proLékaře.cz | 3.8.2025

Hyperlipidemická krize jako rizikový faktor pro vznik akutní pankreatitidy

Hyperlipidemic crisis as a risk factor for acute pancreatitis

Martin Bajer, João Fortunato, Jan Maňák, Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika LF Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové

✉ **MUDr. Martin Bajer** | martin.bajer@fnhk.cz | www.fnhk.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 4. 2023
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 1. 5. 2023

Abstrakt
Hypertriglyceridemie se řadí mezi stavy, které mohou vyvolat jednu z nejzávažnějších forem akutní pankreatitidy (AP). S velmi vysokou pravděpodobností hrozí riziko vzniku perzistentního multiorgánového selhání a abdominální katastrofy [1]. Incidence akutních pankreatitid zapříčiněných vlivem hypertriglyceridemie celosvětově stoupá. Vzhledem k nevhodným stravovacím návykům především západní populace, pandemii obezity a nedostatku pohybu lze předpokládat, že se tento trend bude prohlubovat [2]. Výše uvedená příčina tvoří v současnosti v některých populacích až jednu třetinu případů AP. Akutní pankreatitida vzniká typicky při hypertriglyceridemii > 1 000 mg/dl (> 11,3 mmol/l). Přestože není specifická léčba akutní pankreatitidy stále známá, existuje možnost užití intervence v podobě terapeutické plazmaferézy, s jejímž využitím máme na našem pracovišti dlouhodobé zkušenosti.

Klíčová slova: akutní pankreatitida – hypertriglyceridemie – plazmaferéza

Abstract
Hypertriglyceridemia is one of the conditions that can cause one of the most severe forms of acute pancreatitis (AP). There is a very high risk of developing persistent multi-organ failure and abdominal catastrophe [1]. The incidence of acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia is increasing worldwide. Given the inappropriate dietary habits of mainly Western populations, the obesity pandemic and lack of exercise, this trend can be expected to intensify [2]. The aforementioned causes currently account for up to one-third of AP cases in some populations. Acute pancreatitis typically develops when hypertriglyceridemia is > 1,000 mg/dl (> 11.3 mmol/l). Although the specific treatment of acute pancreatitis is still unknown, there is a possibility of using an intervention in the form of therapeutic plasmapheresis, with which we have long experience at our department.

Key words: acute pancreatitis – hypertriglyceridemia – plasmapheresis

Incidence, etiologie, diagnóza

Akutní pankreatitida (AP) je zánětlivé onemocnění, které je způsobeno předčasnou aktivací enzymů, především trypsinu. V České republice je incidence AP přibližně 70 případů na 100 000 osob, což činí ročně 7 000 hospitalizací, z toho jsou na jednotkách intenzivní péče (JIP) léčeny 2 000–2 500 pacientů za rok. Za většinou akutních pankreatitid stojí nemoci žlučových cest (choledocholitiáza) a toxický vliv alkoholu. V 10 % se příčinu nepodaří objasnit. Další příčiny jsou podstatně méně časté, jmenovitě jde o iatrogenní postižení (při endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografii/ERCP, při komplikacích břišních operací), metabolické příčiny (hyperkalcemie nebo těžká hypertriglyceridemie), vzácně i infekční vlivy či nežádoucí účinek léků. Riziko AP se zvyšuje o 4 % při každém zvýšení triglyceridemie o 100 mg/dl (> 1,13 mmol/l) [3]. Hodnota triglyceridemie má vliv na délku hospitalizace, mortalitu, komplikace a tíži AP [4]. Podkladem pro vznik závažné hypertriglyceridemie je primární genetický defekt lipoproteinového metabolizmu: monogenní – familiární dysbetalipoproteinemie, syndrom familiární hyperchylomikronemie – defekt lipoproteinové lipázy (LPL), kofaktorů LPL (tj. APOA5, APOC2, LMF1, GP1HBP1), nebo o defekt polygenní (multifaktoriální syndrom chylomikronemie – familiární hypertriglyceridemie, familiární kombinovaná hyperlipidemie aj). Častou

prolékaře.cz | 3.8.2025

příčinou je také sekundární onemocnění, zejména nekontrolovaný diabetes mellitus, abúzus alkoholu, nevhodná medikace, gravidita, hypotyreóza a další [5].

Diagnózu AP lze dle Atlantské klasifikace stanovit na základě přítomnosti 2 kritérií ze 3:

1. typická, náhle vzniklá bolest v nadbřišku
2. zvýšení sérové amylázy či lipázy
3. objasňující morfologický nález na zobrazovacích metodách (USG/CT) [6]

Patofyziologické mechanizmy

Přesný mechanizmus vzniku AP při hypertrigyceridemii nebyl doposud zcela objasněn. Předpokládá se vliv některých lipoproteinů, které jsou bohaté na triglyceridy jako VLDL (Very Low-Density Lipoproteins) a chylomikrony. Teorie vzniku tyto mechanizmy připouští. Na triglyceridy v přebytku reaguje slinivka vysokou produkcí pankreatické lipázy uvolňované v cévním řečišti pankreatu. Chylomikrony nemohou vzhledem ke své velikosti penetrovat přes intimu endotelií. Zvýšená viskozita a zhoršený průtok podporují okluzi pankreatických kapilár a lokální ischemii pankreatu [7]. Po přesažení vazebné kapacity albuminu dochází k selfagregaci volných mastných kyselin (FFA – Free Fatty Acid) na micelární struktury. Produkty hydrolýzy triglyceridů v chylomikronech navíc vedou k přímému cytotoxickému poškození pankreatu, a to stimulací inflamatorních mediátorů nebo uvolněním intracelulárního kalcia, které akceleruje intrapankreatickou konverzi tripsynogenu na trypsin [8]. Stav je v podstatě začarovaným kruhem – cyklická produkce FFA může vyvolat rychlou progresi stavu.

Možnosti terapie hypertriglyceridemie indukující AP

Inzulin a heparin

První léčebnou modalitou je inzulin. Inzulin aktivuje lipoproteinovou lipázu, která se účastní metabolizmu chylomikronů a VLDL [9]. Dalším efektem inzulinu je inhibice hormonsenzitivní lipázy, která hydrolyzuje triglyceridy v adipocytech a uvolňuje FFA do cirkulace. Heparin je dalším faktorem, který stimuluje lipoproteinovou lipázu, a tím dochází k hydrolýze triglyceridů na FFA. Heparin ale nemá na hormonsenzitivní lipázu žádný vliv, a tak může zhoršovat lipotoxicitu [10]. V důsledku rychlé akcelerace lipoproteinové lipázy vlivem heparinu dochází později k opačnému rychlému snížení aktivity při degradaci v játrech. Změna vyvolá zvýšení hladiny chylomikronů způsobené deplecí zásob lipoproteinové lipázy [11]. Proto se nabízí léčba heparinem v kombinaci s inzulinem, která posiluje aktivitu lipoproteinové lipázy a vede ke snížení triglyceridemie a sérové koncentrace FFA [12].

Plazmaferéza

Mimořádně účinnou terapeutickou variantou je plazmaferéza. Z naší praxe víme, že již jednorázová očista plazmy plazmaferézou vede ke snížení triglyceridemie o 50–80 %. K dispozici jsou 3 léčebné modality:

1. výměna plazmy (PEX – Plasma Exchange)
2. dvojitá filtrační plazmaferéza (DFPP – Double Filtration Plasmapheresis)
3. immunoadsorpce/plazmatická adsorpce (IA/PA)

Diskuse

Na našem pracovišti používáme k eliminaci triglyceridů a chylomikronů plazmaferézu. S využitím této metody máme dlouhodobé zkušenosti, první publikované výsledky jsme prezentovali před 4 desetiletími v jedněch z prvních prací na toto téma [13,14]. V tu dobu se jednalo o největší počet výkonů pro tuto indikaci v Evropě, což bylo srovnatelné pouze s pracovištěm profesora Thompsona z Velké Británie. Při plazmaferéze je krev rozdělena pomocí separátoru na plazmu a buněčnou část. Separovaná plazma, která obsahuje patogenní substance (v tomto případě triglyceridy), je odstraněna a nahrazena koloidy, nejlépe albuminem. Při DFPP je plazma oddělena pomocí separátoru plazmy dle molekulární hmotnosti. Velké částice (tj. ty patogenní) jsou eliminovány, zatímco částice o malé molekulární hmotnosti jsou vráceny do oběhu pacienta (tj. albumin). Během této procedury je nižší potřeba náhrady tekutin a při IA/PA substituce není nutná vůbec. Poté, co dojde k oddělení plazmy v separátoru, je plazma promývána v absorpční koloně a zde dochází k eliminaci patogenních substancí [15]. Plazmaferéza rychle sníží koncentraci triglyceridů a chylomikronů v cirkulaci, odstraní tak precipitující faktor vzniku akutní pankreatitidy, zastaví další inflamatorní děje a poškození pankreatu. Plazmaferéza dokáže

Tab. | Přehled kazuistik 5 pacientů s AP asociovanou s extrémní hypertriglyceridemií

pacient	1	2	3	4	5
věk(roky)/pohlaví	38/žena	32/muž	30/muž	29/žena	43/muž
TAG vstupně (mmol/l)	65,65	100,01	75,30	67,25	80,64
TAG výstupně (mmol/l)	6,06	7,34	5,2	1,42	2,39
plazmaferéza	NE	NE	ANO	ANO	ANO
délka hospitalizace (dny)	215	17	14	162	5
komplikace	ANO	NE	NE	ANO	NE

TAG – triacylglycerol

prolékaře.cz | 3.8.2025

snížit koncentraci lipidů během několika málo hodin. Při konvenční léčbě trvá snížení triglyceridemie na podobné hodnoty několik dnů. Většina pacientů vyžaduje jedinou plazmaferézu, v některých případech – v závislosti na vývoji hypertriglyceridemie – je nutné plazmaferézu opakovat.

Tab. uvádí přehled kazuistik 5 pacientů s AP asociovanou s extrémní hypertriglyceridemií, kteří byli v posledním roce léčeni na našem pracovišti.

Všichni pacienti (věk 34,4 ± 5,9 let) byli hospitalizováni. Vstupní hodnota triglyceridemie byla 77,77 ± 13,84 mmol/l. Po léčbě došlo ke snížení triacylglycerolu (TAG) na 4,48 ± 2,49 mmol/l. U 2 pacientů se objevily pacienti závažné komplikace (opakované chirurgické revize, drenáže dutiny břišní, nitrobřišní krvácení). Plazmaferézu jsme použili ve 3 případech. Pokud byla použita včas (do 48 hodin od vzniku AP – pacienti č. 3 a 5), nedošlo k rozvoji komplikací a celková doba hospitalizace byla kratší. Naopak pokud byla plazmaferéza aplikována odloženě (pacientka č. 4 – opožděný překlad ze spádové nemocnice), byla hospitalizace provázena řadou komplikací. Jmenovitě se jednalo např. o rozsáhlé infiltrace tuku v retroperitoneu i v mezenteriu, nitrobřišní sepsi při infikaci peripankreatických kolekcí s nutností endoskopických drenáží a o velmi silné, terapeuticky obtížně ovlivnitelné bolesti břicha.

Závěr

Z našich dosavadních zkušeností vyplývá, že zásadním faktorem v léčbě akutní pankreatitidy při hypertrigyceridemické krizi je snaha o rychlou redukci hypertriglyceridemie. Plazmaferéza provedená v řádu několika málo hodin sníží koncentraci triglyceridů i množství proinflamatorních látek, a zastaví tak další poškození pankreatu [16]. Pokud je plazmaferéza provedena včas (ideálně do 48 hodin vzniku akutní pankreatitidy), je spojená obvykle s nižším počtem komplikací. V současné době probíhá mezinárodní multicentrická studie ELEFANT (EarLy Elimination of Fatty Acids iN hypertriglyceridemia-induced acuTe pancreatitis), která má za cíl ověřit benefit léčby plazmaferézou při akutní pankreatitidě vyvolané hypertriglyceridemií [17].

Literatura

1. Kiss L, Fűr G, Mátrai P et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2018; 8(1): 14096. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1038/s41598-018-32337-x>.
2. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA et al. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988–2010. JAMA 2012; 308(15): 1545–1554. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/jama.2012.13260>.
3. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. JAMA Intern Med 2013; 173(2): 162–164. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/2013.jamainternmed.477>.
4. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. Pancreatology 2020; 20(4): 608–616. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.pan.2020.03.018>.
5. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. JAMA Intern Med 2013; 173(2): 162–164. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/2013.jamainternmed.477>.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. [Acute Pancreatitis Classification Working Group]. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62(1): 102–111. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779>.
7. Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. Adv Intern Med 1969; 15: 117–154.
8. Navina S, Acharya C, DeLany JP et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. Sci Transl Med 2011; 3(107): 107–110. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1126/scitranslmed.3002573>.
9. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. J Lipid Res 1996; 37(4): 693–707.
10. Navina S, Acharya C, DeLany JP et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. Sci Transl Med 2011; 3(107): 107–110. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1126/scitranslmed.3002573>.
11. 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 circulation. J Lipid Res 1994; 35(2): 229–238.
12. 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 circulation. J Lipid Res 1994; 35(2): 229–238.
13. Bláha M, Vanásek J, Jebavý L et al. Therapeutic plasmapheresis. Literature review and personal experience with therapy. Vnitr Lek 1984; 30(3): 268–278.
14. Zadák Z et al. Treatment of hyperlipoproteinaemias using plasma exchange. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove 1982; 25(1): 43–73.
15. Julius U, Parhofer KG, Heibges A et al. Dextran-sulfate-adsorption of atherosclerotic lipoproteins from whole blood or separated plasma for lipid-apheresis comparison of performance characteristics with DALI and Lipidfiltration. J Clin Apher 2007; 22(4): 215–223. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/jca.20135>.
16. Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. Ther Apher Dial 2013; 17(2): 130–137. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/1744-9987.12008>.
17. Zádori N, Gede N, Antal J et al. EarLy Elimination of Fatty Acids iN hypertriglyceridemia-induced acuTe pancreatitis (ELEFANT trial): Protocol of an open-label, multicenter, adaptive randomized clinical trial. Pancreatology 2020; 20(3): 369–376. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.pan.2019.12.018>.