

# Akutni hipertrigliceridemični pankreatitis

## Acute hypertriglyceridemic pancreatitis

Jakob Gubenšek\*

Klinični oddelek za nefrologijo, Center za dializo, UKC Ljubljana in Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani  
Gastroenterolog 2017; 1: 62–69

**Ključne besede:** pankreatitis, hipertrigliceridemija, plazmafereza, heparin, inzulin, fibrati, proste maščobne kisline

**Key words:** pancreatitis, hypertriglyceridemia, plasmapheresis, heparin, insulin, fibrates, free fatty acids

### IZVLEČEK

Huda hipertrigliceridemija nad 10–20 mmol/l je poznan vzrok akutnega pankreatitisa v do 10 % primerov, med nosečnostjo celo do polovice primerov. Pogosto je vzrok hipertrigliceridemije sekundaren, redkeje primarna motnja v presnovi maščob. Natančna patogeneza še ni razjasnjena, verjetno pa igrajo pomembno vlogo povišane proste maščobne kisline in povečana viskoznost krvi zaradi nastanka hilomikronov. Simptomatsko zdravljenje pankreatitisa je enako kot pri pankreatitisu zaradi drugih vzrokov. Za akutno znižanje trigliceridov je opisana uporaba heparina in inzulina, verjetno pa jih najhitreje znižamo s plazmaferezo, čeprav ni dokazov, da s tem vplivamo tudi na potek bolezni. Nekateri menijo, da je plazmafereza smiselna predvsem pri hudo potekajočem pankreatitisu. Pri dolgoročnem zniževanju trigliceridov je pomembna dieta, redna telesna aktivnost, abstinenca od alkohola in dobro urejena sladkorna bolezen, če to ne zadošča, pa lahko uporabimo še fibrate, niacin in omega-3 maščobne kisline. Možne so ponovitve pankreatitisa in tudi razvoj kroničnega pankreatitisa.

### ABSTRACT

Severe hypertriglyceridemia above 10–20 mmol/l is a recognized cause of acute pancreatitis in up to 10% of cases, during pregnancy even up to one half. The cause of hypertriglyceridemia is often secondary. Precise pathogenesis is not established, but free fatty acids and increased blood viscosity caused by chylomicrons probably play a role. Symptomatic treatment is not different from pancreatitis from other causes. Heparin and insulin use has been described for acute lowering of triglycerides, but plasmapheresis probably acts more rapidly, although there is no convincing evidence that this also affects the course of the disease. Some think that patients with severe course of pancreatitis benefit the most from plasmapheresis. Long-term treatment of hypertriglyceridemia consists of diet, regular exercise, alcohol abstinence and good control of diabetes; if not sufficient, fibrates, niacin and omega-3 fatty acids should be used. Pancreatitis can recur and development of chronic pancreatitis has also been described.

\*doc. dr. Jakob Gubenšek, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo, Center za dializo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana  
E-pošta: jakob.gubensek@kelj.si

## UVOD

Že leta 1865 je Speck opisal povezavo med hiperlipidemijo in akutnim pankreatitisom (1). Čeprav relativno redka, je hipertrigliceridemija eden od glavnih »ostalih« vzrokov za akutni pankreatitis, ki ostanejo po najpogostejših dveh (alkohol in žolčni kamni) ter iatrogenih vzrokih (po holangiografiji in operacijah); nekateri jo navajajo celo kot tretji najpogostejši vzrok (2, 3). Hipertrigliceridemija je tako odgovorna za nastanek 2–10 % primerov akutnega pankreatitisa pri odraslih (3–6) in 28–48 % pankreatitisov v nosečnosti (7, 8). Lahko povzroči akutni pankreatitis tudi pri otrocih, običajno kot prvi zaplet pripojene motnje v presnovi lipidov (9). Akutni pankreatitis ima večinoma blag potek in nizko, vendar ne povsem zanemarljivo smrtnost (okrog 2 %), ki pa poraste kadar gre za hud potek bolezni (4).

## POVEZAVA MED HIPERTRIGLICERIDEMIJO IN PANKREATITISOM

Blaga hipertrigliceridemija je sicer pogosta spremljevalka akutnega pankreatitisa ne glede na vzrok (10, 11), huda hipertrigliceridemija preko 10 mmol/l, pri kateri pride do nastanka hilomikronov in lipemičnega seruma, pa je prepoznan vzrok za nastanek pankreatitisa (2, 10, 12, 13). To potrjujejo tudi opažanja ponavljajočih se pankreatitisov pri bolnikih s prirojenimi motnjami v presnovi lipidov, ki se začnejo pojavljati že v otroštvu (9).

Velike epidemiološke raziskave kažejo, da se tveganje za nastanek pankreatitisa statistično začne povečevati že pri bolnikih z vrednostjo trigliceridov nad 2 mmol/l (14), vendar pa je v absolutnem smislu tveganje zelo nizko (v območju 1 / 1000 bolnik-let). Ameriško Endokrinološko združenje v svojih smernicah razdeli hipertrigliceridemijo v 4 stopnje (Tabela 1) in meni, da je le zelo huda hipertrigliceridemija (>20 oz. 22 mmol/l) dejavnik tveganja za nastanek pankreatitisa (15). Izmed bolnikov s hudo hipertrigliceridemijo nad 10–20 mmol/l jih je v retrospektivnih raziskavah približno 16–20 % v preteklosti že prebolelo vsaj en

zagon pankreatitisa (16, 17), prospektivna raziskava pa je pokazala, da je v enem letu po zabeleženih hudi hipertrigliceridemiji 5 % bolnikov doživelo akutni pankreatitis (18).

Vzrok za hipertrigliceridemijo je lahko primarna motnja v presnovi lipidov ali pa kateri od številnih sekundarnih vzrokov, ki zvišujejo trigliceride. Primarne motnje so relativno redke, nanje pomislimo predvsem ob pozitivni družinski anamnezi za hiperlipidemijo. Mednje prištevamo družinsko hipertrigliceridemijo (FHTG, familial hypertriglyceridemia), kombinirano družinsko hiperlipidemijo (FCHL, familial combined hyperlipidemia), družinsko hilomikronemijo, družinsko hipoalfalipoproteinemijo (FHA, familial hypoalphalipoproteinemia) in družinsko disbetalipoproteinemijo (15). Med številnimi sekundarnimi vzroki so najpogostejši slabo urejena sladkorna bolezen tipa II, debelost, nosečnost in nekatera zdravila (glej tabelo 2).

## PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA PANKREATITISA

Kako huda hipertrigliceridemija povzroči nastanek akutnega pankreatitisa ni povsem pojasnjeno. Pankreatična lipaza v trebušni slinavki hidrolizira trigliceride, pri čemer nastanejo proste maščobne kisline, ki pa so toksične in okvarjajo acinarne celice trebušne slinavke in endotel kapilar (2, 12). Po drugi strani pri hudi hipertrigliceridemiji v krvi nastajajo hilomikroni, ki povečajo viskoznost krvi in lahko povzročijo ishemijo v kapilarnih mrežah, tudi v

Tabela 1. Razdelitev stopenj hipertigliceridemije (povzeto po ameriških smernicah (15))

vrednost trigliceridov	stopnja hipertrigliceridemije
< 1,7 mmol/l	normalne vrednosti
1,7–2,3 mmol/l	blaga hipertrigliceridemija
2,3–11,2 mmol/l	zmerna hipertrigliceridemija
11,2–22,4 mmol/l	huda hipertrigliceridemija
> 22,4 mmol/l	zelo huda hipertrigliceridemija

Tabela 2. Pogostejši sekundarni vzroki za hipertrigliceridemijo (povzeto po (15, 46))

<b>sladkorna bolezen tipa II</b>
<b>debelost</b>
<b>prekomerno uživanje alkohola</b>
<b>nosečnost</b>
<b>drugi endokrini vzroki (hipotiroza, Cushingov sindrom)</b>
<b>kronična ledvična bolezen, nefrotski sindrom</b>
<b>nekatera zdravila:</b>
• tiazidi
• beta-blokatorji
• estrogeni (nadomestno zdravljenje ali kontraceptivi)
• tamoksifen, raloxifen
• kortikosteroidi
• holestiramin
• zdravila za zdravljenje HIV
• sirolimus
• antipsihotiki (klozapin, olanzepin, risperidon, quetiapin)
• inhibitorji ponovnega prevzema serotonina (sertralin)

pankreasu (2, 12). Proste maščobe kisline, ki so škodljive za endotel, so verjetno vpletene tudi v nastanek okvare oddaljenih organov in sindroma dihalne stiske pri odraslem (angl. ARDS) (19). Tudi pri akutnem pankreatitisu zaradi drugih vzrokov je povečan nastanek prostih maščobnih kislin verjetno vzrok za hujši potek pankreatitisa pri debelih posameznikih (20).

Raziskave na živalskih modelih kažejo, da hipertrigliceridemija poslabša potek pankreatitisa (21, 22). Podatki na ljudeh pa so si nasprotujoči; nekatere raziskave kažejo, da je potek hipertrigliceridemičnega pankreatitisa podoben (13), druge pa da je hujši, z več zapleti (5, 16, 23) in celo višjo smrtnostjo (24) kot pri pankreatitisih zaradi drugih vzrokov.

## KLINIČNA SLIKA IN SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Klinična slika akutnega pankreatitisa je enaka kot pri pankreatitisu zaradi drugih vzrokov, z značilno bolečino, omejeno na zgornji del trebuha, 2–3 krat povišano vrednostjo lipaze ter znaki pankreatitisa na morfoloških preiskavah (ultrazvok, računalniška tomografija). Na hipertrigliceridemijo kot vzrok pankreatitisa najpogosteje pomislimo, ko nam iz laboratorija sporočijo, da je bolnikov serum lipemičen (glej sliko 1), kar moti izvedbo številnih laboratorijskih preiskav. Pri zmerno povišanih trigliceridih serum ni lipemičen; takrat je na hipertrigliceridemijo potrebno pomisliti, če ne najdemo očitnega vzroka za pankreatitis in ima bolnik znano hipertrigliceridemijo ali katerega od pogostih sekundarnih vzrokov (sladkorna bolezen, debelost, nosečnost). Lipidogram je potrebno narediti hitro po sprejemu, ker ob karenci vrednost trigliceridov kmalu upade.

Simptomatsko zdravljenje je enako kot pri pankreatitisu zaradi drugih vzrokov (4, 25), in ga tukaj ne opisujem v podrobnosti. Potrebna je karencija, infuzija glukosaliničnih raztopin v zadostni količini, ki nadomesti izgube v intersticij, in protibolečinsko zdravljenje.



Kako hud je potek pankreatitisa ocenimo po Atlantski klasifikaciji (26). O blagem poteku govorimo, kadar ne pride do lokalnih (nekroze, tekočinske kolekcije) ali sistemski zapletov (poslabšanje pridruženih bolezni) ali odpovedi organov (akutna ledvična ali respiratorna odpoved, hipo-

Slika 1. Mlečen videz lipemičnega seruma po centrifugiranju krvi (vir: Mark-shea na angleški Wikipedii, <https://en.wikipedia.org/wiki/Hyperlipidemia>)

tenzija); potek je ugoden in smrtnost nizka okrog 2 %. O zmerno hudem poteku govorimo, kadar je okvara oddaljenih organov prehodna (do 48 ur) ali pride do sistemskih ali lokalnih zapletov, smrtnost je nekoliko višja. Če pa je prisotna vztrajajoča (nad 48 ur) okvara organov, ki jo povzroči sindrom sistemskega vnetnega odgovora (SIRS), običajno ob pridruženih lokalnih zapletih, pa govorimo o hudo potekajočem pankreatitisu, ki ima precej višjo smrtnost (10–30 % (4)).

## AKUTNO ZDRAVLJENJE HIPERTRIGLICERIDEMIJE

Ker huda hipertrigliceridemija povzroči nastanek in verjetno tudi vzdržuje ishemijo in vnetje v trebušni slinavki, se zdi smiselno zdraviti tudi vzročno, torej znižati trigliceride, čeprav nimamo neposrednih dokazov, da to izboljša potek bolezni. V ta namen je opisana uporaba heparina, inzulina in plazmafereze. Raziskav, ki bi primerjale učinkovitost posameznih načinov zdravljenja ni.

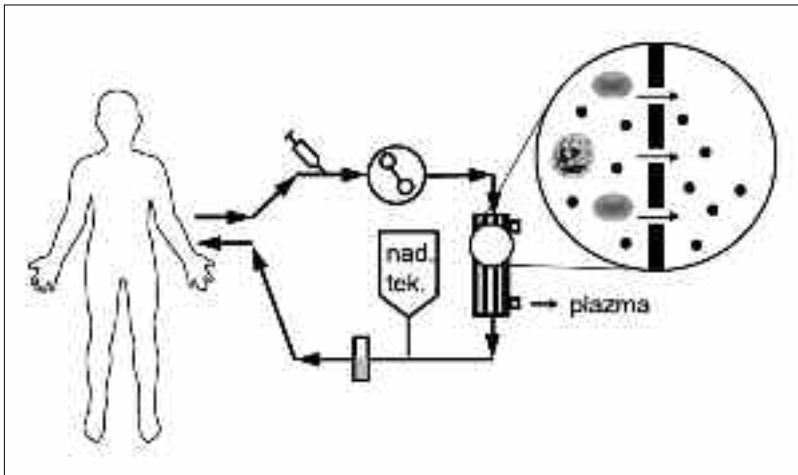
Heparin sprosti endotelno lipoproteinsko lipazo iz endotela kapilar, kar kratkoročno poveča njeno aktivnost in razgradnjo trigliceridov (12). Opisana je njegova uporaba v posameznih primerih bolnikov (27, 28), v odmerku 10.000–15.000 E /24 h (brez jasnega opisa ali gre za venozno ali subkutano uporabo), ob tem so zabeležili padec trigliceridov v prvem dnevu za 64 % (27). Problem zdravljenja s heparinom je, da pride po začetni pospešeni presnovi trigliceridov kasneje do izčrpanja zaloga lipaze, zmanjšanja njene aktivnosti in upočasnjene presnove trigliceridov (29), zato je tako zdravljenje vprašljivo in ga novejši pregledni članki ne priporočajo (12).

Inzulin aktivira lipoproteinsko lipazo, v živalskih poskusih pa tudi poveča prepisovanje njenega gena (12). Inzulin predstavlja osnovno zdravljenje, kadar je hipertrigliceridemija posledica iztirjene sladkorne bolezni ali celo ketoacidoze, saj je potrebno urediti vrednost glukoze, znižanje trigliceridov pa je sočasni učinek. Opisana je uspešna uporaba tudi pri posameznih bolnikih brez sladkorne bolezni (30, 31), običajno skupaj z glukozo. V literaturi opisano znižanje

nje trigliceridov pri majhnih skupinah bolnikov je za okrog 40 % v prvem dnevu (30, 32, 33), pri zelo visokih izhodiščnih vrednostih pa celo za 85 % (31, 33), kar je že podobno znižanju med plazmaferezo. Nekateri so uporabili tudi heparin in inzulin sočasno (34).

Največkrat pa se v literaturi za hitro znižanje trigliceridov opisuje uporaba plazmafereze, ki je bila v ta namen prvič opisana že leta 1978 v Lancetu (35). Plazmafereza je zunajtelesna metoda očiščevanja krvi, s katero ločimo bolnikovo plazmo od celičnih elementov krvi, jo zavržemo in nadomestimo z nadomestno tekočino, običajno elektrolitsko mešanico z dodatkom albuminov, redkeje svežo zmrznjeno plazmo (glej sliko 2). Ločevanje plazme lahko poteka s centrifugiranjem (kar običajno uporabljajo v transfuziologiji) ali s filtriranjem (t.i. membranska plazmafereza, kar zaradi podobnosti s tehnologijo hemodialize običajno uporabljamo nefrologi). Plazmafereza je »invazivna« metoda, saj izvajamo zunajtelesni krvni obtok in za njeno izvedbo običajno potrebujemo osrednji venski pristop (v nekaterih primerih lahko plazmaferezo izvajamo tudi preko perifernih ven). Kljub temu je plazmafereza varna metoda in so hudi zapleti zelo redki (v 0,5 % plazmaferez (36)) ter jo lahko varno uporabljamo tudi v nosečnosti (37).

S plazmaferezo neposredno odstranimo trigliceride iz bolnikove krvi skupaj s celotno plazmo, za nadomestno tekočino uporabimo elektrolitsko mešanico z dodatkom albuminov, saj randomizirana raziskava ni pokazala pomena nadomeščanja sveže zmrznjene plazme pri bolnikih s pankreatitisom (38). Pri nas jo že mnogo let uspešno uporabljamo tudi za zniževanje trigliceridov pri akutnem hipertrigliceridemičnem pankreatitisu. Povprečen upad trigliceridov med plazmaferezo je bil okrog 59 % (39), če upoštevamo samo prve plazmafereze pa za okrog 79 % (40), kar je bilo več, kot pri spontanem upadanju (39). Čeprav nimamo neposredne primerjave metod, se zdi, da s plazmaferezo najhitreje dosežemo upad trigliceridov. Iz patogenetskega vidika se zdi smiselno s plazmaferezo pričeti čimprej, čeprav naša analiza ni pokazala, da bi odložena plazmafereza poslabšala izhod bolezni (39).



Slika 2. Shema plazmafereznega postopka. V plazmafiltru se plazma filtrira preko membrane in loči od celičnih elementov krvi. Zavrženo plazmo nadomestimo z nadomestno tekočino, praviloma elektrolitsko raztopino z dodatkom albuminov

Čprav je zdravljenje s plazmaferezo učinkovito in se zdi smiselno, njena vloga v zdravljenju hipertrigliceridemičnega pankreatitisa ni razjasnjena, saj nimamo neposrednih dokazov, da izboljša potek bolezni. V literaturi je objavljenih veliko poročil o uspešni uporabi plazmafereze, a le ena manjša, kontrolirana, vendar nerandomizirana, raziskava, ki je primerjala izhod hipertrigliceridemičnega pankreatitisa pred in po uvedbi afereze v nekem centru (41). Omenjena raziskava ni pokazala izboljšanja preživetja ali manjše incidence zapletov pankreatitisa (41), kar pa ne daje dokončnega odgovora, saj je šlo le za historično primerjalno raziskavo na relativno majhnem vzorcu bolnikov. Tudi nekatere raziskave, kjer bolnikov niso zdravili s plazmaferezo, kažejo nizko smrtnost (42). Zato Ameriško združenje za aferezo (ASFA) v svojih smernicah hipertrigliceridemični pankreatitis uvršča v kategorijo 3 (43), kar pomeni, da optimalna vloga plazmafereze ni jasna in se je potrebno odločiti individualno. Ameriške smernice za zdravljenje pankreatitisa plazmafereze sploh ne omenjajo (25). Eden izmed novejših preglednih člankov o hiperlipemičnem pankreatitisu predlaga razmislek o plazmaferezi, če je ta v centru na voljo in ni kontraindikacij zanjo (12), v drugem pa avtorji menijo, da bi plazmafereza najbolj koristila bolnikom, kjer se pričakuje hud potek pankreatitisa, če po začetnem infuzijskem zdravljenju vztraja huda hipertrigliceridemija (44).

Možno je, da plazmafereza poleg hitrega znižanja trigliceridov tudi drugače ugodno učinkuje na potek pankreatitisa. S plazmaferezo se namreč odstranijo tudi druge snovi, npr. proste maščobne kisline, ki so verjetno vpletene v razvoj oddaljenih zapletov, in citokini, ki so vpleteni v razvoj sistemskega vnetnega odgovora. Podobno kot se razmišlja tudi o morebitnem ugodnem vplivu plazmafereze pri zdravljenju hude sepse oz. septičnega šoka (43, 45).

Pri nas smo do sedaj s plazmaferezo zdravili vse bolnike s hipertrigliceridemičnim pankreatitisom, ne glede na resnost poteka bolezni. Zaradi nedorečene vloge plazmafereze v zdravljenju pankreatitisa trenutno izvajamo randomizirano raziskavo o primerjalni učinkovitosti plazmafereze in konzervativnega zdravljenja pri akutnem hipertrigliceridemičnem pankreatitisu z zmerno povišanimi trigliceridi (do 40 mmol/l); bolnike s hudim potekom ali močno povišanimi trigliceridi bi še vedno zdravili s plazmaferezo. Raziskava bo dala odgovor na vprašanje, katero zdravljenje je bolj učinkovito pri zniževanju trigliceridov.

Pri nas smo do sedaj s plazmaferezo zdravili vse bolnike s hipertrigliceridemičnim pankreatitisom, ne glede na resnost poteka bolezni. Zaradi nedorečene vloge plazmafereze v zdravljenju pankreatitisa trenutno izvajamo randomizirano raziskavo o primerjalni učinkovitosti plazmafereze in konzervativnega zdravljenja pri akutnem hipertrigliceridemičnem pankreatitisu z zmerno povišanimi trigliceridi (do 40 mmol/l); bolnike s hudim potekom ali močno povišanimi trigliceridi bi še vedno zdravili s plazmaferezo. Raziskava bo dala odgovor na vprašanje, katero zdravljenje je bolj učinkovito pri zniževanju trigliceridov.

## KRONIČNO ZDRAVLJENJE HIPERTRIGLICERIDEMIJE

Ob odpustu iz bolnišnice je potrebno bolnika po prebolelem hipertrigliceridemičnem pankreatitisu poučiti o dolgoročnih ukrepih za zniževanje trigliceridov. Ker je vrednost trigliceridov najbolj odvisna od prehrane, je na prvem mestu dieta z omejitvijo živalskih maščob in tudi preprostih ogljikovih hidratov, nujna je abstinenca od alkohola. Velik pomen ima tudi redna telesna aktivnost, pri bolnikih s prekomerno telesno težo pa je nujno težo znižati (15). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembna dobra urejenost bolezni.

Za opredelitev stopnje hipertrigliceridemije je potrebna kontrola trigliceridov na tešče, za obrav-

navo je smiselno bolnika napotiti v specialistično lipidološko ambulanto, ki deluje v okviru Kliničnega oddelka za žilne bolezni. Potrebno je izključiti oz. zdraviti sekundarne vzroke za hipertrigliceridemijo (glej tabelo 2). Pri bolnikih, ki imajo na tešče vrednosti trigliceridov nad 5–10 mmol/l, se priporoča uvedba fibrata, ki se po potrebi kombinira z niacinom in omega-3 maščobnimi kislinami (potrben odmerek je 3–4 g eikozapentanojske (EPA) in dokozaheksanojske kisline (DHA) dnevno) (15, 46).

Nekateri so pri majhnih skupinah bolnikov, ki imajo kljub polni medikamentozni terapiji še vedno hudo hipertrigliceridemijo, uporabili tudi kronično zdravljenje s plazmaferezo od dvakrat tedensko do enkrat mesečno (47–50) in poročajo o uspešnem zmanjšanju pogostnosti pankreatitisov za 67 % (49). Tako zdravljenje je nekoliko vprašljivo, saj nekatera poročila kažejo, da po plazmaferezi trigliceridi že v enem tednu porastejo na vrednosti pred plazmaferezo (51), zato bi bilo za trajno znižanje vrednosti trigliceridov potrebno precej pogosto zdravljenje s plazmaferezo.

## PONOVITEV PANKREATITISA

Pri nekaterih bolnikih, predvsem tistih s prirojenimi motnjami v presnovi lipidov, sladkorno boleznijo, prekomernim uživanjem alkohola in kronično hudo hipertrigliceridemijo, se pankreatitisi lahko ponavljajo; nekateri podatki kažejo, da je takih bolnikov približno ena tretjina (52). V naši raziskavi smo ugotavljali relativno nizko verjetnost ponovitve pankreatitisa po prvem zagonu, ki je bila le okrog 1.6 % na leto (39), podobno nizke verjetnosti lahko ocenimo tudi iz drugih raziskav (53). Velika epidemiološka raziskava je pokazala, da znižanje trigliceridov iz preko 5 mmol/l na vrednosti pod 5 mmol/l zniža incidenco pankreatitisa za polovico in sicer iz 1.1 na 0.4 / 100 bolnik-let (54). Čeprav nekateri dvomijo o povezavi hipertrigliceridemije in kroničnega pankreatitisa (55), se zdi pričakovano, da je ob ponavljajočih se zagonih pankreatitisa možen nastanek kroničnega pankreatitisa (52, 56), ki naj bi se po nekaterih podatkih pojavil pri okrog 16 % bolnikov (52).

## ZAKLJUČEK

Huda hipertrigliceridemija je poznan vzrok za akutni pankreatitis pri pomembnem delu bolnikov. Med zdravljenji, ki usmerjeno znižujejo triglice-ride, se zdi zdravljenje s plazmaferezo najbolj smiselno, saj verjetno najučinkoviteje in najhitreje zniža triglice-ride, čeprav ni dokazov, da tudi vpliva na potek pankreatitisa. Kronično zdravljenje hipertrigliceridemije je pomembno za preprečevanje ponovnih zagonov pankreatitisa.

## Literatura

1. Speck L. Fall von lipamia. Arch Verin Wissenschaftl Heilkunde 1865; 1: 232.
2. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med 2014; 25: 689–94.
3. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. Pancreatology 2009; 9: 252–7.
4. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. N Engl J Med 2016; 375: 1972–81.
5. Parniczky A, Kui B, Szentesi A, Balazs A, Szucs A, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. PLoS ONE 2016; 11: e0165309.
6. Skok P, Ceranic D, Genslitskaya E. Acute pancreatitis – results of a prospective study. Zdrav Vestn 2008; 77: 573–8.
7. Geng Y, Li W, Sun L, Tong Z, Li N, Li J. Severe acute pancreatitis during pregnancy: eleven years experience from a surgical intensive care unit. Dig Dis Sci 2011; 56: 3672–7.
8. Huang C, Liu J, Lu Y, Fan J, Wang X, Liu J, et al. Clinical features and treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: A retrospective study. J Clin Apher 2016; 31: 571–8.
9. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. J Clin Lipidol 2015; 9 Suppl: S20–8.
10. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 54–62.
11. Balachandra S, Virlos IT, King NK, Siriwardana HP, France MW, Siriwardana AK. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. Int J Clin Pract 2006; 60: 156–9.
12. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. Am J Gastroenterol 2009; 104: 984–91.
13. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2134–9.
14. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med 2016; 176: 1834–42.
15. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al.; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(9): 2969–89.
16. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. Pancreas 2008; 37: 13–2.
17. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. Lipids Health Dis 2011; 10: 157.
18. Rashid N, Sharma PP, Scott RD, Lin KJ, Toth PP. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. J Clin Lipidol 2016; 10: 880–90.
19. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, et al. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. Am J Pathol 2015; 185: 808–19.
20. 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; 23: 1136–43.
21. Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, et al. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. Gut 1996; 38: 753–8.
22. Hu G, Zhao Y, Tang Y, Wang Y, Shen J, Liu L, et al. Development of a novel model of hypertriglyceridemic acute pancreatitis in hamsters: protective effects of probucol. Pancreas 2012; 41: 845–8.
23. Baranyai T, Terzin V, Vajda A, Wittmann T, Czako L. Hypertriglyceridemia causes more severe course of acute pancreatitis. Clin Lipidol 2012; 7: 731–6.
24. Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2008; 14: 4558–61.
25. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15.
26. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62(1): 102–11.
27. Sharma P, Lim S, James D, Orchard RT, Horne M, Seymour CA. Pancreatitis may occur with a normal amylase concentration in hypertriglyceridaemia. BMJ 1996; 313: 1265.
28. Sleth JC, Lafforgue E, Servais R, Saizy C, Pluskwa F, Huet D, et al. A case of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23(8): 835–7.
29. Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, 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): 229–38.
30. Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D, Oymaci E. Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. Prz Gastroenterol 2015; 10(1): 18–22.
31. Mikhail N, Trivedi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. Am J Emerg Med 2005; 23(3): 415–7.
32. Henderson SR, Maitland R, Mustafa OG, Miell J, Crook MA, Kottogoda SR. Severe hypertriglyceridaemia in Type 2 diabetes mellitus: beneficial effect of continuous insulin infusion. QJM 2013; 106(4): 355–9.

33. Thuzar M, Shenoy VV, Malabu UH, Schrale R, Sangla KS. Extreme hypertriglyceridemia managed with insulin. *J Clin Lipidol* 2014; 8(6): 630–4.
34. Henzen C, Rock M, Schnieper C, Heer K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Schweiz MedWochenschr* 1999; 129: 1242–8.
35. Betteridge D, Bakowski M, Taylor K, Reckless J, De Silva S, Galton D. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridemia by plasma exchange. *Lancet* 1978; 311: 1368.
36. Stegmayr B, Ptak J, Wikstrom B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, et al. World apheresis registry 2003–2007 data. *Transfus Apher Sci* 2008; 39(3): 247–54.
37. Marson P, Gervasi MT, Tison T, Colpo A, De Silvestro G. Therapeutic apheresis in pregnancy: General considerations and current practice. *Transfus Apher Sci* 2015; 53(3): 256–61.
38. Leese T, Holliday M, Watkins M, Thomas WM, Neoptolemos JP, Hall C, et al. A multicentre controlled clinical trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73(4): 207–14.
39. Gubenšek J, Buturović-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014; 9(7): e102748.
40. Gubenšek J, Buturović-Ponikvar J, Marn-Pernat A, Kovač J, Knap B, Premru V, et al. Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009; 13(4): 314–7.
41. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2272–4.
42. Zhang XL, Li F, Zhen YM, Li A, Fang Y. Clinical Study of 224 Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(15): 2045–9.
43. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; 31(3): 149–338.
44. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 2015; 15(4): 313–20.
45. Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA. Clinical review: extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Crit Care* 2003; 7(2): 139–45.
46. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocrine Practice* 2017; v tisku.
47. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B, Labbadia G, et al. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996; 13: 96–9.
48. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artif Organs* 2009; 33: 1096–102.
49. Schaap-Fogler M, Schurr D, Schaap T, Leitersdorf E, Rund D. Long-Term Plasma Exchange for Severe Refractory Hypertriglyceridemia: A Decade of Experience Demonstrates Safety and Efficacy. *J Clin Apher* 2009; 24:254–58.
50. Di Bona D, Cefalu AB, Scire E, Lima GM, Rizzo CM, Giammanco A, et al. Albumin versus solvent/detergent-treated pooled plasma as replacement fluid for long-term plasma exchange therapy in a patient with primary hypertriglyceridemia and recurrent hyperlipidemic pancreatitis. *Transfusion* 2016; 56(3): 755-60.
51. Bolan C, Oral EA, Gorden P, Taylor S, Leitman SF. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 380-4.
52. Vippera K, Somerville C, Furlan A, Koutroumpakis E, Saul M, Chennat J, et al. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(1): 77-85.
53. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472–5.
54. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Johnson SL, Seeger JD, Jacobson TA. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2002; 6: 450–61.
55. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497–504.
56. Sisman G, Erzin Y, Hatemi I, Caglar E, Boga S, Singh V, et al. Familial chylomicronemia syndrome related chronic pancreatitis: a single-center study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13(2): 209-14.