

Χορήγηση Ινσουλίνης και Ηπαρίνης για τη Θεραπεία της Υπερτριγλυκεδαιμικής Παγκρεατίτιδας. Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Νικόλαος Τσιγαρίδας¹
Σοφία Κυραμά¹
Ελευθέριος Πέλεχας¹
Ηλίας Παπαδημητρίου²
Χαρίκλεια Μανάτου¹
Παναγιώτης Τσαπόγας¹

- ¹ Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κέρκυρας
- ² Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Ελευθέριος Πέλεχας, e-mail: pelehas@yahoo.com, τηλ: 6979868855.

Λέξεις κλειδιά :

υπερτριγλυκεδαιμική παγκρεατίτιδα, πλάσμαφαίρεση, ινσουλίνη, ηπαρίνη.

Περίληψη:

Η υπερτριγλυκεδαιμία (ΥΤΓ) είναι η τρίτη συνηθέστερη αιτία οξείας παγκρεατίτιδας (ΟΠ) μετά το αλκοόλ και τη χολολιθίαση, σε ποσοστό 1-5%¹. Επιπλέον είναι υπεύθυνη για το 56% των περιπτώσεων παγκρεατίτιδας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης². Η υπερτριγλυκεδαιμική παγκρεατίτιδα (ΥΤΓΠ) προκαλείται, όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ξεπερνούν τα 1000 mg/dl³. Χυλομικρά σχηματίζονται, λόγω των αυξημένων τριγλυκεριδίων, προσδίδοντας στον ορό γαλακτώδη χροιά. Η ΥΤΓ οφείλεται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών⁴.

Με αφορμή δύο περιστατικά της Β' Παθολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Κέρκυρας έγινε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα της ΥΤΓΠ. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η διάκριση της υπερτριγλυκεδαιμίας από τα υπόλοιπα αίτια παγκρεατίτιδας και η κατανόηση των νέων προτεινόμενων θεραπευτικών μέσων.

Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 49 ετών, αγγλικής καταγωγής, προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω επιγαστραλγίας με συνοδά επεισόδια εμέτου, αίσθημα ζάλης, εφίδρωση και αιμωδίες άνω άκρων.

Η αντικειμενική εξέταση ανέδειξε τα εξής: Α.Π.: 95/64 mmHg, σφ: 73/min, SaO₂: 99%. Κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης η ασθενής παρουσίασε χαρακτηριστικό σημείο Trousseau με καρπικό σπασμό, ενώ στη συνέχεια έγινε αναπαραγωγή και του σημείου Chvostek με πλήξη στις παρειές.⁵ Η κοιλιά επισκοπικά παρουσίαζε επίφλεβο και μετεωρισμό, ενώ ψηλαφητικά ήταν μαλακή, ευπίεστη, με ευαισθησία στο επιγάστριο και επικρουστικά διαπιστώθηκε διάχυτη τυμπανικότητα.

Ακροαστικά οι εντερικοί ήχοι ήταν παρόντες, φυσιολογικής έντασης και συχνότητας. Κατά τη ψηλάφηση παρατηρήθηκε ψηλαφητό ήπαρ στη βαθιά εισπνοή και μετακινούμενη αμβλύτητα. Οι καρδιακοί τόνοι ήταν βύθιοι και ρυθμικοί, η ακρόαση των πνευμόνων ανέδειξε μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιάς βάσης, ο θυρεοειδής ήταν αψηλάφητος, όπως αψηλάφητοι ήταν και οι μασχαλιαίοι, οι τραχηλικοί και οι υπερκλείδιοι λεμφαδένες. Η ασθενής είχε ήπια οιδήματα κάτω άκρων. Η δακτυλική εξέταση δεν ανέδειξε αιμορραγία ή ψηλαφητό μόρφωμα.

Από το ατομικό ιστορικό, αναφέρεται υπέρταση (για την οποία ελάμβανε νεβιδολόλη-υδροχλωροθειαζίδη), οικογενή υπερλιπιδαιμία (χωρίς να υπάρχει σαφής διάγνωση και ταξινόμηση του τύπου υπερλιπιδαιμίας - και για την οποία δεν ελάμβανε αγωγή) και δεν είχε σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, αναφέρεται σημαντική χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, ενώ δεν ήταν καπνίστρια. Από το κληρονομικό ιστορικό, ανέφερε δυσλιπιδαιμία των 2 γονέων και μίας αδερφής (χωρίς να διευκρινίζεται τύπος δυσλιπιδαιμίας). Ο εργαστηριακός έλεγχος απεικονίζεται στον πίνακα 1.

WBC 12400 mcL	Creat 1.3 mg/dL
HCT 36.8%	LDH 634 U/L
MCV 99.7 fL	SGOT 117 U/L
PLT 164000 mcL	SGPT 39 U/L
TKE 105 mm	Ser Amyl 151 IU/L (ψευδώς φυσιολογικά)
INR 1.2	Urine Amyl 1054 IU/L
GLU 113 mg/dL	ALP 136 U/L
Urea 34 mg/dL	vGT 583 U/L
Na⁺ 122 mmol/L (ψευδοϋπονατριαιμία)	CRP 31.7 mg/dL
K⁺ 2.5 mmol/L	Ser Alb 2.8 g/dL
Ca⁺⁺ 4.3 mg/dL	P 1.1 mg/dL
Mg⁺⁺ 1.3 mg/dL	TRG 1735 mg/dL (high)

Πίνακας 1.

Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου.

Ο ορός ήταν έντονα λιπαιμικός, ώστε ήταν αδύνατη η μέτρηση των λιπιδίων του ορού. Λόγω αυτής της σύστασης του ορού, τα επίπεδα αμυλάσης μετρώνται ψευδώς φυσιολογικά, ενώ το Na⁺ ορού ψευδώς χαμηλό (ψευδοϋπονατριαιμία)⁶. Μετά από ενυδάτωση κατέστη δυνατή η μέτρηση των λιπιδίων του ορού: TRG 1735 mg/dL, TCHOL 511 mg/dL, HDL 32mg/dL. Η μικροσκόπηση του περιφερικού αίματος έδειξε τοξική κοκκίωση και κενοτοπιώδη εκφύλιση πολυμορφοπυρήνων και οι καλλιέργειες αίματος ήταν στείρες. Το pH αρτηριακού αίματος ήταν 7.38, η PaCO₂ 26 mmHg και τα HCO₃ 21 mmol/L.

Το υπερηχογράφημα κοιλίας ανέδειξε παρουσία ασκτικού υγρού σε όλα τα διαμερίσματα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η παρακέντηση ασκτικού υγρού απέδωσε κυτταροβριθές υγρό (12.000 κύτταρα με πολυμορφοπυρήνικό τύπο 90%), ενώ η κυτταρολογική εξέταση

ανέδειξε εικόνα φλεγμονής. Η κλίση αλβουμίνης ήταν 0.8 g/dL (εξίδρωμα) και η αμυλάση ασκτικού υγρού ήταν 215 IU/L.

Η αξονική άνω/κάτω κοιλίας έδειξε εικόνα εξοίδησης παγκρέατος με εκτεταμένες συλλογές (με πιθανά αιμορραγικά στοιχεία) περιπαγκρεατικά, στο δεξιό παρανεφρικό χώρο, στο μεσεντέριο, πέριξ του στομάχου, περιηπατικά και στον προϊερό χώρο. Η αξονική θώρακος έδειξε μικρή πλευριτική συλλογή δεξιά.

Η ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού ανέδειξε ολισθαίνουσα διαφραγματοκήλη και εικόνα γαστρίτιδας.

Θεραπευτικά έλαβε την αγωγή παγκρεατίτιδας: επιθετική ενυδάτωση (με συμπληρώματα των απαραίτητων ηλεκτρολυτών), αναλγησία, αντιβιοτική αγωγή (μεροπενέμη) και σωματοστατίνη. Η διάγνωση της υπερτριγλυκεριδαϊκής παγκρεατίτιδας επί εδάφους χρόνιου αλκοολισμού, μας κατέυθυνε στην αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία της ενδεδειγμένης θεραπείας. Η πλασμαφαίρεση, ως μέθοδος εκλογής, ήταν αδύνατη, αφ' ενός λόγω της αιμοδυναμικής αστάθειας της ασθενούς, αφ' ετέρου λόγω της μη δυνατότητας πραγματοποίησής της στο νοσοκομείο. Ως εκ τούτου για την αιτιολογική αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαϊκής παγκρεατίτιδας, χορηγήσαμε ινσουλίνη ταχείας δράσης, στάγδην, 144 IU/24ωρο (0.1 IU/kg/h) και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους 6000 IU/24ωρο υποδορίως. Ταυτόχρονα χορηγήσαμε αντιλιπιδαιμική αγωγή από του στόματος: ατορβαστατίνη 40 mg, εξετιμίμπη των 10 mg και ω-3 λιπαρά οξέα. Με την παραπάνω αγωγή παρατηρήθηκε εντυπωσιακή πτώση στην τιμή των τριγλυκεριδίων από 1735 σε 565 mg/dL εντός του πρώτου 24ώρου.

Η ασθενής κατά τη νοσηλεία της παρέμεινε αιμοδυναμικά ασταθής, εμφάνισε εμπύρετο υπό αντιβιοτική αγωγή και σταδιακή επιδείνωση της πλευριτικής συλλογής. Διεκομίσθη σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Συζήτηση

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ΥΤΓ μπορεί να είναι αιτία μιας παγκρεατίτιδας ή ακόμα και επακόλουθο αυτής. Η ΥΤΓ ή χυλομικροναϊμία είναι υπεύθυνη για το 1-5% όλων των περιπτώσεων παγκρεατίτιδας και για το 20% των περιπτώσεων που δεν οφείλονται σε αλκοόλ ή χολολιθίαση⁷. Η κήση, ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) και η κατάχρηση αλκοόλ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΥΤΓΠ. Οι Chang et. al.² αναφέρουν την ΥΤΓ σαν αίτιο στο 56% των περιπτώσεων ΟΠ κατά την κήση. Οι Forston et. al.³ επεσήμαναν ότι ο αρρυθμιστος ΣΔ ήταν η συνηθέστερη υποκείμενη αιτία ΥΤΓΠ σε μία ανασκόπηση 70 περιστατικών ΥΤΓΠ.

Κλινική εκδήλωση

Η κλινική εικόνα της ΥΤΓΠ είναι παρόμοια με την ΟΠ

(κυρίως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι), ωστόσο υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου, που θα πρέπει να εγείρουν την υποψία της ΥΤΓΠ. Ο μη ρυθμισμένος ΣΔ, ο αλκοολισμός, η παχυσαρκία, η κύηση, προηγούμενο επεισόδιο παγκρεατίτιδας και ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, θα πρέπει να κατευθύνουν τον κλινικό γιατρό στη σκέψη της ΥΤΓΠ. Άλλα υποκείμενα αίτια της ΥΤΓΠ είναι φάρμακα και υπερλιπιδαιμική δίαιτα. Η βαρύτητα όπως και η πιθανότητα για επιπλοκές, της ΟΠ που οφείλεται σε ΥΤΓ, είναι μεγαλύτερες συγκριτικά με τις ΟΠ άλλης αιτιολογίας. Εν τούτοις, η θνητότητα δε διαφέρει. Μία μελέτη 19 ασθενών με ΥΤΓΠ και ισάριθμων με χολολιθιασική παγκρεατίτιδα, συνέκρινε τις πορείες νόσου αυτών των ομάδων. Οι ασθενείς με ΥΤΓΠ είχαν παρουσιάσει περισσότερες φορές ΟΠ στο παρελθόν ($p=0,022$) (πιθανόν λόγω ΥΤΓ) καθώς και περισσότερες επιπλοκές ($p<0,001$), όπως η νεκρωτική παγκρεατίτιδα, αποστήματα, σήψη και νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο δεν υπήρξε κανένας θάνατος⁷.

Σημεία από την κλινική εξέταση, που μας κατευθύνουν προς τη διάγνωση της ΥΤΓΠ, είναι τα ξανθώματα στις εκτατικές επιφάνειες άνω/κάτω άκρων, γλουτών και ράχης, υπερλιπιδαιμική αμφιβληστροειδοπάθεια και ηπατοσπληνομεγαλία, λόγω λιπώδους διήθησης του ήπατος.

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΟΠ αυξάνει σταδιακά όταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού ξεπεράσουν τα 500 mg/dL, με πολλαπλασιασμό του όταν αυτά ανέλθουν σε τιμές >1000 mg/dL. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας της ΥΤΓΠ και οι πιθανές επιπλοκές ωστόσο, δε σχετίζονται άμεσα με τη τιμή των τριγλυκεριδίων.

Εργαστηριακά Ευρήματα

Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων μπορούν να αλλοιώσουν τις μετρήσεις του νατρίου ορού (ψευδοϋπονατριαιμία)⁶, της αμυλάσης ορού (ψευδώς φυσιολογική αμυλάση ορού)⁸ και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Πολλαπλές αραιώσεις του δείγματος του ορού μπορούν να μειώσουν την παρεμβολή της υπερτριγλυκεριδαϊας στα αποτελέσματα.

Αιτιολογία

Η ΥΤΓ οφείλεται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.

Πρωτοπαθή αίτια:

Οι ασθενείς με ΥΤΓ θα πρέπει να διερευνώνται για πιθανή πρωτοπαθή διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων. Οι δυσλιπιδαιμίες I, IV, V κατά Frederickson σχετίζονται με σοβαρή ΥΤΓ και προδιαθέτουν για ΟΠ. Οι τύποι I και V μπορεί να προκαλέσουν ΟΠ χωρίς να υπάρχει κάποιος εκλυτικός παράγοντας, ενώ ο τύπος IV απαιτεί κάποιον επιπρόσθετο παράγοντα που αυξάνει τη τιμή των τριγλυκεριδίων⁹. Ο τύπος I (οικογενής χυλομικροναϊμία) συχνά εμφανίζεται στη νεογνική ηλικία και οφείλεται σε

αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο. Ο τύπος IV (οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία) οφείλεται σε αυτοσωματικό επικρατές γονίδιο και εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή.

Δευτεροπαθή-επίκτητα αίτια:

- Η ΥΤΓΠ συχνά εμφανίζεται σε μη ρυθμιζόμενο ΣΔ. Στο ΣΔ τύπου 1 η έλλειψη ινσουλίνης μειώνει την ικανότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (ΛΠΛ) να υδρολύει τριγλυκερίδια σε λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων¹⁰. Στο Σ.Δ. τύπου 2 η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί αυξημένη παραγωγή και μειωμένη απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων.
- Το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει ΥΤΓΠ είτε άμεσα είτε ως εκλυτικός παράγοντας υποκείμενης πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας. Φαίνεται ότι το αλκοόλ ανταγωνίζεται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στην οξειδωση, με αποτέλεσμα περισσότερα ελεύθερα λιπαρά οξέα να διατίθενται για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων με τρόπο «δοσο-εξαρτώμενο». Στους περισσότερους αλκοολικούς οι αυξήσεις των τριγλυκεριδίων είναι παροδικές και πιθανόν να είναι επακόλουθο και όχι αίτιο της ΟΠ.
- Ο υποθυρεοειδισμός είναι ακόμα μία αιτία ΥΤΓ και ΟΠ. Σε ένα ποσοστό 35% των υποθυρεοειδικών ασθενών παρατηρείται ΥΤΓ¹¹. Η χαμηλή θυροξίνη καταστέλλει τη δράση της ΛΠΛ στο λιπώδη ιστό.
- Φάρμακα, όπως οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, κλομιφαίνη, ανταγωνιστές πρωτεασών, προποφόλη, ολανζαπίνη, μιρταζαπίνη και ισοτρετινοΐνη, αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.
- Η υπερτριγλυκεριδαϊμία κατά την κύηση κορυφώνεται στο τρίτο τρίμηνο και συνήθως δεν ξεπερνά τα 300 mg/dL. Μπορεί όμως να προκαλέσει ΟΠ, όταν συνυπάρχει οικογενής υπερλιπιδαιμία.

Παθογένεση

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η σοβαρή ΥΤΓ προκαλεί ΟΠ παραμένει άγνωστος. Από πειραματικά μοντέλα προκύπτει σαν πιθανότερη θεωρία ότι η παγκρεατική λιπάση υδρολύει την περίσσεια TRG σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία συσσωρεύονται στο πάγκρεας. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στη συνέχεια προκαλούν βλάβη στα παγκρεατικά λοβωτά κύτταρα και στα παγκρεατικά τριχοειδή. Η επακολουθείσα ισχαιμία δημιουργεί ένα οξειδωτικό περιβάλλον το οποίο αυξάνει την τοξικότητα των λιπαρών οξέων. Μία άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι τα αυξημένα επίπεδα χυλομικρών στα παγκρεατικά τριχοειδή αυξάνουν το ιξώδες του αίματος με αποτέλεσμα την ισχαιμία¹². Τέλος, οι Chang et. al.¹³ υποστήριξαν την ύπαρξη ταυτοποιημένων γονιδίων, που σχετίζονται με την ΥΤΓΠ.

Θεραπεία

Η θεραπεία της ΥΤΓΠ περιλαμβάνει όλες τις θεραπευτικά αρχές της ΟΠ οποιασδήποτε αιτιολογίας, με επιπρόσθετο όμως στόχο τη μείωση των τριγλυκεριδίων <500 mg/dL. Η διατήρηση των τριγλυκεριδίων σε χαμηλά επίπεδα συνάδει με κλινική βελτίωση του ασθενούς. Οι προτεινόμενες μέθοδοι μείωσης των τριγλυκεριδίων περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση, τη χορήγηση ινσουλίνης και/ή ηπαρίνης. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμασίες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης με εκείνη της θεραπείας με ινσουλίνη και/ή ηπαρίνη. Συνεπώς, συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες δεν υπάρχουν.

Πλασμαφαίρεση:

Η πλασμαφαίρεση, ως μηχανισμός μείωσης των τριγλυκεριδίων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, όταν ο ασθενής δεν έχει υπεργλυκαιμία και όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, όπως: αιμοδυναμική αστάθεια και αδυναμία τοποθέτησης κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (πλασμαφαίρεση) αναφέρεται σε μια εξωσωματική διαδικασία διαχωρισμού του αίματος με σκοπό την απομάκρυνση παθολογικών παραγόντων από το πλάσμα (εν προκειμένω τα τριγλυκερίδια). Σε ορισμένες σειρές ασθενών έχει περιγραφεί θεαματική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων¹⁴. Σε μία πρόσφατη μελέτη με επτά ασθενείς παρατηρήθηκε μέση μείωση από 1406 mg/dL σε 682 mg/dL (41% μείωση) σε μία συνεδρία και σε άλλη μελέτη από 2410 mg/dL σε 138 mg/dL μετά από τρεις ημέρες πλασμαφαίρεσης¹⁵. Καμία μελέτη όμως δεν περιέγραψε συμπληρωματική θεραπεία με ενδοφλέβια ινσουλίνη, ηπαρίνη ή στατίνες από του στόματος. Το κόστος και η διαθεσιμότητα της πλασμαφαίρεσης είναι παράγοντες που υπολογίζονται στην επιλογή αυτού του θεραπευτικού μέσου. Μετά από κάθε συνεδρία ελέγχεται το επίπεδο των τριγλυκεριδίων και, αν είναι <500 mg/dL η πλασμαφαίρεση διακόπτεται. Αν τα τριγλυκερίδια ξεπεράσουν εκ νέου τα 500 mg/dL η πλασμαφαίρεση επαναλαμβάνεται. Πρώιμη έναρξη της πλασμαφαίρεσης εντός 48 ώρου από τη διάγνωση φαίνεται να είναι ωφέλιμη¹⁴.

Ινσουλίνη:

Όταν η πλασμαφαίρεση δεν είναι διαθέσιμη, αν ο άρρωστος δεν μπορεί να υποβληθεί σε πλασμαφαίρεση ή αν η γλυκόζη είναι >500 mg/dL, χρησιμοποιούμε την ενδοφλέβια ινσουλίνη. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία επιταχύνει την αποσύνθεση των χυλομικρών σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπάρα οξέα. Επειδή η ΥΠΤΓ παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ, η χρήση της ινσουλίνης επιφέρει μείωση των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης ορού. Ωστόσο η χρήση της ινσουλίνης σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΥΤΓΠ είναι επίσης δόκιμη^{16,17}. Η ενδοφλέβια έγχυση ιν-

σουλίνης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από την υποδόρια έγχυσή της, πιθανόν λόγω της περιορισμένης απορρόφησης από τον υποδόριο ιστό. Η προτεινόμενη δόση για τη στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης ταχείας δράσης είναι 0.1 – 0.3 U/kg/h σε κρυσταλλοειδές διάλυμα γλυκόζης 5% ή 10%, ώστε τα επίπεδα γλυκόζης να κυμαίνονται μεταξύ 150-200 mg/dL. Τα επίπεδα γλυκόζης θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 4 ώρες με stick, ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 12-24 ώρες, με ανάλογη προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Η χορήγηση ινσουλίνης διακόπτεται, όταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι <500 mg/dL.

Ηπαρίνη:

Η ηπαρίνη προκαλεί την απελευθέρωση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (ΛΠΛ) του ενδοθηλίου στην κυκλοφορία και έχει χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία (χωρίς ινσουλίνη) στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαϊμίας. Σε δημοσιεύσεις αντίστοιχων περιστατικών αναφέρεται υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης σε δόση 5000 U δις ημερησίως ή ενδοφλέβια στάγδην έγχυση ηπαρίνης σε ίδια δόση¹⁸. Δεν έχει γίνει σύγκριση της αποτελεσματικότερης οδού χορήγησης.

Η χρήση της ηπαρίνης στην ΥΤΓΠ ωστόσο τίθεται υπό αμφισβήτηση. Η ενδοφλέβια χορήγηση προκαλεί αρχικά αύξηση της κυκλοφορούσας ΛΠΛ. Η ηπαρίνη ευοδώνει τη μεταφορά της ΛΠΛ στο ήπαρ, όπου και αποδομείται, γεγονός που επιφέρει την εξάντληση των αποθεμάτων της ΛΠΛ στην κυκλοφορία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και χυλομικρών στο αίμα. Μελέτες καταγράφουν αυτήν την αύξηση την τέταρτη ημέρα συνεχούς χορήγησης ηπαρίνης¹⁹.

Ενδιαφέρον δε είναι ότι η χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς πιθανά ερμηνεύει τα χαμηλά επίπεδα ΛΠΛ και ως εκ τούτου την αύξηση των τριγλυκεριδίων²⁰.

Αντιλιπιδαιμική θεραπεία:

Η γεμφιβροζίλη σε δόση 600 mg δις ημερησίως συνιστάται ως συμπληρωματική αγωγή στην ΥΤΓΠ, σε ασθενείς που μπορούν να την ανεχτούν.

Συμπέρασμα

Η υπερτριγλυκεριδαϊμία είναι η τρίτη συνηθέστερη αιτία ΟΠ μετά τη χολολιθίαση και το αλκοόλ. Η ΥΤΓΠ πυροδοτείται όταν τα τριγλυκερίδια ξεπεράσουν τα 1000 mg/dL. Η κλινική εικόνα της ΥΤΓΠ είναι ίδια με την ΟΠ άλλης αιτιολογίας, όμως ισχυρή κλινική υποψία τίθεται από το ιστορικό (ΣΔ, παχυσαρκία, κύηση, αλκοολισμός, οικογενής δυσλιπιδαιμία) και τα εργαστηριακά ευρήματα (υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, ψευδώς φυσιολογική αμυλάση, αυξημένη λιπάση). Σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας δεν υπάρχουν. Ωστόσο, προτείνεται

η πλασμαφαίρεση ή η χορήγηση ινσουλίνης και/ή ηπαρίνης. Η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αυξάνεται με τη χρήση ινσουλίνης και ηπαρίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση των χυλομικρών. Εν τούτοις, η συνεχής χορήγηση ηπαρίνης εξαντλεί τα αποθέματα της ΛΠΛ (rebound effect). Η πλασμαφαίρεση μειώνει άμεσα τα τριγλυκερίδια, αλλά τεχνικοί παράγοντες την καθιστούν δύσχρηστη.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για τον καθορισμό της αντιμετώπισης της ΥΤΓΠ.

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της ΥΤΓΠ, βασισμένος στη διεθνή βιβλιογραφία, παρατίθεται στην εικόνα 1.

Summary

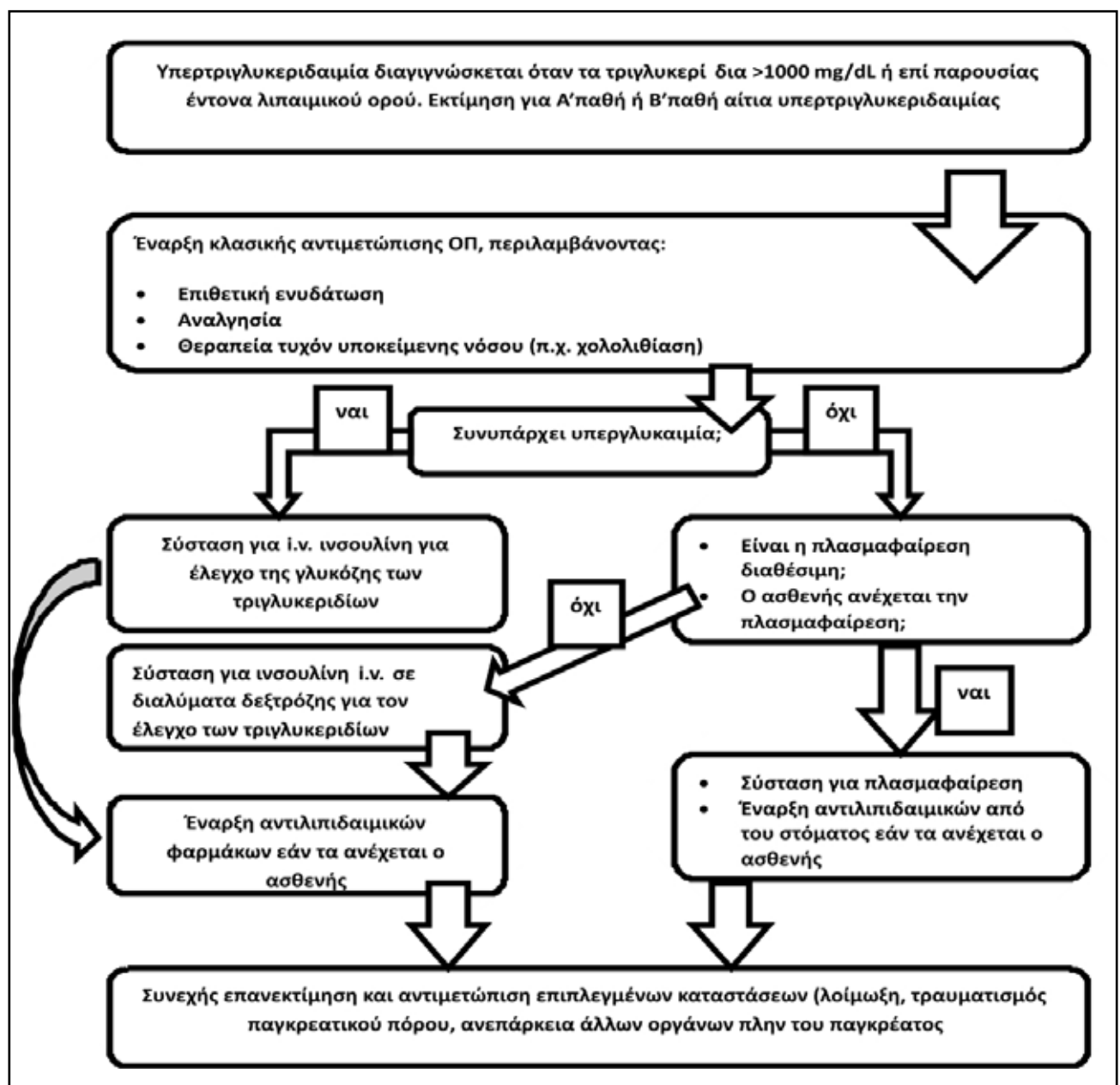
CASE REPORT-HYPERTRIGLYCERIDEMIA-INDUCED ACUTE PANCREATITIS TREATED WITH INSULIN AND HEPARIN

Tsigaridas N.¹, Kyrama S.¹, Pelechas EI.¹, Papadimitriou I.², Manatou Ch.¹, Tsapogas P.¹

¹ 2nd Department of Internal Medicine, Corfu General Hospital

² Department of Internal Medicine, Kilkis General Hospital

Hypertriglyceridemia is a cause of acute pancreatitis. We present a clinical case of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis which has been treated with



Εικόνα 1.

Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπερτριγλυκαιριδαιμίας.

insulin and heparin preparations. Although plasmapheresis is the method of choice in these cases, due to the lack of this option in the General Hospital of Corfu, the above mentioned method has been chosen. Finally, there is a review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis at the end of the case.

Key words: hypertriglyceridemia-induced pancreatitis, plasmapheresis, insulin, heparin.

Βιβλιογραφία

1. Imano H, Iso H. Epidemiology of hypertriglyceridemia. *Japanese Journal of Clinical Medicine* 2013;71:1528-1535.
2. Chang CC, HHSieh YY, Tsai HD et. al. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei)* 1998;61:85-92.
3. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterology* 1995;90:2134-9.
4. Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL et. al. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Molecular and Cell Biology of Lipids* 2012;1821:826-832.
5. Jesus JE, Landry A. Chvostek's and Trousseau's signs. *N Engl J Med* 2012;367:e15.
6. Howard JM, Reed J. Pseudohyponatremia in acute Hyperlipemic pancreatitis. A potential pitfall in therapy. *Arch Surg* 1985; 120:1053.
7. Navarro S, Cubiella J, Feu F, Zambon D et. al. Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. Is its clinical course different from lithiasic acute pancreatitis? *Med Clin (Barc)* 2004;123:567-70.
8. Fallat RW, Vester JW, Glueck CJ. Suppression of amylase activity by hypertriglyceridemia. *JAMA* 1973;225:1331.
9. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
10. Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1982;66:319-33.
11. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC et. al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993;68:860-866.
12. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996;20:177-84.
13. Chang YT, Chang MC, Su TC et. al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation / variant / haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008;54:131-8.
14. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Vasilakis N, Lambropoulos S Management of Acute Severe Hyperlipidemic Pancreatitis. *Digestion* 2006;73:259-264.
15. Kohli RS, Bleibel W, Shetty A et. al. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemic pancreatitis with ARDS. *Dig Dis* 2006;51:2287-91.
16. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr* 1998;17:458.
17. Mikhail N, Trivedi K, Page C et. al. Treatment of severe hypertriglyceridemia in non-diabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med* 2005;23:415.
18. Jain P, Rai RR, Udawat H et. al. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2642.
19. Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S et. al. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulations. *J Lipid Res* 1994;35:229.
20. Nasstrom B, Stegmayr BG, Olivecrona G et. al. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003;142:90-9.