

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Pierwotne stwardniające zapalenia przewodów żółciowych – znaczenie czynników żywieniowych

Primary sclerosing cholangitis – role of nutritional factors

EDYTA WRÓBLEWSKA^{1, A, B, E, G}, PIOTR TYSZKO^{2, D, F}, KATARZYNA OKRĘGLICKA^{1, A, E, G}¹ Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego² Zakład Opieki Zdrowotnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

A – przygotowanie projektu badania, **B** – zbieranie danych, **C** – analiza statystyczna, **D** – interpretacja danych, **E** – przygotowanie maszynopisu, **F** – opracowanie piśmiennictwa, **G** – pozyskanie funduszy

Streszczenie Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych (PSC) jest rzadko spotykaną, przewlekłą cholestatyczną chorobą wątroby, charakteryzującą się postępującym zwłóknieniem przewodów żółciowych. Jej powikłaniami jest zwłóknienie, a w efekcie marskość wątroby. Większość przypadków zachorowań na PSC wiąże się z występowaniem chorób towarzyszących, takich jak: nieswoiste zapalne choroby jelit, głównie choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Nie poznano dotychczas etiologii oraz patofizjologii pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych. Przypuszcza się, że choroba ta może mieć podłoże immunologiczne, genetyczne. Dotychczas stosowane terapie nie spowodowały zahamowania progresji choroby, dlatego też istotne jest wyjaśnienie jej przyczyn, opis chorób współistniejących oraz ewentualnych czynników mogących wpływać na opóźnienie jej rozwoju. W pracy przedstawiono informacje o wpływie składników pokarmowych na hamowanie progresji pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych. W szczególności, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, analizowano wpływ witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, wapnia, probiotyków, alkoholu, diety bezglutenowej oraz antyoksydantów.

Słowa kluczowe: pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych, wapń, witaminy, probiotyki, alkohol.

Summary Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare chronic cholestasis liver disease characterised by progressive fibrosis of the bile ducts. Its complications are fibrosis and ultimately cirrhosis. Most cases of PSC are associated with concomitant diseases such as non-specific inflammatory bowel diseases, Crohn's disease and ulcerative colitis. The etiology and pathophysiology of primary sclerosing cholangitis are unclear. It is believed that this disease may be immune-mediated and genetic. To date therapies have not caused inhibition of progression of the disease, it is therefore important to clarify the causes, comorbidities, and to describe the possible factors that may delay its development. The paper presents the impact of nutrients on the inhibition of progression of primary sclerosing cholangitis, in particular those based on the literature reviews and analysed impact of fat-soluble vitamins, calcium, probiotics, alcohol, gluten-free diet and antioxidants.

Key words: primary sclerosing cholangitis, calcium, vitamins, probiotics, alcohol.

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby charakteryzującą się włóknisto-zrostowym zapaleniem dróg żółciowych, ostatecznie prowadząc do nadciśnienia wrotnego oraz niewydolności wątroby [1]. PSC może obejmować całe drogi żółciowe lub tylko ich poszczególne odcinki. Dość rzadko zmiany chorobowe występują tylko w przewodach żółciowych, czyli początkowych, międzyzrazikowych odcinkach dróg żółciowych [2]. Zwłóknienie jest wolno postępującym procesem choroby prowadzącym do marskości dróg żółciowych po mniej więcej 12 latach od momentu diagnozy schorzenia [3]. Następstwem zwłóknienia jest cholestaza.

Patogeneza PSC wciąż nie jest jednoznacznie określona. Przypuszczalnie wpływ na rozwój schorzenia mają: czynniki genetyczne, immunologiczne oraz nieimmunologiczne, infekcje oraz toksyny.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest chorobą bardzo rzadko spotykaną. Dane epidemiologiczne podają, że roczna zapadalność na świecie waha się od 0,9 do 1,31 przypadków na 100 000 mieszkańców, chorobowość ocenia się na 8,5–13,6/100 000 mieszkańców [3]. W Północnej Europie zapadalność na tę chorobę wynosi około 10/100 000 [4].

Na PSC najczęściej chorują mężczyźni w trzeciej lub czwartej dekadzie życia [5]. Z pierwotnym stwardniającym zapaleniem przewodów żółciowych często współistnieją nieswoiste zapalenia jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD), a szczególnie wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa* – CU), rzadziej występuje choroba Leśniowskiego-Crohna [3]. Obecność tych schorzeń może powodować bagatelizację objawów PSC przez pacjentów i lekarzy, ponieważ wyniki testów wątroby są prawidłowe. Objawy nieswoistego zapalenia jelit mogą poprzedzać właściwą diagnozę pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych.

Pierwotnemu stwardniającemu zapaleniu przewodów żółciowych mogą również towarzyszyć choroby takie, jak: autoimmunologiczne zapalenie trzustki, cukrzyca, choroby tarczycy, łuszczyca, choroba trzewna, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, bielactwo [2, 6].

Powikłania pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych oraz choroby współistniejące

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych jest chorobą podstępą, manifestującą objawy trudne do zauważenia. Wyniszczenie występuje u 60–70% chorych [7]. Nasilenie objawów wyniszczenia zależne jest od stopnia zaawansowania zmian histopatologicznych i martwiczych w przewodach żółciowych. Pogorszenie stanu

organizmu i osłabienie powodują u chorych znaczne pogorszenie jakości życia [8]. Świąd skóry obserwowany jest u około 40–60% przypadków [7].

PSC towarzyszą choroby kości, takie jak osteopenia i osteomalacja. W przybliżeniu 20% pacjentów ma osteopenię, natomiast osteoporoza występuje u 10% przypadków [9, 10]. Wyniki badań jednoznacznie potwierdziły, że wraz ze wzrostem zaawansowania choroby wątroby, zwiększa się liczba przypadków z osteopenią. U 40% osób w końcowym stadium PSC, wymagających przeszczepu wątroby, wartości gęstości kości są poniżej norm [10]. Istotnym faktem jest również współwystępowanie z PSC nieswoistych zapalnych chorób jelit, które mają istotny wpływ na zwiększenie występowania osteoporozy [11, 12]. Czynnikiem ryzyka hamującymi tworzenie się kości jest zwiększona produkcja czynników ogólnoustrojowych, takich jak: interleukina-1, interleukina-6, czynnik martwicy nowotworu alfa. U osób z IBD oraz PSC występuje osteopenia, która charakteryzuje się niszczeniem tkanki kostnej przez komórki kościogubne oraz zmniejszenie się tempa odnawiania kości [11]. Glikokortykoidy stosowane przy leczeniu IBD powodują, że osteoporoza występuje u 50% przypadków [12]. Szczególnie istotne jest monitorowanie gęstości kości u osób w starszym wieku chorujących na PSC oraz IBD [10]. Należy również nadmienić, że wskaźnik zachorowalności i śmiertelności jest na tym samym poziomie przed oraz po przeszczepie wątroby [13].

Najczęstszą komplikacją PSC jest rak dróg żółciowych, który diagnozowany jest u od 30 do 50% przypadków po 2 latach od wykrycia PSC [7]. U chorych diagnozowany jest również rak jelita grubego. Badania prowadzone w Szwecji na 600 osobach chorych na PSC dowodzą, że rak powodował około 44% zgonów [14]. Choroby zapalne jelit również podwyższają ryzyko zachorowania na nowotwór. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ryzyko to wynosi nawet 50% [7].

Chorzy w końcowym stadium choroby wątroby, u których występuje marskość wątroby (często istnieje u chorujących na PSC), są niedożywieni [15]. Marskości wątroby oraz przewlekłym cholestatycznym chorobom wątroby towarzyszy niedobór wydzielania soli żółciowych do światła jelita cienkiego. Sytuacja ta może prowadzić do ograniczenia absorpcji, a w efekcie niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [16].

Metody leczenia

Nie określono dotychczas metody, która powodowała by całkowite wyleczenie z choroby. Obecnie stosowane są leki, głównie kwas urodeoksycholowy, terapia endoskopowa oraz najskuteczniejsza metoda, którą jest transplantacja wątroby [7]. Obecnie prowadzone są badania nad wpływem sposobu żywienia oraz dietoterapii na rozwój pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych. Przedmiotem tych badań są w szczególności: witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, wapń, probiotyki, alkohol etylowy, dieta bezglutenowa oraz antyoksydanty.

Składniki pokarmowe mające wpływ na hamowanie progresji pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych

Wapń oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E, K)

Pacjenci z zaburzeniami działania przewodów żółciowych mogą mieć problem z niewystarczającą produkcją żółci, która trafia do jelita cienkiego. W konsekwencji

może prowadzić to do niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K). Brak witaminy K prowadzi do zaburzeń krzepnięcia krwi. Dla pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem przewodów żółciowych bardzo istotna jest suplementacja witaminy K w celu zapobiegania zaburzeniom kaskady krzepnięcia. Szczególnie jest to ważne podczas badań endoskopowych [17].

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych prowadzi do wyniszczenia organizmu człowieka, może prowadzić do niedoborów. Dlatego zalecana jest dostna suplementacja witaminą D₃ (800 jednostek międzynarodowych) oraz suplementacja wapniem (1500 mg/dobę), aby zapobiegać komplikacjom związanym z nieodpowiednią podażą tych składników wraz z dietą [18]. Zaburzone pobieranie wapnia w diecie osoby chorej na PSC może prowadzić do osteomalacji oraz osteoporozy [19]. W badaniu przeprowadzonym na pacjentach z PSC potwierdzono, że choroba ta może przyczyniać się do rozwoju metabolicznych chorób kości [9].

Poziom antyoksydantów u chorych na pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych

Konsekwencją cholestatycznych chorób wątroby jest niedobór składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach oraz innych składników, odpowiadających za wyłapywanie wolnych rodników w ustroju człowieka, m.in. karotenoidów. Brak tych składników w organizmie człowieka może prowadzić do przyspieszenia procesów patofizjologicznych w przewlekłych chorobach wątroby. W badaniu przeprowadzonym przez Floreani i wsp. [20] próbowano określić poziom antyoksydantów w organizmach osób chorych na przewlekłe choroby wątroby, w tym pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych. Badano ilość retinolu, alfa-tokoferolu, karotenoidów, a wyniki porównano z wynikami zdrowych osób. Potwierdzono, że stężenia tych składników u osób chorych na PSC były niższe. Zaobserwowano zmniejszone stężenie retinolu, alfa-tokoferolu, ogółu karotenoidów, luteiny, likopenu, zeaksantyny, beta oraz alfa-karotenu. Wykazano, że nawet we wczesnych stadiach cholestatycznych chorób wątroby poziom witaminy A był niski, co powinno skutkować jej suplementowaniem. Kolejnym ważnym elementem było określenie ochronnego wpływu karotenoidów na zahamowanie procesu nowotworowego, w przypadku PSC dotyczy to raka przewodów żółciowych. Okazało się, że nawet wczesne stadia choroby predysponują do wystąpienia braków antyoksydantów w organizmie, co wskazuje na konieczność ich doustnej suplementacji [20].

Terapia probiotykami a pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych znacznie pogarsza poziom życia pacjentów. Brak skutecznej terapii powoduje, że leczenie polega na kontroli poziomów enzymów wątrobowych oraz zapobieganiu komplikacjom. Jednym z częstszych powikłań jest choroba zapalna jelit. Proces patogenezy między schorzeniami nie jest znany, jednakże badania donoszą o wpływie czynników immunologicznych [21]. Prawdopodobnym nieimmunologicznym powodem występowania tych dwóch chorób razem jest działanie toksyn oraz bakterii w jelicie [22].

Probiotyki są niepatologicznymi mikroorganizmami, które mają korzystny wpływ na zdrowie i ochronę przed chorobami oraz ułatwiają leczenie [21]. Badania kliniczne potwierdzają korzystny efekt, jaki wywierają w przypadku leczenia zapalnych chorób jelit [23]. Przede wszystkim ich działanie polega na blokowaniu produkowanych przez

bakterie szkodliwych metabolitów, uniemożliwiając tym samym ich wnikanie do organizmu. Probiotyki również regulują odpowiedź immunologiczną przez zwiększenie wrodzonej odporności i modulowanie odpowiedzi immunologicznej na wnikające patogeny. Regulują również homeostazę w jelicie przez wydłużanie przeżywania komórek nabłonka jelitowego. Dla pacjentów z PSC oraz IBD zastosowanie równoczesnej terapii antybiotykowej z terapią probiotykami może mieć korzystny wpływ. Wyciszenie procesu zapalnego jelit i utrzymywanie homeostazy bakteryjnej w jelitach jest ważnym elementem w leczeniu PSC. Wyniki badania z randomizacją wykazały, że stosowanie samych probiotyków nie ma wpływu na ustąpienie objawów lub poprawę funkcji wątroby [24].

Spożywanie alkoholu

Powszechnie wiadomo, że spożywanie alkoholu może powodować choroby wątroby oraz wpływać na ich rozwój [25]. Zdarza się, że jednorazowy epizod picia alkoholu może powodować progresję zwłóknienia wątroby w niealkoholowej chorobie wątroby [26]. Nie poznano dotychczas bezpiecznego poziomu spożywania alkoholu, niepowodującego rozwoju zwłóknienia wątroby u chorych. Większości pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby zalecane jest ograniczenie spożywania alkoholu do minimum [25].

Wpływ alkoholu na progresję zwłóknienia w pierwotnym stwardniającym zapaleniu przewodów żółciowych nie był dotychczas dokładnie zbadany, natomiast potwierdzono jego wpływ w rozwoju raka przewodów żółciowych [27, 28].

Badanie przeprowadzone na 96 pacjentach z potwierdzonym PSC, w którym określono nawyki spożywania alkoholu i porównano wielkość spożycia i jego wpływ na rozwój zwłóknienia, wykazało, że pacjenci z PSC spożywali małe ilości alkoholu. Po zliczeniu danych z kwestionariuszy okazało się, że łącznie chorzy spożywają około 3882 jednostek alkoholu, w przeliczeniu na pacjenta to 2,6 jednostki na tydzień, 9% badanych spożywało więcej niż jedną jednostkę dziennie, a 1% spożywał ponad 2 jednostki/dobę [25]. Natomiast badania wykazują, że do wystąpienia poalkoholowych chorób wątroby człowiek musi spożywać przynajmniej 30 g alkoholu na dobę (ok. 3 drinków) przez kilka lat [26, 29, 30]. Zauważono, że pacjenci ze znacznym zwłóknieniem zredukowali spożycie alkoholu po diagnozie PSC, natomiast pacjenci bez znacznych zmian martwiczych w wątrobie zwiększyli spożycie alkoholu po zdiagnozowaniu PSC.

Podsumowując, pacjenci z PSC spożywają małe ilości alkoholu. Tylko około 9% z nich konsumuje więcej niż jedną jednostkę dziennie. Nie znaleziono powiązania z jego spożyciem i występowaniem znacznego zwłóknienia. Przeprowadzone badanie wykazało, że małe spożycie alkoholu jest bezpieczne dla pacjentów z PSC [25].

Wpływ diety bezglutenowej na pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych

Autoimmunologiczne choroby wątroby, a do takich należy PSC, często powiązane są z występowaniem choroby trzewnej [31, 32]. Choroba trzewna, zwana też celi-

kią, charakteryzuje się nietolerancją glutenu, który występuje naturalnie w zbożach, takich jak: pszenica, jęczmień, żyto i owies. Spożywanie produktów zawierających wymienione zboża doprowadza do zaniku kosmków jelitowych, a w efekcie do niedożywienia, niedoborów składników żywieniowych, takich jak: żelazo, kwas foliowy, witamina B₁₂ [33]. Badania potwierdzają możliwość współistnienia choroby trzewnej z PSC [9, 34]. W badaniu przeprowadzonym na dużej liczbie osób chorych na pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych wykazano, że u 3% osób występowała choroba trzewna [35]. W przeprowadzonym przez Volta i wsp. badaniu dotyczącym występowania celiakii i autoimmunologicznych chorób wątroby, w tym PSC, dowiedziono, że stosowanie ograniczeń w diecie w postaci wykluczenia produktów spożywczych zawierających gluten u pacjentów bez celiakii nie poprawiło wyników badań obrazowych oraz biochemicznych informujących o zmniejszeniu zastoju żółci w przewodach żółciowych [36].

Podsumowanie

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych jest chorobą spotykaną rzadko. Jej rozwój trwa kilka lat, nie manifestując praktycznie żadnych objawów. Często leczenie wprowadzane jest zbyt późno, ze względu na bezobjawowy początek choroby i trudności diagnostyczne.

Dotychczas prowadzone badania nie określiły jednoznacznie czynników, które mają wpływ na rozwój oraz progresję pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie, gdyż PSC znacznie pogarsza jakość życia pacjentów.

W literaturze medycznej dostępne jest niewiele informacji na temat składników pokarmowych, które mogą hamować progresję pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych. Jednym z analizowanych czynników był kwas dokozaheksaenowy z rodziny kwasów omega-3. Przeprowadzone badania potwierdziły, że codzienna suplementacja tym składnikiem wpływa na zahamowanie progresji choroby, zaobserwowano również poprawę badań biochemicznych w krwi oraz funkcji wątroby. Suplementacja wapniem oraz witaminą D również ma wpływ na poprawę jakości życia chorych na PSC. Dzięki niej możliwe jest zapobieganie osteoporozie, często występującej w wyniku choroby. Wykazano również, że w organizmie chorych na PSC występują niedobory antyoksydantów.

Nieswoiste zapalne choroby jelit towarzyszą PSC w 60% przypadków. Ważne jest zwrócenie uwagi na powikłania tych chorób, które mogą prowadzić do powstania niedoborów żywieniowych, wyniszczenia. Wykazano, że probiotyki mogą znacznie poprawiać jakość życia pacjentów. Badania nie potwierdzają natomiast pozytywnego wpływu diety bezglutenowej na PSC.

W literaturze dostępne są również informacje na temat wpływu alkoholu na pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych. Wyniki potwierdzają, że chorzy mogą spożywać niewielkie ilości alkoholu.

Można oczekiwać, że aktualnie prowadzone badania pozwolą na pełniejsze określenie roli czynników żywieniowych w procesie rozwoju oraz leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia przewodów żółciowych.

Piśmiennictwo

1. Menon Narayanan KV, Weisner RU. Etiology and natural history of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobil Pancre Surg* 1999; 6: 343–351.
2. Brome U, Berquist A. *Primary sclerosing cholangitis*. In: Boyer T, Wright T, Manns M, eds. *Zakim and Boyer's hepatology*. Saunders, Elsevier; 2006: 821–854.
3. Worthington J, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 41.

4. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004; 126: 1929–1930.
5. Lazaridis KN. Sclerosing cholangitis epidemiology and etiology. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 417–419.
6. Al-Osaimi A, Berg C. Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 438–443.
7. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62–72.
8. Younossi Z, Kiwi ML, Boparai N, et al. Cholestatic liver diseases and health – related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 497–502.
9. Hay JE, Lindor KD, Weisner RH, et al. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991; 14: 257–261.
10. Angulo P, Therneau TM, Jorgenson RA, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998; 29: 729–735.
11. Lin CL, Moniz C, Chambes TJ, et al. Colitis causes bone loss in rats through suppression of bone formation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1263–1271.
12. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid – induced osteoporosis pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352–364.
13. Porayko MK, Weisner RH, Hay JE, et al. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing, and risk factors. *Transplant Proc* 1991; 23: 1462–1465.
14. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321–327.
15. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study on the nutritional problems in Gastroenterology Section by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37: 681–688.
16. Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 409–418.
17. Rost D, Kulaksiz H, Stiehl A. Treatment of primary sclerosing cholangitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 111–119.
18. Levy C, Lindor KD. Treatment options for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6(2): 93–103.
19. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 180–188.
20. Floreani A, Baragiotta A, Martinez D, et al. Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(3): 353–358.
21. Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, et al. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* 2001; 33: 1065–1072.
22. Davies YK, Cox KM, Abdullah BA, et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 61–67.
23. Isaacs K, Herfarth H. Role of probiotic therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1597–1605.
24. Vleggaar FP, Monkellaan JF, Van Erpecum KJ. Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled crossover pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 688–692.
25. Hagström H, Stål P, Stokkeland K, et al. Alcohol consumption in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(24): 3105–3111.
26. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 381–392.
27. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 366–374.
28. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2000; 31: 7–11.
29. Kamper-Jørgensen M, Grønbaek M, Tolstrup J, et al. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol* 2004; 41: 25–30.
30. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845–850.
31. Sjöberg K, Lindgreen S, Eriksson S. Frequent occurrence of non – specific gliadin antibodies in chronic cholestatic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict celiac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1162–1167.
32. Satora D, Bochen K, Prystupa A, et al. Celiakia – choroba nie tylko dziecięca. *Fam Med Prim Care Rev* 2011; 13(1): 90–94.
33. Stürsrud S, Malmheden Yman I, Lenner RA. Gluten contamination in oat products and products naturally free from gluten. *Eur Food Res Technol* 2003; 217: 481–485.
34. Tysk C. Concurrent ulcerative colitis, celiac sprue, and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 421–422.
35. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O, et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1061–1066.
36. Volta U, Rodrigo L, Alessandro G, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Amer. J Gastroenterol* 2002; 97(10): 2609–2613.

Adres do korespondencji:

Dr inż. Katarzyna Okręglicka
Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny WUM
ul. Oczki 3, pok. 213
02-007 Warszawa
Tel.: 602 880-391
E-mail: kokreglicka@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.01.2014 r.

Po recenzji: 7.02.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 12.06.2014 r.