

Vârsta și obezitatea, factori de prognostic în pancreatita acută severă

Age and obesity, prognostic factors in severe acute pancreatitis

Cristian Constantin POPA¹, Octavia Cristina RUSU¹, Alexandra KOCIS¹, Ștefan Ilie NEAGU¹, Cristian Răzvan STRUGARU²

¹Clinica II Chirurgie, Spitalul Universitar de Urgență București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

²Disciplina de Genetică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

REZUMAT

Pancreatita acută reprezintă un proces inflamator acut al celulelor acinare pancreatice. În cazurile severe de evoluție a pancreatitei acute, se poate ajunge la disfuncția multiplă de organe. Studiile internaționale din ultimele decade au evidențiat numeroși factori de prognostic în pancreatita acută severă: clinici, biologici, intraoperatori și anatomopatologici. Cercetarea noastră are ca scop identificarea de factori de prognostic în pancreatita acută severă. Studiul a fost prospectiv și a cuprins un lot de 238 de pacienți diagnosticați cu pancreatită acută și complicațiile acesteia. Din totalul pacienților, 43,28% au prezentat pancreatită acută severă, iar 58,83% au fost de sex masculin. Vârsta peste 55 de ani s-a constatat la 52,43% din pacienții cu forma severă și la doar 33,33% din pacienții cu forma ușoară. Pacienții de sex feminin, cu obezitate și cu vârste cuprinse între 60 și 80 de ani, dezvoltă mai frecvent pancreatită acută. Mortalitatea în rândul pacienților obezi cu forma severă este de patru ori mai mare decât la pacienții obezi cu forma ușoară. Deși pacienții de sex feminin par să dezvolte mai frecvent complicații, numărul total al deceselor survenite la pacienții obezi este mai mare la sexul masculin față de cel feminin.

Concluzie. Vârsta și obezitatea reprezintă factori utili pentru predicția cât mai precisă a severității pancreatitei acute.

Cuvinte cheie: pancreatită acută, severitate, prognostic, vârstă, obezitate

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an acute inflammatory process of the pancreatic acinar cells. In severe cases of acute pancreatitis development can lead to multiple organ dysfunction. International studies in recent decades have highlighted numerous prognostic factors in severe acute pancreatitis: clinical, biological, intraoperative and pathological. Our research aims to identify the factors of prognosis in severe acute pancreatitis. The study was prospective and included a sample of 238 patients diagnosed with acute pancreatitis and its complications. Of all patients, 43.28% had severe acute pancreatitis, and 58.83% were male. Age over 55 years was found in 52.43% of patients with severe form and only 33.33% of patients with mild form. Female patients with obesity and aged between 60 and 80 years more frequently develop acute pancreatitis. Mortality among obese patients with the severe form is four times higher than in obese patients with mild form. Although female patients appear more frequently develop complications, total number of deaths occurring in obese patients is higher in males compared to the females.

Conclusion. Age and obesity are factors useful for more precise prediction of severity of acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, severity, prognosis, age, obesity

Adresă de corespondență:

Dr. Cristian Constantin Popa, Spitalul Universitar de Urgență București, Spl. Independenței nr. 169, Sect. 5, București
E-mail: cristianconstantinpopa@yahoo.com

INTRODUCERE

Pancreatita acută reprezintă un proces inflamator acut al celulelor acinare pancreatice, produs de numeroși agenți patogeni. Inițial se declanșează activarea enzimatică intraparenchimatooasă, urmată de autodigestia locală. Ulterior vor fi eliberate în circulație enzimele pancreatice. Acest fapt va conduce la producerea unui sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) din partea organismului, care poate duce la afectarea organelor la distanță și instalarea, în ultima etapă de evoluție a bolii, a sindromului disfuncției multiple de organe (MODS), cauza principală de morbiditate și mortalitate în pancreatita acută (1,2).

Pancreatita acută are o incidență variabilă, în funcție de zona geografică, fiind mai crescută în țările dezvoltate. În 2011, în Japonia era estimat un număr total de 63.080 de pacienți cu pancreatită acută, iar prevalența era de 49,4/100.000 de locuitori. În ultimele decenii se constată o creștere constantă a incidenței la nivel mondial (3,4).

În ultimii ani, cercetările internaționale de specialitate au adus noi informații privitoare la influența genetica în elucidarea patogeniei pancreatitei acute. S-a observat că pacienții cu mutații la nivelul genelor CFTR (regulatorul de conductanță transmembranară a fibrozei chistice), PRSS1 (tripsinogenul cationic) și SPINK1 (inhibitorul de serin-protează Kazal 1) au risc crescut de a dezvolta pancreatită acută cauzată de o varietate de stresuri, incluzând hiperlipidemia și hipercalcemia (2).

Gravitatea pancreatitei acute a fost dezbătută în ultimele decenii în cadrul a numeroase conferințe și congrese de consens naționale și internaționale. Cea mai recentă conferință de consens asupra diagnosticării și tratamentului în pancreatita acută s-a desfășurat în 2012 la Atlanta și a reprezentat o revizuire a clasificării din 1992 (5). În evaluarea severității pancreatitei acute, decisiv este diferențierea formelor ușoare, respectiv moderate de cele severe, care au evoluție gravă și mortalitate ridicată. Cercetările din ultimele decenii au evidențiat numeroși factori de prognostic în pancreatita acută severă.

Scopul cercetării noastre îl constituie identificarea factorilor de prognostic în pancreatita acută severă.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost prospectiv și a inclus un lot de 238 de pacienți diagnosticați cu pancreatită acută și complicațiile acesteia pe o perioadă de

4 ani, între 2006 și 2010, în cadrul Clinicii de chirurgie generală a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” București. Diagnosticul pozitiv și de evidențiere a severității pancreatitei acute s-a realizat pe baza criteriilor clinice, biologice, imagistice, intraoperatorii și anatomopatologice. În studiul prezent s-au urmărit numeroase date clinice și paraclinice. O atenție deosebită s-a acordat studiului vârstei și al obezității. Pacienții au fost încadrați în categoria obezitate dacă au avut indexul greutății corporale mai mare de 30 kg/m² (6).

Analiza statistică s-a efectuat pe baza datelor monitorizate, pentru a observa rolul factorilor de risc asupra evoluției pancreatitei acute ușoare, respectiv severe. S-au utilizat programele de calcul statistic SPSS și STATA, alături de softurile Word, Excel și Epi Info. Datele au fost exprimate sub formă de numere, medii și procente. S-au efectuat: testul de statistică descriptivă (testul t) și teste de corelație (coeficient Pearson). S-a stabilit nivelul standard de semnificație statistică, $p < 0,05$, considerând că orice valoare sub acest prag este semnificativă statistic, valorile sub 0,001 fiind considerate înalt semnificative.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cei 238 de pacienți studiați, 56,72% (135 de pacienți) au prezentat pancreatită acută ușoară, iar 43,28% (103 pacienți) pancreatită acută severă.

Referitor la repartitia pe sexe, din totalul de 238 de pacienți, 98 au reprezentat sexul feminin (41,17%), iar 140 pe cel masculin (58,83%), iar dintre cei 103 pacienți cu pancreatită acută severă, 58 au fost de sex masculin (56,31%) și 45 de sex feminin (43,69%), de unde rezultă că patologia pare să afecteze ceva mai mult pacienții de sex masculin ($p < 0,01$).

În literatura internațională de specialitate, vârsta avansată reprezintă un factor de prognostic negativ în pancreatita acută (7-10).

Utilizată ca etalon, vârsta peste 55 de ani a fost inclusă în scorurile internaționale clinico-paraclinice de prognostic al pancreatitei acute, Ranson și Imrie/Glasgow (11,12). Alt scor (BISAP) utilizează ca reper vârsta de 60 de ani (13). În studiul efectuat, vârsta peste 55 de ani s-a constatat la 52,43% (54 de pacienți) cu forma severă de pancreatită acută, spre deosebire de forma ușoară a bolii, unde s-a constatat la 33,33% (45 de pacienți) (Fig. 1) ($p < 0,001$), ceea ce confirmă studiile științifice internaționale (7).

După vârsta de 55 de ani, numărul total al pacienților de sex feminin cu pancreatită acută

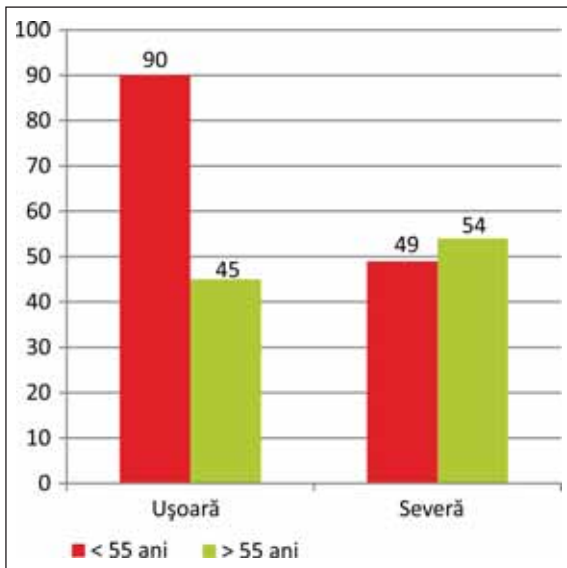


FIGURA 1. Distribuția pacienților în funcție de severitate și vârsta de 55 de ani

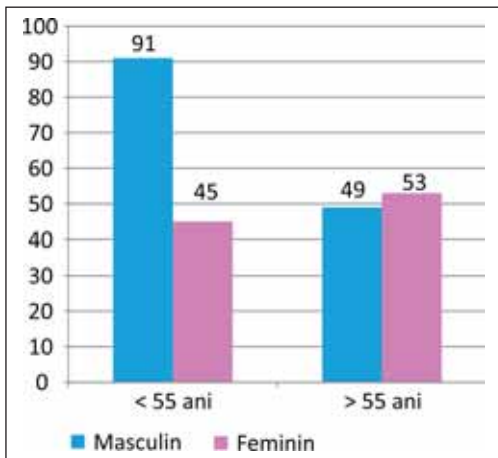


FIGURA 2. Distribuția pacienților în funcție de sex și vârsta de 55 de ani

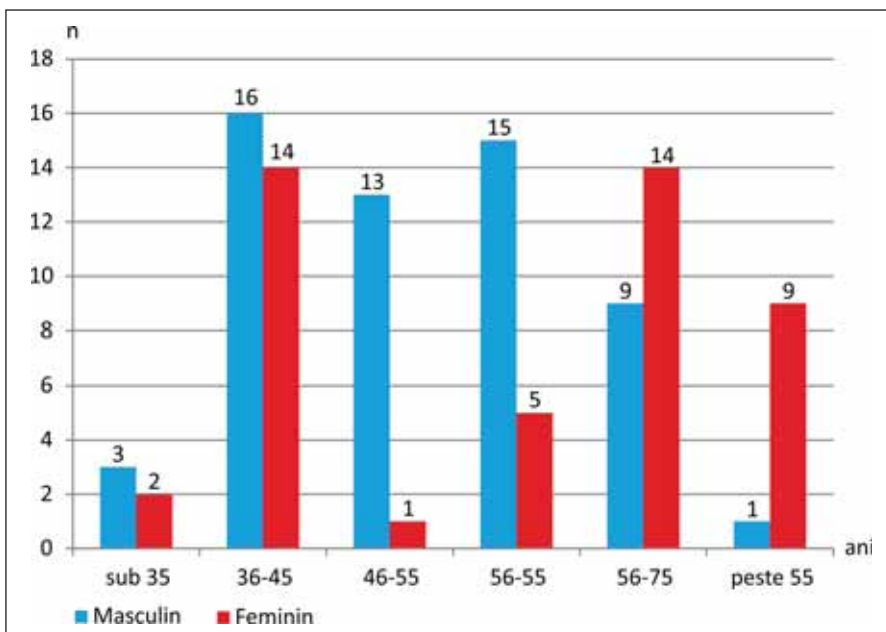


FIGURA 3. Distribuția pacienților cu pancreatită acută severă în funcție de sex și decade de vârstă

(53 de pacienți; 51,96%) este ușor crescut față de numărul total al pacienților de sex masculin (49 de pacienți; 48,04%). Comparativ, la vârste sub 55 de ani, numărul total al pacienților de sex masculin cu pancreatită acută (91 de pacienți; 66,91%) este de două ori mai mare decât numărul total al pacienților de sex feminin (45 de pacienți; 33,09%), așa cum se poate observa în Fig. 2.

În următoarea etapă s-a trecut la distribuția cazurilor în funcție de severitatea pancreatitei acute și s-a constatat că în forma ușoară, la vârste sub 55 de ani, procentul numărului pacienților de sex masculin (59 de pacienți; 67,82%) este dublu față de cel al sexului feminin (28 de pacienți; 32,18%). La vârste peste 55 de ani procentul numărului pacienților de sex feminin (25 de pacienți; 52,08%) este discret mai crescut decât al celor de sex masculin (23 de pacienți; 47,92%). În forma severă s-a constatat că la vârste sub 55 de ani numărul pacienților de sex masculin (32 de pacienți; 65,31%) a rămas aproape dublu față de cel feminin (17 pacienți; 34,69%). La vârste peste 55 de ani numărul pacienților de sex feminin (28 de pacienți; 51,85%) a rămas ușor mai crescut față de cel masculin (26 de pacienți; 48,15%). Distribuția pacienților în funcție de severitate, vârsta peste 55 de ani și sex se poate observa în Tabelul 1.

Din cei 103 pacienți cu pancreatită acută severă, s-a constatat că numărul pacienților de sex masculin prezintă o creștere între 36 și 65 de ani (45 de pacienți; 77,58%), iar numărul pacienților

TABELUL 1. Distribuția pacienților în funcție de severitate, vârsta de 55 ani și sex

Ușoară 135 de pacienți				Severă 103 pacienți			
≤ 55 de ani 87		> 55 de ani 48		≤ 55 de ani 49		> 55 de ani 54	
Feminin	Masculin	Feminin	Masculin	Feminin	Masculin	Feminin	Masculin
28	59	25	23	17	32	28	26

de sex feminin apare crescut în două perioade, respectiv între 36-45 și 66-75 de ani (28 de pacienți; 62,22%), după cum se poate constata grafic în Fig. 3.

Studiile internaționale de specialitate au arătat că obezitatea, alături de factorii genetici și metabolismul lipidic, este corelată cu un prognostic sever al pancreatitei acute (6,14-23). Spre exemplificare, într-un singur studiu realizat pe 600 de pacienți obezi, în perioada 1965-2002, s-a observat că pancreatita acută severă apare semnificativ mai frecvent la pacienții cu obezitate (24). Datorită importanței pe care o are în predicția severității pancreatitei acute, obezitatea a fost asociată scorurilor internaționale clinico-paraclinice de prognostic al pancreatitei acute (BISAP-O, APACHE-O) (25,26).

Obezitatea poate fi obiectivată prin diferite metode. Una dintre acestea este reprezentată de indicele de masă corporală (BMI), cunoscut ca un criteriu precoce de predicție a severității pancreatitei acute. O altă metodă constă în măsurarea circumferinței taliei (la nivel ombilical). Creșterea circumferinței taliei va conduce la creșterea riscului de șase ori mai mare de apariție a pancreatitei acute severe. Acest risc crește cu 16% la fiecare 1 cm în plus (3,16,22,23). Volumul țesutului adipos visceral peripancreatic, măsurat cu ajutorul tomografiei computerizate la nivelul spațiului intervertebral L2-L3, se corelează strâns cu severitatea pancreatitei acute, mai precis decât indicele de masă corporală sau circumferința taliei (27).

În studiul nostru am observat că obezitatea apare mai frecvent la pacienții de sex feminin care dezvoltă pancreatită acută și au vârsta cuprinsă între 60 și 80 de ani, după cum reiese din Fig. 4. La pacienții de sex masculin cu pancreatită acută obezitatea apare în mod cvasiconstant între 30 și 70 de ani, perioadă după care se constată o descreștere evidentă (Fig. 5).

Obezitatea favorizează creșterea riscului de a dezvolta complicații apărute în cursul evoluției pancreatitei acute, în special cele locale și severe (necroza peripancreatică extensivă, presiunea intra-abdominală), dar și sistemice (în special

disfuncție pulmonară), prin amplificarea răspunsului inflamator sistemic (6,14,18,19,22,24,25, 27,28). Datele recente din literatura internațională arată că pacienții obezi dezvoltă mai frecvent complicații majore, fapt dovedit prin core-

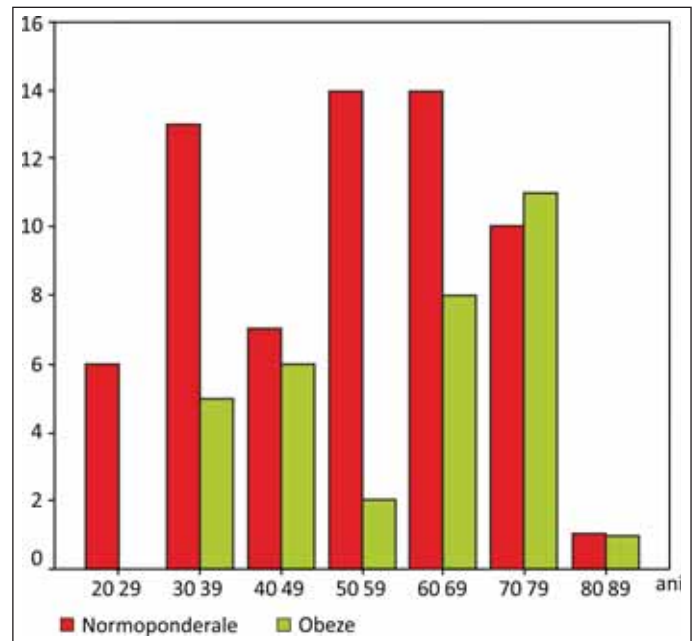


FIGURA 4. Distribuția femeilor pe decade de vârstă și obezitate

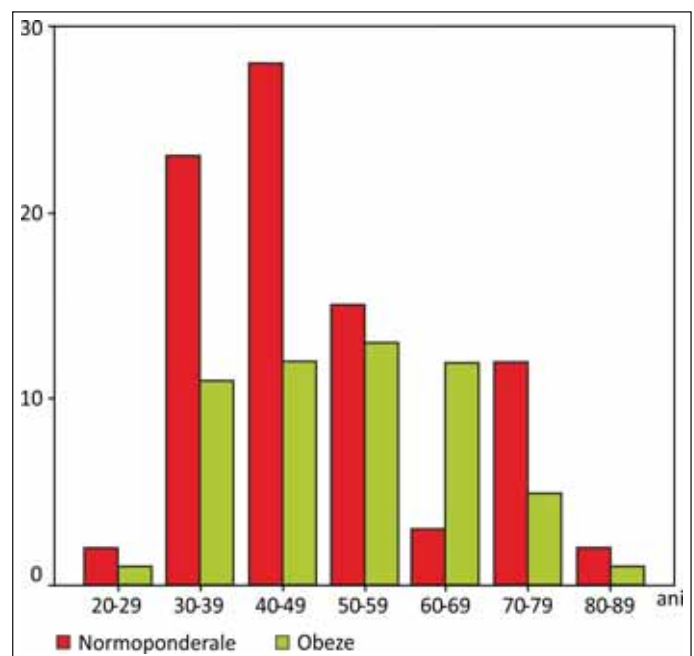


FIGURA 5. Distribuția bărbaților pe decade de vârste și obezitate

larea severității cu prezența citokinelor asociate țesutului adipos, adipokine (adiponectină, leptină, visfatină, rezistină) (20,29).

Prezența obezității a fost observată atât la pacienții cu forma ușoară de pancreatită acută (25 de pacienți; 18,52%), dar mai ales la cei cu formă severă (63 de pacienți; 61,17%). Aproape toți pacienții obezi care au forma severă dezvoltă complicații (62 de pacienți; 98,41%), față de mai puțin de jumătate (11 pacienți; 44,00%) din cei cu forma ușoară, confirmând astfel ultimele dovezi științifice internaționale (5). Decesele la pacienții obezi sunt mai frecvent întâlnite în rândul pacienților cu formă severă (30 de pacienți; 47,62%) și de patru ori mai rar întâlnite în forma ușoară (3 pacienți; 12,00%), fapt confirmat de studiile internaționale de specialitate (6,19,22). Datele mai sus prezentate se pot observa grafic în Tabelul 2.

TABELUL 2. Prezența complicațiilor și a deceselor la pacienții obezi, în funcție de severitatea bolii

OBEZITATE			
Forma de boală	Complicații	Decese	
Ușoară	25	11	3
Severă	63	62	30

Pe baza premiselor menționate anterior, în studiul nostru s-a observat că la pacienții obezi numărul complicațiilor apărute în evoluția bolii este diferit, în funcție de sexul pacienților (Tabelul 3). Procentul numărului de complicații apărute la pacienții de sex feminin (29; 87,88%) este mai crescut decât al celor de sex masculin (44 de pacienți; 80,00%). Deși pacienții de sex feminin par să dezvolte mai frecvent complicații, numărul total al deceselor survenite la pacienții obezi este mai mare la sexul masculin (23 de pacienți; 41,82%) față de cel al pacienților de sex feminin (10 pacienți; 30,30%).

TABELUL 3. Prezența complicațiilor și a deceselor la pacienții obezi, în funcție de sexul pacienților

OBEZITATE			
Sexul pacientului	Complicații	Decese	
Feminin	33	29	10
Masculin	55	44	23

CONCLUZII

1. Vârsta peste 55 de ani se corelează fidel cu severitatea pancreatitei acute.
2. La vârste sub 55 de ani, numărul pacienților de sex masculin este dublu față de cel feminin. La vârste peste 55 de ani, distribuția pe sexe este aproximativ egală, cu o oarecare tendință de creștere pentru sexul feminin.
3. Numărul pacienților de sex masculin prezintă o creștere între 36 și 65 de ani, iar numărul pacienților de sex feminin între 36-45, respectiv 66-75 de ani.
4. Pacientele obeze și cu vârste cuprinse între 60 și 80 de ani, respectiv pacienții obezi cu vârste cuprinse între 30 și 70 de ani dezvoltă mai frecvent pancreatită acută.
5. Obezitatea se corelează cu severitatea pancreatitei acute.
6. Pacienții obezi cu forma severă au o mortalitate de patru ori mai mare decât pacienții obezi cei cu forma ușoară.
7. Deși pacienții de sex feminin par să dezvolte mai frecvent complicații, numărul total al deceselor survenite la pacienții obezi este mai mare la sexul masculin față de cel feminin.
8. Pe baza studiului efectuat apreciem că vârsta și obezitatea reprezintă factori utili pentru predicția cât mai precisă a severității, fapt în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Al Mofleh I.A.** – Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(5):675-84
2. **Tonsi A., Bacchion M., Crippa S., Malleo G., Bassi C.** – Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of art. *World J Gastroenterol* 2009; 15(24):2945-2959
3. **Talukdar R., Vege S.S.** – Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov; 7(11 Suppl):S3-9
4. **Hamada S., Masamune A., Kikuta K., Hirota M., Tsuji I., Shimosegawa T.** – Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2014 Nov;43(8):1244-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000000200
5. **Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. et al** – Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan; 62(1):102-11
6. **Hong S., Qiwen B., Ying J., Wei A., Chaoyang T.** – Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(12):1136-43. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834b0e0e.
7. **Pezzilli R., Billi P., Morselli-Labate A.M.** – Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepato-gastroenterology.* 1998 Sep-Oct; 45(23):1859-64. See comment in PubMed Commons below
8. **Toh S.K.C., Phillips S., Johnson C.D.** – A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000; 46(2):239-43
9. **Kong L., Santiago N., Han T.Q., Zhang S.D.** – Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(22):3336-8
10. **Gardner T.B., Vege S.S., Chari S.T., Pearson R.K., Clain J.E., Topazian M.D.,**

- Levy M.J., Petersen B.T. – The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008; 8(3):265-70. doi: 10.1159/000134274
11. Ranson J.H., Pasterwack B. – Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1977; 22(1):79-91
12. Blamey S.L., Imrie C.W., O'Neill J., Gilmour W.H., Carter D.C. – Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984; 25(12):1340-1346
13. Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., Repas K., Maurer R., Johannes R.S., Mortele K.J., Conwell D.L., Banks P.A. – A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score (BISAP) in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(4):966-71
14. Sempere L., Martinez J., de Madaria E., Lozano B., Sanchez-Paya J., Jover R., Perez-Mateo M. – Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008; 8(3):257-64. doi: 10.1159/000134273
15. Jha R.K., Ma Q., Sha H., Palikhe M. – Acute pancreatitis: a literature review. *Med Sci Monit.* 2009 Jul; 15(7):RA147-56
16. Duarte-Rojo A., Sosa-Lozano L.A., Saúl A., Herrera-Cáceres J.O., Hernández-Cárdenas C., Vázquez-Lamadrid J., Robles-Díaz G. – Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul; 32(2):244-53
17. Franco-Pons N., Gea-Sorlí S., Closa D. – Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol.* 2010 Jun; 221(2):175-82
18. Shin K.Y., Lee W.S., Chung D.W., Heo J., Jung M.K., Tak W.Y., Kweon Y.O., Cho C.M. – Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. *Gut Liver.* 2011 Sep; 5(3):335-9. doi: 10.5009/gnl.2011.5.3.335
19. Chen S.M., Xiong G.S., Wu S.M. – Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis.* 2012 May; 13(5):244-51. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00587.x
20. Demirci S., Akbal E., Koçak E., Taş A., Köklü S. – Adipokine levels in the course of mild biliary pancreatitis. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(4):271-4. doi: 10.1159/000336288
21. Bonfrate L., Wang D.Q., Garruti G., Portincasa P. – Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Aug; 28(4):623-35. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.013
22. Katuchova J., Bober J., Harbulak P., Hudak A., Gajdzik T., Kalanin R., Radonak J. – Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2014 Apr; 126(7-8):223-7. doi: 10.1007/s00508-014-0507-7
23. Sawalhi S., Al-Maramhy H., Abdelrahman Al., Allah S.E., Al-Jubori S. – Does the presence of obesity and/or metabolic syndrome affect the course of acute pancreatitis? A prospective study. *Pancreas.* 2014 May; 43(4):565-70. doi: 10.1097/MPA.0000000000000028
24. Martínez J., Johnson C.D., Sánchez-Payá J., de Madaria E., Robles-Díaz G., Pérez-Mateo M. – Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol.* 2006; 6(3):206-9
25. Johnson C.D., Toh S.K., Campbell M.J. – Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2004; 4(1):1-6
26. Guzmán Calderon E., Montes Teves P., Monge Salgado E. – Bisap-O: obesity included in score BISAP to improve prediction of severity in acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012 Jul-Sep; 32(3):251-6
27. Yashima Y., Isayama H., Tsujino T., Nagano R., Yamamoto K., Mizuno S., Yagioka H., Kawakubo K., Sasaki T., Kogure H., Nakai Y., Hirano K., Sasahira N., Tada M., Kawabe T., Koike K., Omata M. – A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2011; 46(10):1213-8. doi: 10.1007/s00535-011-0430-x
28. Andersson R., Andersson B., Andersson E., Axelsson J., Eckerwall G., Tingstedt B. – Acute pancreatitis – from cellular signalling to complicated clinical course. *HPB (Oxford)* 2007; 9(6):414-20
29. Evans A.C., Papachristou G.I., Whitcomb D.C. – Obesity and the risk of severe acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010 Jun; 56(2):169-79