

Pancreas ed alcol

FRANCESCO CANESCHI, MARIO MARIOTTINI
U.O. Gastroenterologia – Azienda USL 8 Arezzo

Il pancreas è una ghiandola che si trova nello spazio retroperitoneale a contatto con la parete addominale posteriore. Ha grossolanamente la forma di un martello: si possono distinguere una parte verticale che rappresenta la testa, poi il collo, il corpo che ne costituisce la parte orizzontale ed infine la coda. È di dimensioni limitate, pesa circa 75-100 grammi, raggiunge il massimo sviluppo intorno ai 40 anni ed in seguito va incontro ad una lenta e progressiva involuzione. È costituita da una parte endocrina ed una esocrina, dotate di specificità funzionale ed almeno in apparenza indipendenti. Nella prima si descrivono le isole di Langerhans, agglomerati di cellule endocrine diffuse su tutto l'organo tra gli acini ghiandolari soprattutto a livello della coda e deputate alla secrezione di insulina, glucagone ed altri ormoni polipeptidici. Alla porzione esocrina della ghiandola appartengono invece i lobuli costituiti dall'aggregazione delle singole cellule acinari. Il secreto da queste prodotto è rappresentato da anioni quali bicarbonato, cloro ed enzimi secreti già in forma attiva, quali lipasi, amilasi e ribonucleasi, mentre proteasi e fosfolipasi costituiscono la componente proenzimatica, che viene attivata a livello duodenale (al fine di evitare l'autodigestione del pancreas). Il prodotto della secrezione esocrina della ghiandola è convogliato nei duttoli che convergono in dotte di calibro sempre maggiore fino al dotto di Wirsung, la via principale di escrezione dell'organo che, attraverso lo sfintere di Oddi e la papilla di Vater, libera il succo nella seconda porzione duodenale.

Nella porzione cefalica del pancreas decorre il dotto pancreatico accessorio di Santorini che origina dal dotto principale a livello dell'istmo della ghiandola e penetra nel duodeno attraverso la papilla minor, situata alcuni centimetri a monte della papilla di Vater.

Pur considerando il ruolo marginale che il pancreas riveste nei processi di metabolizzazione dell'alcol, è innegabile il danno che l'organo subisce dall'assunzione copiosa di bevande alcoliche. Numerose evidenze cliniche, nonché una serie di lavori sperimentali condotti su animali, dimostrano infatti come l'alcol etilico, direttamente o indirettamente, sia capace di indurre nel pancreas fenomeni di tipo degenerativo (1).

Così come avviene nell'epatocita per effetto dell'azione tossica dell'acetaldeide, metabolita prodotto dalla reazione dell'alcoldeidrogenasi sull'etanolo, anche la cellula acinare pancreatica presenta ipertrofia del REL, rigonfiamento mitocondriale ed accumulo intracellulare di grasso. Il diverso ruolo attribuito all'alcol nella genesi delle lesioni pancreatiche deriva dalle differenti modalità di assunzione, dal diverso tipo di bevande abitualmente assunte dagli individui nelle varie aree geografiche, nonché dalla maggiore o minore sensibilità di ciascuno agli effetti dannosi della sostanza.

Pancreatite acuta alcolica

L'abuso cronico di vino o di altre bevande alcoliche è causa riconosciuta di pancreatite cronica. L'osservazione però della relativa frequenza di attacchi di pancreatite acuta in forti bevitori, ha fatto sorgere il dubbio circa un probabile ruolo dell'alcol quale responsabile unico di forme acute di pancreatopatia.

Fino alla dimostrazione sperimentale su modelli animali attraverso studi che evidenziavano la possibilità di un danno pancreatico acuto causato da etanolo, si riteneva che gli episodi di pancreatite acuta osservati in soggetti dediti all'abuso, fossero sempre da considerare come forme di pancreatite cronica in fase iniziale (2).

Casi di pancreatite acuta riferibili ad un abuso acuto rivestono solo significato aneddotico e sarebbero correlati all'assunzione di notevoli quantità di superalcolici, soprattutto in giovani individui ed in particolari occasioni di socializzazione (social drinker del fine settimana) (3).

Rilievi autoptici di alterazioni istologiche pancreatiche acute in assenza di un quadro anatomo-patologico da riferire a lesioni di tipo cronico sono comunque presenti in letteratura (4).

I lavori sperimentali sulla pancreatite acuta in soggetti non adusi ad abuso cronico di alcol hanno dato risultati contrastanti in relazione ai diversi modelli animali oggetto di studio, nonché alle diverse condizioni sperimentali (5).

Così come rilevato attraverso studi condotti sul gatto in cui un carico orale di etanolo in grado di provocare livelli di alcolemia (200 mg/dl), equiparabili a quelli registrati nell'uomo nel corso di un'intossicazione acuta, determinava segni di pancreatite acuta edematosa con modesta compromissione dell'organo, anche nell'uomo, nella maggioranza dei casi il quadro clinico si arresta ad una fase caratterizzata da segni di lieve entità (pancreatite acuta lieve) (7, 8).

Nei soggetti che assumono alcol acutamente e che non hanno una storia di abuso cronico di bevande alcoliche, si rileva un effetto negativo da parte della sostanza, particolarmente nei confronti della secrezione di bicarbonati ed enzimi, a differenza di quanto succede nell'etilista dedito ad assunzione cronica di etanolo, in cui si apprezza un aumento della secrezione di bicarbonati e zimogeni nel succo pancreatico (6).

Spiegare allora in questi forti bevitori occasionali l'insorgenza della crisi pancreatica acuta diviene a prima vista assai difficile. Così come avviene anche nelle forme di pancreatite acuta ad eziologia nota, anche per la forma da abuso acuto di alcol l'evento centrale è rappresentato dall'attivazione intraparenchimale degli zimogeni e conseguente innesco di quei meccanismi che culminano nell'autodigestione della ghiandola. Fisiologicamente il pancreas è protetto dall'attivazione intraghiandolare delle proteasi dalla presenza di enzimi inibitori delle proteasi stesse presenti all'interno delle cellule acinose (inibitore della tripsina) e da quelli prodotti invece a livello epatico (alfa 2 macroglobulina, inibitore alfa 1 proteasico) (15). La stessa rigorosa compartimentazione fra i granuli di zimogeno e le particelle litiche lisosomiali, garantita dall'integrità delle rispettive membrane fosfolipidiche, concorre ad assicurare alla ghiandola pancreatica efficaci sistemi di difesa da processi di autodigestione.

L'effetto di una brusca diminuzione del secreto pancreatico nel succo duodenale potrebbe anche essere il risultato di un'alterata dinamica del trasporto degli enzimi all'interno della cellula acinare da cui ne potrebbe conseguire una facilitazione alla fusione dei granuli di zimogeno con le particelle lisosomiali, la formazione dei vacuoli e nel loro interno l'attivazione della tripsina con i fenomeni di autodigestione pancreatica che ne derivano (16).

L'alcol e l'acetaldeide sono in grado di alterare le membrane degli organuli cellulari responsabili della compartimentazione e quindi della segregazione dei proenzimi digestivi (17).

Secondo alcuni Autori un momento chiave del danno pancreatico alcol correlato si rileva a seguito delle modificazioni funzionali a carico dello sfintere di Oddi, un complesso di fibrocellule muscolari lisce che avvolgono la porzione terminale del coledoco, del dotto pancreatico e l'ampolla duodenale. Per quanto si desume dalla letteratura a riguardo, l'etanolo secondo Alcuni potrebbe essere responsabile di uno spasmo della muscolatura liscia sfinteriale, Altri invece addebitano all'alcol il rilievo di un'incontinenza dello sfintere di Oddi per riduzione del tono basale (18, 19, 20, 21). Rifacendosi alla teoria dell'ipertono dello sfintere dovuto all'abuso etilico, il documentato spasmo della muscolatura liscia innesca fenomeni ipertensivi intraduttali per ostruzione del flusso di secreto pancreatico, responsabili dell'attivazione intraghiandolare degli zimogeni.

D'altro canto la stessa diminuzione del tono sfinteriale, sempre dovuta all'abbondante introito alcolico potrebbe, secondo l'altra ipotesi, attivare i proenzimi ed innescare l'autodigestione della ghiandola grazie al reflusso di succo duodenale contenente enterochinasi nei dotti pancreatici. Lo stesso reflusso biliare, causando una papillite e/o una duodenite chimica può portare all'ostruzione dell'ampolla di Vater con fenomeni di retrodiffusione della bile ed attivazione della cascata di autodigestione della ghiandola.

Ad ulteriore conferma dell'importanza delle alterazioni della funzione motoria del sistema biliopancreatico sulla genesi della crisi pancreatica acuta alcol correlata, vi è il riscontro di pancreatite acuta etilica in quegli individui con separazione dello sbocco intraduodenale dei dotti pancreatico e biliare (22).

Esistono, in definitiva, i presupposti sperimentali a che il singolo abuso di bevande alcoliche possa provocare un danno pancreatico fino ad una pancreatite acuta clinicamente evidente, da Amman definita con il termine di pancreatite acuta alcolica non progressiva (23). L'efficacia dei meccanismi di difesa di ogni individuo giustifica tuttavia la relativa scarsa incidenza di questo quadro nosologico nella popolazione generale, che tuttavia è d'obbligo considerare e mai sottovalutare.

Secondo la classificazione di Atlanta del 1993 la pancreatite acuta è caratterizzata da un processo infiammatorio acuto a carico della ghiandola pancreatica con variabile coinvolgimento di tessuti perighiandolari e/o organi a distanza. Può avere un decorso clinico favorevole, praticamente autolimitantesi nella sua forma definita lieve, ma nei casi più gravi si può associare ad insufficienza d'organo e/o complicanze locali, quali necrosi, raccolte fluide acute (ascesso o pseudocisti), oppure sistemiche (shock, ARDS, acidosi metabolica), che definiscono invece la pancreatite acuta severa (9,10).

Il quadro clinico è di solito caratterizzato da dolore epigastrico intenso con irradiazione "a cintura", nausea e vomito. Nelle forme più gravi l'addome evidenzia segni di peritonismo con riduzione o assenza di peristalsi. È presente febbre con leucocitosi e rialzo degli indici di flogosi, aumento dei valori di amilasemia, amilasuria, lipasemia.

Allo scopo di definire la gravità della pancreatite e stabilire l'entità del rischio di complicanze, si sono rivelati utili gli indici prognostici, basati su dati clinici e strumentali, quali ad esempio i parametri di Ranson, la scala di Glasgow e più di recente l'APACHE-II score (Acute Physiology and Chronic Health Enquiry score). Essi possono rendere più rapida ed obiettiva una valutazione complessiva della gravità della patologia, facilitando le scelte terapeutiche del caso.

Nel sospetto di pancreatite acuta la prima tecnica di imaging da utilizzare è l'ecografia che, se non ostacolata da meteorismo intestinale, può evidenziare alterazioni di volume e struttura della ghiandola, raccolte fluide peripancreatiche.



Nelle forme dubbie, in quelle più gravi e in ogni caso per una corretta valutazione del grado di severità del danno pancreatico e delle complicanze, la TC rappresenta la tecnica di scelta. Sono stati definiti indici TC di severità della pancreatite acuta (tabella 1). Da notare che di fronte ad uno score di 7-10 l'incidenza di morbosità e di mortalità sono rispettivamente del 92% e 17% (11).

GRADO DI PANCREATITE ACUTA		GRADO DI NECROSI DEL PANCREAS	
- Pancreas normale	0	Assenza di necrosi	0
- Edema pancreatico	1	Necrosi 1/3 pancreas	2
- Flogosi del tessuto adiposo	2	Necrosi 1/2 pancreas	4
- Raccolta peripancreatica	3	Necrosi > 1/2 pancreas	6
- Raccolte > 2	4		
	Score		
RISCHIO TRASCURABILE	1-2		
RISCHIO LIEVE	3-6		
RISCHIO ELEVATO	7-10		

La pancreatite acuta etilica decorre nella maggior parte dei casi in forma lieve ed autolimitante con prognosi buona. In circa il 20% dei casi evolve verso la forma necrotica con alto rischio di mortalità, (12).

Nelle forme lievi la terapia è rivolta soprattutto a sedare il dolore utilizzando se necessario analgesici maggiori, ad eccezione dei morfinosimili, che possono determinare spasmo dello sfintere di Oddi. Viene instaurata inoltre terapia di supporto, monitoraggio idroelettrolitico e glicemico. Al fine di impedire possibili complicanze settiche è utilizzata terapia antibiotica a largo spettro.

Nelle pancreatiti acute necrotico-emorragiche, oltre a monitoraggio continuo in reparto di Terapia Intensiva, è indicato l'utilizzo di antisecretori quali somatostatina o il suo analogo octreotide, farmaci antiproteasici come il gabesato mesilato che può ridurre significativamente l'incidenza di complicanze. (13).

Il trattamento chirurgico, raramente necessario, è riservato alle raccolte necrotiche, specie se infette. (14).

Pancreatite cronica alcolica

La pancreatite cronica è una patologia infiammatoria che determina progressiva atrofia della ghiandola, sia nella componente esocrina che endocrina.

Secondo la classificazione più recente distinguiamo una pancreatite cronica calcificante/calcifica legata all'abuso di etanolo, della quale ci occuperemo, ed una pancreatite cronica ostruttiva secondaria invece a processi degenerativi dello sfintere di Oddi (di natura infiammatoria o neoplastica), a stenosi del dotto pancreatico principale (pseudocisti post-pancreatiti acute, neoplasie della componente esocrina e/o endocrina del pancreas), oppure a neoformazioni della parete duodenale (27).

Tra le cause di pancreatite cronica nel mondo occidentale, è indubbio il ruolo eziopatogenetico rappresentato dall'abuso di bevande alcoliche (80 %) (24). Colpisce quasi esclusivamente l'uomo, con un rapporto di 8:2 rispetto alla donna. Il primo attacco esordisce attorno alla quarta-quinta decade di vita ed in accordo con coloro i quali identificano nella prima manifestazione dolorosa addominale la comparsa di questo quadro nosologico, si ritiene che in media intercorrano circa 15-20 anni di abuso etilico prima che la malattia si riveli clinicamente con la crisi pancreatica acuta (25). D'altro canto non sono rari casi di prima manifestazione della malattia anche solo dopo 3-4 anni di assunzione di alcol, specie nelle donne e soprattutto in relazione alle notevoli quantità ingerite.

Nell'uomo non è nota una dose soglia minima di tossicità pancreatica, ma è chiaro come il rischio cresca con l'aumento dell'assunzione delle bevande alcoliche. Accanto all'abuso cronico di alcol, il rischio di sviluppare la malattia soprattutto nelle aree più industrializzate e ad elevato tenore di vita, è fortemente condizionato anche dall'assunzione di eccessive quote di proteine e lipidi (nord Europa) o carboidrati (Italia) con la dieta (26).

Alla base delle modificazioni strutturali della ghiandola vi è istologicamente un processo infiammatorio cronico caratterizzato da atrofia della componente acinare, un'alterazione del calibro dei duttuli di natura regressiva ed un aumento della componente fibrosa interlobulare del parenchima.

Almeno inizialmente la distribuzione delle lesioni è di tipo focale per cui tra lobuli distrutti, non è raro rilevare aree di parenchima ghiandolare non interessate dalla malattia (spotty lesion).

È noto come l'abuso cronico di alcol sia in grado di modificare la capacità secretoria degli acini pancreatici condizionando la normale composizione del secreto: l'alcol soprattutto, ma anche la dieta ipercalorica ed il fumo di sigaretta aumentano la secrezione proteica (ipertono colinergico) delle cellule acinose, la secrezione di lattoferrina, una macromolecola proteica legante il ferro ed in grado di promuovere l'aggregazione con altre macromolecole proteiche, nonché influenzano negativamente all'interno del succo pancreatico la concentrazione della litostatina secretoria (LS-S), un'altra proteina molto instabile per la facile degradazione spontanea o indotta che la caratterizza, anch'essa prodotta dagli acini pancreatici e responsabile della stabilizzazione degli eccessi di calcio nel succo pancreatico. La stessa diminuzione dei bicarbonati, quella dell'inibitore pancreatico della tripsina, nonché la modificazione del pH del succo, concorrono ulteriormente a rendere più viscoso il succo pancreatico.

L'aumentata viscosità da un lato e dall'altro la diminuzione all'interno delle varie componenti del succo pancreatico della LS-S determinano la precipitazione del carbonato di calcio su aggregati proteici eosinofili (plugs). Plugs e calcoli ulcerano l'epitelio dei dotti ed innescano la reazione infiammatoria primum movens dei processi di fibrosi periduttale. Alla fibrosi si deve la progressiva modificazione architetturale della trama duttale che a sua volta, attraverso le conseguenti modificazioni di calibro (stenosi e dilatazioni) dell'intero sistema escretore, concorre alla progressiva litogenesi del succo (29,30).

L'ipotesi "protein plugs" non è però condivisa da tutti i ricercatori: altri Autori, infatti, basandosi su indagini retrospettive desunte da dati istopatologici, indicano nei focolai di steatonecrosi intra e peripancreatica costantemente presenti nei ricorrenti attacchi di pancreatite acuta edematosa clinicamente lieve o paucisintomatica, l'evento distruttivo iniziale. Questi foci di necrosi sarebbero in grado, evolvendo rapidamente in fibrosi e/o pseudocisti, di coinvolgere i dotti di calibro minore creando stenosi e sacculazioni, le quali causando un rallentamento al normale deflusso del succo pancreatico, favorirebbero la precipitazione degli agglomerati proteici e le conseguenti calcificazioni (31).

Da ultimo un breve cenno agli effetti tossici che l'acetaldeide è in grado di determinare a carico della ghiandola. Così come ampiamente descritto a livello del fegato, anche nel pancreas per effetto di questo metabolita, si verifica un aumento della biosintesi e dell'accumulo dei lipidi all'interno delle cellule acinari. La necrosi acinare conseguente alla degenerazione grassa pur decorrendo a livello subclinico è in grado di innescare fenomeni diffusi di fibrosi ed alterazioni del sistema escretore.

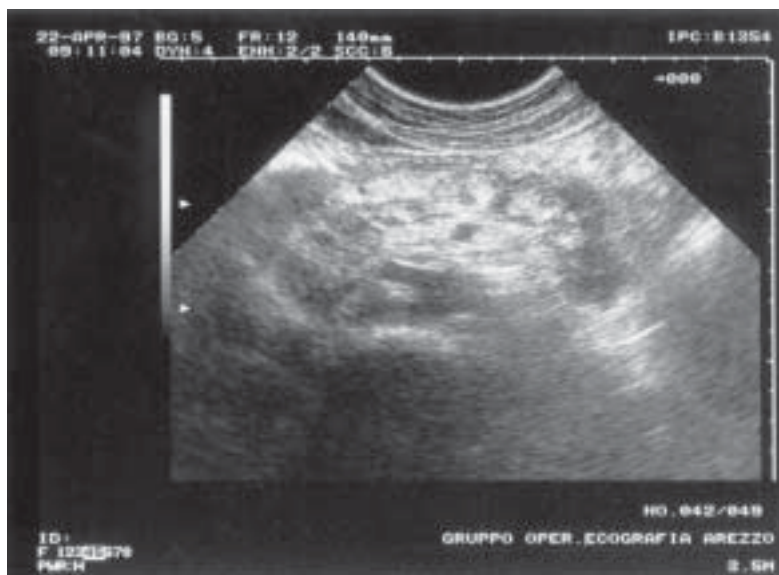
Sia l'acetaldeide che l'etanolo a livello pancreatico causano la deplezione di sostanze antiossidanti, i cosiddetti scavengers (selenio, vitamina C ed E, beta carotene, aminoacidi solforati, riboflavina) e l'accumulo di tossici ossidanti (radicali liberi) in grado di agire con meccanismo citotossico. La morte della cellula avviene in maniera subdola ma progressiva, cosicché il processo, pur determinando la distruzione del parenchima cellulare, non sarebbe tuttavia in grado di causare crisi pancreatiche acute.

La sintomatologia della pancreatite cronica è rappresentata soprattutto dal dolore addominale epigastrico, inizialmente con poussee della durata di alcuni giorni, separate da periodi asintomatici. Di solito tali crisi sono scatenate da pasti ricchi di grassi o di alcol. Vi è un aumento di amilasemia, amilasuria, lipasemia e degli indici di flogosi, pur di grado minore rispetto a quanto riscontrabile nella pancreatite acuta. Talora si associa ittero di grado lieve ed aumento di Gamma GT e fosfatasi alcalina. Tali crisi sono inizialmente frequenti e possono complicarsi con formazione di cisti e pseudocisti, stenosi del coledoco terminale, che talvolta rendono necessario un trattamento percutaneo o chirurgico. In seguito, con la progressiva atrofia della ghiandola le crisi si fanno meno frequenti e di più lieve intensità, manifestandosi contemporaneamente i segni di insufficiente secrezione esocrina con maldigestione, steatorrea e dimagrimento. Nelle fasi più tardive la ridotta produzione di insulina comporta un quadro progressivo di diabete (28).

La diagnosi si fonda oltre che sulla sintomatologia ed i rilievi ematochimici, sul dosaggio della chimotripsina fecale e test funzionali come il Pancreolauryl-test. Un esame Rx diretto dell'addome può dimostrare calcificazioni pancreatiche.

L'ecografia fornisce numerose informazioni, sia morfologiche che funzionali. L'ecostruttura del pancreas è di solito disomogenea con dotto di Wirsung irregolarmente dilatato, rilievo di calcolosi al suo interno od in corrispondenza dei dotti minori, determinando un aspetto caratteristico "a corona di rosario".

La somministrazione ev. di secretina (1 U.I./Kg) seguita da monitoraggio ecografico delle variazioni



di calibro del Wirsung ci permette di discriminare le pancreatiti croniche ostruttive con componente ghiandolare ancora conservata (suscettibili di trattamento disostruente del dotto pancreatico) dalle forme tardive nelle quali la ghiandola è ormai atrofica, sostituita da fibrosi.

La TC e da qualche tempo la colangiografia RM sono un valido contributo diagnostico soprattutto nei pazienti meteorici. Tuttavia l'ERCP rimane il gold-standard nella diagnosi di pancreatite cronica, rilevando dilatazione irregolare del dotto principale e dei suoi rami, con

presenza di calcoli sia radiotrasparenti che x-opachi. La terapia medica della pancreatite cronica dovrebbe comprendere l'eliminazione dei fattori causali (bevande alcoliche), il trattamento dell'insufficienza esocrina, endocrina, nonché il controllo del dolore.

Il trattamento di primo livello prevede il supplemento orale di enzimi pancreatici e si basa sul concetto di regolazione a feedback negativo della secrezione pancreatica.

L'insufficienza endocrina può rendere necessario l'uso di antidiabetici orali, raramente terapia insulinica.

La terapia del dolore si avvale spesso di analgesici maggiori. Il blocco percutaneo eco/TC guidato del plesso celiaco mediante alcol è in grado di comportare un adeguato miglioramento della sintomatologia dolorosa anche per tempi prolungati.

La terapia chirurgica è riservata ai casi di dolore resistente alla terapia medica ed alle complicanze quali pseudocisti sintomatiche, stenosi coledociche ecc. In questi ultimi anni si sono sviluppate altre tecniche terapeutiche alternative quali il drenaggio percutaneo o endoscopico delle pseudocisti, il posizionamento di stent endoscopici nel Wirsung ed in casi selezionati la litotriassia.

Bibliografia

- 1) CREUTZFELDT W, LANKISCH PG, *Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis*. In- Berk B (ed): Bockus - Gastroenterology. Saunders wb, 1985:3971 - 3992.
- 2) SARLES H, SARLES JC, MURATORE M et al. *Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis*. Gut 1965-16:49.
- 3) ROSSI D. *Alcool: consumi e politiche in Europa*. Roma, ed. Otet 1992.
- 4) KORSTEN MA, WILSON JS, HABER PS. *An overview of extrapancreatic factors in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis*. Alcohol Alcohol Suppl. 1994; 2:377-84.
- 5) SINGER MV, GOEBELLH. *Acute and chronic effect of alcohol on exocrine secretion in humans and animals*. In Seitz H, Kommerell (eds). Alcohol related disease in gastroenterology, Springer Verlag, Berlin 1985; 376 - 414.
- 6) WAJNAL F, FIORE IVIC et al. *Effect of alcoholic beverages on meal stimulated pancreatic secretion in humans*. Gastroenterology 1990; 98:191-196.
- 7) FRENCH SW. *Acute and chronic toxicity of alcohol*. In - Kissin B, Begleiter H (eds). The biology of alcoholism. Vol 1 Plenum Press, New York, London 1978-1437 - 511.
- 8) HARVEY MH, CATES MC, REBER HA. *Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol*. Am. J. Surger 1988,155-49-55.
- 9) BRADLEY EL. *III: a clinically based classification system for acute pancreatitis*. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga. Arch. Surg. 1993-1128- 586-590.
- 10) BASSI C. *Classificazione clinica della pancreatite acuta*. Risultati del simposio di Atlanta. Chirurgia 1994; 7-175-179
- 11) BALTHAZAR EJ. *Ct diagnosis and staging of acute pancreatitis*. Radiol. Clinic. North Am. 1989; 27- 1937
- 12) UOMO G, VISCONTI M, et al. *Non surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis*. Pancreas 1996; 12:142-148.
- 13) ANDRIULLI A, LEANDRO G et al. *Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis*. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998 mar; 12(3):237-245.
- 14) PEDERZOLI P, BASSI C et al. *La pancreatite acuta. Approccio chirurgico*. Giornale di gastroenterologia 1997; 2(1):33-36.
- 15) STEER ML et al. *Direct effect of ethanol on exocrine secretion from the in vitro rabbit pancreas*. Dig. Dis. Sci. 1979-124- 769-774.
- 16) STEER ML, MELDOLESI J. *The cellbiology of experimental pancreatitis*. N. Engl. J Med 1987; 316:144-150.
- 17) DAWIDOWICZ E. *The effect of ethanol on membranes*. Hepatology 1985-15697-699.
- 18) PIROLA RC, DAVIS AE. *The sphincter of Oddi and pancreatitis*. Dig Dis 1970-115: 583-588.
- 19) VINCENTE G. *Effect of ethanol on the sfincter of Oddi - an endoscopic manometric study*. Gut 1983-124:20-27.
- 20) GUELHUD M et al. *Effect of local instillation of alcohol on sphincter of Oddi motor activity: combined ERCP and manometry study*. Gastrointest endosc 1991-,37- 428-432
- 21) GOFF JS. *The effect of alcohol in the pancreatic duct sphincter of Oddi*. Am J Gastroenterol 1993-188- 656-660
- 22) PITCHUMONI CS et al. *Evaluation of hypotheses on pathogenesis of alcoholic pancreatitis*. Am J Gastroenterol 1996; 91- 637-647.
- 23) AMMAN RW et al. *Acute (non progressive) alcoholic pancreatitis. Prospective longitudinal study of 144 patients with recurrent alcoholic pancreatitis*. Pancreas 1986; 3- 195-203.
- 24) SARLES H et al. *Add the international group for the study of pancreatic disease. A multicentric inquiry into the etiology of pancreatic diseases*. Digestion 1979 19, 110.
- 25) VANTINI I. *Epidemiologia della pancreatite cronica in Italia*, pancreatite cronica, New Medical Press 1979.
- 26) VANTINI et al. *Nutritional aspects of chronic pancreatitis in Verona, Italy*, Rendic. Gastroenterol.9,13,1977.
- 27) SARLES H. *Definition and classification of pancreatitis*. Pancreas 1991-16(4): 470-474.
- 28) AMMAN RW T AL. *Pain relief by surgery in chronic pancreatitis? Relationship between pain relief, pancreatic dysfunction and alcohol withdrawal*. Scand J Gastroenterol 1979-114- 209
- 29) SARLES H. *Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis*. Dig Dis Sci 1986-131 (s9)- 91-107.
- 30) SARLES H, BERNARD JP. *Lithostatin and pancreatic lithogenesis*. Gastroenterol int 1991-14- 30-34.
- 31) KLOPPPEL G, MAILLET B. *The morfological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis*. Virchows Arch A 1992; 420- 1-4.
- 32) BRAGANZA M et al. *Lipid peroxidation (free-radical oxidation) products in bile from patients with pancreatic disease*. Lancet 1983-1 ii375-379.