijaka.

Tablica 1. Child-Pugh klasifikacija

Bodovi	1	2	3
Encefalopatija	Nema	Blaga do srednja	Teška
Ascites	Nema	Blagi do srednji	Teški
Bilirubin (umol/l)	<34	34-50	>50
Albumin (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Tablica 2. Bodovanje

Gradus	Opis	Bodovi	Jednogodišnje preživljenje
A	Blaga, kompenzirana ciroza	5-6	95%
B	Srednje teška	7-9	80%
C	Teška, dekompenzirana ciroza	10-15	45%

Svim bolesnicima uzet je uzorak stolice iz kojeg je određena koncentracija fekalne elastaze. Kriteriji prisutnosti egzokrine insuficijencije gušterače definiran je koncentracijom fekalne elastaze ispod 200 $\mu\text{g/g}$, pri čemu vrijednosti od 100 do 200 $\mu\text{g/g}$ upućuje na blagu egzokrinu insuficijenciju, dok koncentracija manja od 100 $\mu\text{g/g}$ upućuje na tešku egzokrinu insuficijenciju gušterače. Svim bolesnicima učinjeni su standardni laboratorijski nalazi relevantni za bolesnike s cirozom, koji uključuju kompletnu krvnu sliku, serumsku koncentraciju albumina, ukupnog i konjugiranog bilirubina, aktivnosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), γ -glutamyl-transpeptidaze (GGT), alkalne fosfataze (ALP) te vrijednosti protrombinskog vremena (PV, INR). Učinjene su korelacije vrijednosti pojedinih laboratorijskih nalaza s težinom jetrene bolesti prema Child-Pugh klasifikaciji te s učestalošću komplikacija ciroze. Bolesnici su dodatno podjeljeni u dvije podgrupe s obzirom na prisutnost egzokrine insuficijencije te su navedene podgrupe međusobno uspoređivane s obzirom na vrijednosti laboratorijskih nalaza i kliničkih karakteristika bolesti.

Bolesnici su podijeljeni na temelju vrijednosti fekalne elastaze te je provedena usporedba laboratorijskih nalaza i kliničkih karakteristika bolesnika s vrijednostima manjim od 200 $\mu\text{g/g}$ (što upućuje na umjerenu insuficijenciju gušterače) i vrijednostima manjim od 100 $\mu\text{g/g}$ (ukazuje na tešku insuficijenciju gušterače) u odnosu na bolesnike s normalnom egzokrinom funkcijom gušterače.

Statistička analiza

Kontinuirani podaci prikazani su kao aritmetičke sredine uz standardne devijacije, dok su kategorički podaci prikazani kao proporcije. Usporedbe su provedene primjenom Mann-Whitney U testa, odnosno chi²-test ili Fisherovog egzaktnog testa. Za izradu korelacija korišten je Spearmanov korelacijski test, a rezultati su izraženi kao R vrijednosti. Svi su testovi provedeni uz primjenu razine statističke značajnosti $p < 0,05$ i pomoći softverskog programa Statistica 13 (Dell, Inc).

Rezultati

Analizirano je ukupno 38 pacijenata od kojih je većina muškog spola (78.9%, n=30), s medijanom dobi od 60,5 godina (raspon od 43 do 83 godine). Child-Pugh score A imalo je četvero pacijenata, Child-Pugh score B njih 15, dok je Child-Pugh score C imalo 19 pacijenata. EPI je verificirana u 7 pacijenta, od kojih je troje imalo tešku EPI.

Ispitane su i korelacije između razine fekalne elastaze i drugih relevantnih laboratorijskih nalaza (broj trombocita, vrijednosti AST, ALT, ALP, GGT, albumina, bilirubina te PV-a i INR), kao i karakteristika pacijenata uključujući Child-Pugh bodovni sustav i komplikacija ciroze jetre, a rezultati su prikazani u tablici 3. Utvrđena pozitivna korelacija između vrijednosti FE i Child-Pugh bodovnog sustava ($R=0,102$), nije statistički značajna ($p=0,54$). Bitno je napomenuti da pozitivna korelacija između vrijednosti FE i Child-Pugh bodovnog sustava može ukazivati na negativnu korelaciju između funkcije gušterače i jetre. Također, utvrđene su pozitivne korelacije između vrijednosti FE i vrijednosti INR-a ($R=0,100$), kao i između fekalne elastaze i gradusa varikoziteta jednjaka ($R=0,224$), međutim ni ove dvije korelacije nisu statistički značajne. Negativna korelacija utvrđena je između vrijednosti fekalne elastaze i vrijednosti trombocita ($R=-0,187$), također statistički nije značajna.

Tablica 3. Korelacije između razine fekalne elastaze i drugih laboratorijskih nalaza.

Varijabla korelirana s FE	Spearman R koeficijent	T(N-2)	p
Bilirubin uk.	0,111099	0,67075	0,506663
Bilirubin konj.	0,055394	0,33288	0,741158
AST	-0,017569	-0,10543	0,916620
ALT	0,036504	0,21917	0,827756
ALP	0,010673	0,06404	0,949290
GGT	0,128153	0,77531	0,443219
Albumin	0,087780	0,52872	0,600245
Trc	-0,186645	-1,13990	0,261856
INR	0,100449	0,60576	0,548477
PV	-0,045020	-0,26662	0,791330
Child-Pugh score	0,102557	0,61860	0,540071
Varikoziteti jednjaka	0,224044	1,37933	0,176303

Usporedba grupa s i bez utvrđene insuficijencije gušterače

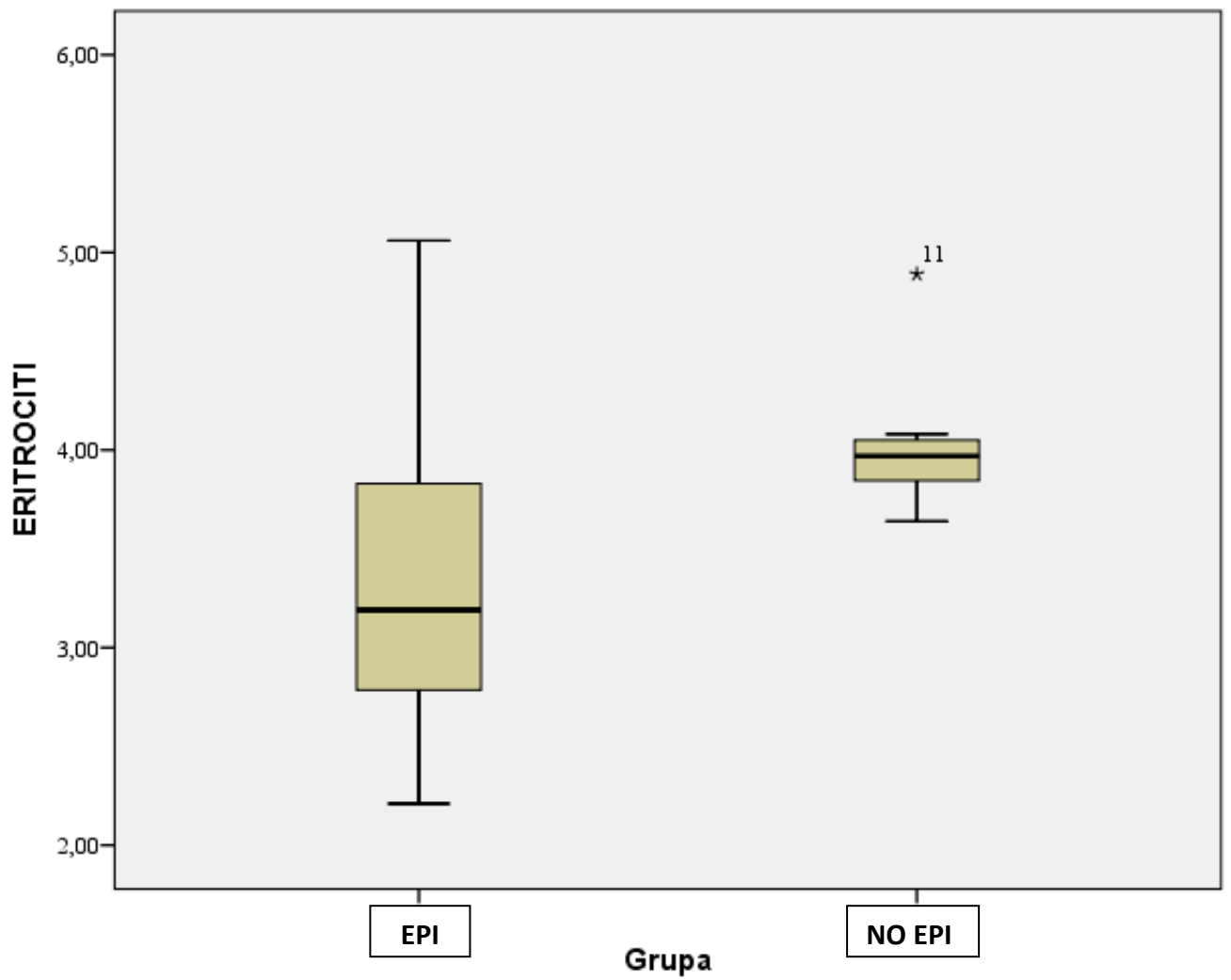
Usporedbom relevantnih laboratorijskih nalaza i kliničkih karakteristika bolesnika s obzirom na prisutnost egzokrine insuficijencije gušterače, statistički značajna razlika utvrđena je isključivo za broj eritrocita. Ostale analizirane varijable nisu se značajno razlikovale između definiranih uspoređivanih grupa, a rezultati su prikazani u tablicama 4 i 5.

Tablica 4. Usporedba kliničkih karakteristika po grupama.

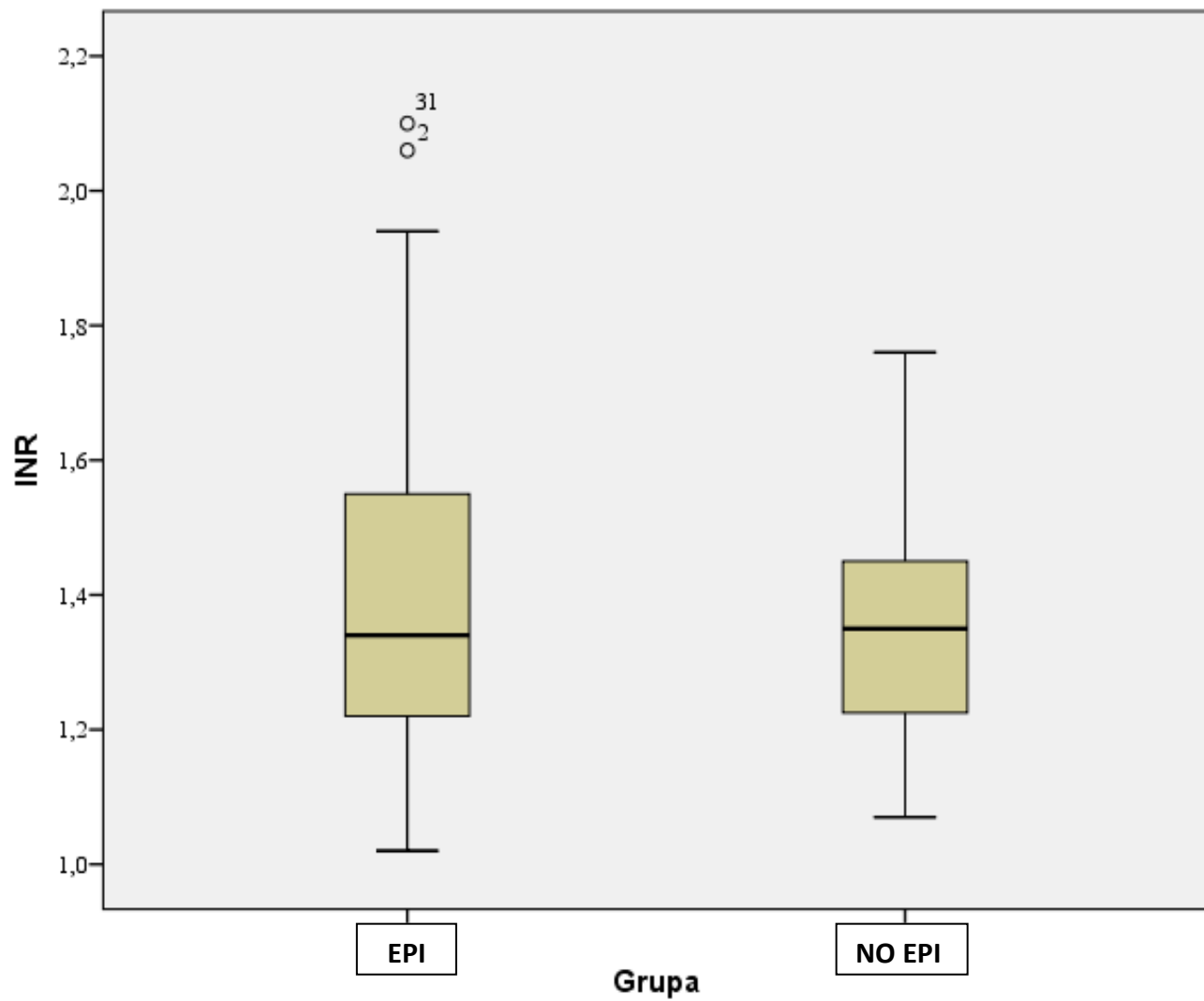
Kliničke karakteristike	p	No EPI (n)	EPI (n)
Encefalopatija	0,223	5/31	2/7
Child-Pugh	0,390	A=3 B=11 C=17	A=1 B=4 C=2
Ascites	0,390	23/31	4/7

Tablica 5. Usporedba laboratorijskih nalaza po grupama.

	EPI (mean (SD))	No EPI (mean (SD))	U	p
Bilirubin uk	75,71 (\pm 125,90)	81,65 (\pm 101,09)	79,00	0,27
Bilirubin konj.	45,86 (\pm 100,69)	39,39 (\pm 69,39)	74,50	0,21
AST	44,71 (\pm 30,99)	97,58 (\pm 147,57)	65,50	0,11
ALT	34,29 (\pm 37,73)	71,87 (\pm 159,25)	65,00	0,11
ALP	108,29 (\pm 50,75)	103,19 (\pm 35,41)	106,50	0,95
GGT	86,57 (\pm 90,30)	240,52 (\pm 297,92)	60,50	0,07
Albumin	29,46 (\pm 6,43)	27,76 (\pm 5,55)	88,00	0,45
Trc	163,14 (\pm 89,09)	101,23 (\pm 56,60)	59,00	0,07
INR	1,35 (\pm 0,23)	1,40 (\pm 0,28)	99,50	0,75
PV	0,58 (\pm 0,17)	0,55 (\pm 0,19)	90,50	0,59
Urea	7,66 (\pm 5,42)	5,44 (\pm 3,09)	89,50	0,48
Kreatinin	88,68 (\pm 60,6)	81,86 (\pm 54,13)	90,50	0,50
Eritrociti	3,34 (\pm 0,75)	4,04 (\pm 0,4)	177,50	0,007



Slika 1. Prikaz dobivene statistički značajne razlike ($p=0.007$) u distribuciji vrijednosti eritrocita u uspoređivanim grupama.



Slika 2. Prikaz dobivene distribucije vrijednosti INR-a u uspoređivanim grupama.

Rasprava

Cilj našeg istraživanja bio je odrediti postoji li povezanost između insuficijencije gušterače i njene težine, temeljeno na vrijednostima fekalne elastaze, i ciroze jetre alkoholne etiologije. Primjećeno je da se kronični pankreatitis i alkoholna ciroza jetre rijetko pojavljuju zajedno (13, 14).

Aparisi et al. (20) u studiji objavljenoj 2008. godine opisuju značajnu negativnu korelaciju između funkcionalnih testova jetre i gušterače (*indocyanine green kinetics test* i vrijednost fekalne elastaze) u dvije skupine bolesnika, onih s alkoholnom cirozom jetre ili kroničnim pankreatitisom alkoholne etiologije. U studiji autora Aoufi Rabih et al. (19) opisuje se prisutnost egzokrine insuficijencije gušterače u alkoholnoj bolesti jetre, međutim prevalencija je znatno niža u alkoholnoj cirozi jetre (70% vs 46.2%). Za razliku od navedenog, u studiji autora Pace et al. (15) provedene post-mortem u bolesnika s poviješću dugotrajne konzumacije alkohola opisuje se pojava teškog oštećenja gušterače u 69% bolesnika s makroskopski dokazanom cirozom jetre.

Patofiziologija nastanka kroničnog pankreatitisa i alkoholne ciroze jetre imaju mnogo različitosti, međutim i neke sličnosti (17). Oba organa sadrže enzime odgovorne za metabolizam alkohola koji se može odvijati oksidativnim i neoksidativnim reakcijama. Iako gušterača sadrži enzime i oksidativnog i neoksidativnog puta, kapacitet oksidativnog puta je puno manji nego u jetri, a oksidativnim putem nastaje štetan produkt acetaldehid, kao i reaktivne kisikove jedinice (ROS). Neoksidativnim putem, koji je izražen u gušterači, kao produkt nastaju etil esteri masnih kiselina (FAEE), koje dovode do aktivacije transkripcijskog faktora

NF- κ B, koji je uključen u aktivaciju proinflammatornih citokina. Također, FAEE povećava fragilnost lizosoma u acinusnim stanicama gušterače.

Nadalje, i u gušterači i u jetri nalaze se stelatne stanice koje su morfološki, a i funkcionalno vrlo slične. Njihova je uloga remodeliranje ekstracelularnog matriksa, a aktiviraju se kao odgovor na oštećenje tkiva te na prisutnost acetaldehida. Aktivirane postaju stanice nalik na miofibroblaste i visoko su proliferativne. Iako postoji razlika u biokemijskim procesima u metabolizmu alkohola, rezultat je u oba organa aktivacija stelatnih stanica i produkcija vezivnog tkiva (16-19).

Ova studija nailazi na nekoliko ograničenja. Glavna prepreka u procjeni stvarne težine egzokrine insuficijencije gušterače je niska osjetljivost testa fekalne elastaze (64% za tešku insuficijenciju, a 46% za umjerenu insuficijenciju gušterače) (21) što je dokazano i uvelike utječe na istraživačku korist samog testa.

Unatoč tome, utvrđivanje pozitivne korelacije između vrijednosti fekalne elastaze i Child-Pugh bodovnog sustava ($R=0,102$), iako bez statističke značajnosti, u skladu je s nekoliko ranije spomenutih studija (13, 14, 20). Zajedno s pozitivnom korelacijom između vrijednosti FE i endoskopski verificiranog gradusa varikoziteta jednjaka ($R=0,224$), kao i negativan odnos između FE i markera zatajenja jetre (INR ($R=0,100$) i vrijednost trombocita ($R= -0,187$)) što djelomično korelira s rezultatima studije Aoufi Rabih et al. (19).

Ovi preliminarni rezultati potaknuli su nas na planiranje i organiziranje prospektivnog istraživanja.

Zaključak

Statističkom obradom nisu utvrđene statistički značajne korelacije između pojedinih relevantnih laboratorijskih parametara i kliničkih karakteristika ciroze jetre te vrijednosti fekalne elastaze. Egzokrina insuficijencija gušterače utvrđena je u manje od 20% bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Međutim, istraživanje je retrospektivne naravi i provedeno na nedostatnom broju bolesnika te su potrebna daljnja prospektivno dizajnirana i pomno planirana istraživanja adekvatne snage kako bi se umanjio rizik slučajne i sustavne pogreške te pokušala utvrditi ili isključila povezanost ovih dviju bolesti.

Sažetak

Uvod/Cilj: pretjerana konzumacija alkohola uzrokuje brojne bolesti, a najčešće su ciroza jetre i kronični pankreatitis. Cilj ovog rada je istražiti postoji li povezanost između ove dvije bolesti, odnosno imaju li bolesnici s alkoholnom cirozom jetre također i EPI.

Bolesnici i metode: u istraživanje smo uključili bolesnike s alkoholnom cirozom jetre hospitalizirane na Zavodu za gastroenterologiju KBC-a Rijeka u razdoblju od listopada 2015. do studenog 2016. godine. Isključni kriteriji bili su ciroza jetre druge etiologije te od ranije poznata bolest gušterače. Težina bolesti jetre procijenjena je Child-Pugh bodovnim sustavom. U svih bolesnika određena je razina FE u stolici. Razina FE < 200 mcg/g u stolici govori u prilog umjerenoj EPI, a FE < 100 mcg/g u prilog teškoj EPI.

Rezultati: analizirano je ukupno 38 pacijenata od kojih je 30 muškog spola, s medijanom dobi od 60,5 godina (od 43 do 83 godine). EPI je verificirana u 7 bolesnika, od kojih troje ima tešku EPI. Nisu utvrđene statistički značajne korelacije između pojedinih parametara jetrene funkcije i razine FE. U usporedbi grupa s EPI i bez EPI jedina statistički značajna razlika utvrđena je u vrijednosti eritrocita (P=0.007).

Zaključak: EPI je prisutna u samo četvrtine bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Statističkom obradom nije utvrđena povezanost između alkoholne ciroze jetre i EPI. Međutim, istraživanje je provedeno na malom broju bolesnika te su potrebna daljnja istraživanja na većem broju bolesnika kako bi se utvrdila ili isključila povezanost ovih dviju bolesti.

Ključne riječi: alkoholna ciroza jetre, kronični pankreatitis, fekalna elastaza

Summary

Introduction: excessive alcohol consumption is a cause of many diseases, but the most common are liver cirrhosis and chronic pancreatitis. The aim of this study was to determine the link between alcoholic liver cirrhosis and chronic pancreatitis.

Patients and methods: we included patients with alcoholic liver cirrhosis hospitalized at the Department of Gastroenterology, Clinical Hospital Centre, Rijeka, from October 2015. to November 2016. Patients with liver cirrhosis caused by other factor except alcohol and patients with other pancreatic disease were excluded from the study. The severity of liver disease was assessed by the Child-Pugh score. FE test was performed to determine EPI. Concentration of $<200 \mu\text{g/g}$ indicates a moderate EPI, while values $<100 \mu\text{g/g}$ indicate severe EPI.

Results: 38 patients with alcoholic cirrhosis of the liver were analyzed, with the median age being 60.5 years (range, 43-83 years). Four patients presented with a Child-Pugh score A, 15 with Child-Pugh score B, while 19 patients had a Child-Pugh score C. Moderate to severe EPI, assessed by FE testing, was determined in 7 patients (18.4%), of which 3 presented with severe EPI (FE level $<100 \mu\text{g/g}$). No observed correlations between FE levels and liver function tests were statistically significant. A comparison of groups with and without EPI showed a statistically significant difference in the erythrocyte count ($P=0.007$).

Conclusion: EPI was found in 25% of patients. Statistical analysis showed no correlation between EPI and ALC. However, the study was performed on a small number of patients and further prospective studies on a large group of patients are necessary to determine a link between these two diseases.

Key words: alcoholic liver cirrhosis, exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase

Reference

- (1) Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
- (2) WHO. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
- (3) Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology: a point of view. *Hepatogastroenterology* 2008;55:371–377
- (4) Vrhovac B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
- (5) Lieb JG, Draganov PV. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol* 2008; 14(20): 3149-3158
- (6) Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 733–746.
- (7) Mathers C, Lopez A, Murray C. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: Lopez A, Mathers C, Ezzati M, et al, editors. *Global burden of disease and risk factors*. Washington (DC): Oxford University Press and the World Bank; 2006. p. 45–93.
- (8) Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 37–53.
- (9) Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 217–232.
- (10) Pujahari AK. Chronic Pancreatitis: A Review. *Indian J Surg* 2015; 77(Suppl 3): 1348–1358
- (11) Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014 Oct; 2(5): 345–354.

- (12) Epidemiology of chronic pancreatitis: Burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 345–354.
- (13) Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, Maruyama K, Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39: 879-887
- (14) Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Kitagawa M, Sakai Y, Sobajima H, Ishiguro H, Nakae Y, Kato K. Exocrine pancreatic function in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 201-204
- (15) Pace A, de Weerth A, Berna M, Hillbricht K, Tsokos M, Bläker M, Pueschel K, Lohse AW. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1241-6
- (16) Deng MD, Wood PG, Eagon PK, et al. Chronic alcohol-induced alterations in the pancreatic secretory control mechanisms. *Dig Dis Sci*.2004;49:805-819.
- (17) Clemens DL, Mahan KJ. Alcoholic pancreatitis: Lessons from the liver. *World J Gastroenterol* 2010 March 21; 16(11): 1314-1320
- (18) Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview. *World J Gastroenterol* 2006 December 14; 12(46): 7421-7427
- (19) Aoufi Rabih S, García Agudo R, Legaz Huidobro ML, Ynfante Ferrús M, González Carro P, Pérez Roldán F, Ruiz Carrillo F, Tenías Burillo JM. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):730-4
- (20) Aparisi L, Sabater L, Del-Olmo J, Sastre J, Serra M, Campello R, Bautista D, Wassel A, Rodrigo J. Does an association exist between chronic pancreatitis and

liver cirrhosis in alcoholic subjects? *World J Gastroenterol.* 2008 October 28; 14(40):
6171-6179

- (21) Hahn JU, Bochnig S, Kerner W, et al. A new fecal elastase 1 test using polyclonal antibodies for the detection of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas.* 2005; 30:189–191.

Životopis

Anja Radovan rođena je 07.03.1992. godine u Rijeci. Nakon završetka Osnovne škole Poreč upisuje Gimnaziju i strukovnu školu Jurja Dobrile u Pazinu, opći smjer. Studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2011. godine. U akademskoj godini 2014./2015. obavlja dužnost demonstratora na Zavodu za patologiju, a 2016./2017. obavlja dužnost demonstratora u Kabinetu vještina Katedre za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. U sklopu studentske udruge CroMSIC sudjeluje u brojnim projektima te 2015. godine odlazi na studentsku razmjenu u Meksiko gdje obavlja praksu na Odjelu za internu medicinu, a 2017. odlazi na razmjenu u Boliviju. Tijekom studija aktivno i pasivno sudjeluje na brojnim kongresima. Član je Organizacijskog odbora te urednica zbornika radova 8. Međunarodnog studentskog kongresa „Prehrana i klinička dijetoterapija“. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim i španjolskim jezikom.