

Zwiększona aktywność lipazy w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej

Ajaydas T. Manikkan, MD, MPH

Clinical Diabetes 2013; 31(1): 31-32

Opis przypadku

Czterdziestoosmioletni mężczyzna trafił do naszego ośrodka z powodu uporczywych nudności i wymiotów. Objawy te rozwinęły się w ciągu poprzedzających 24 h. Nie miał gorączki, bólu brzucha, biegunki ani zaparcia. Od 5 lat chorował na cukrzycę typu 2. Miał przyjmować mieszkankę insuliny izofanowej i krótko działającej w dawce 25 jednostek podskórnie dwa razy na dobę. Nie przepisano mu żadnych doustnych leków przeciwcukrzycowych. Od tygodnia nie przyjmował insuliny, ponieważ skończyło mu się ubezpieczenie zdrowotne. Stwierdził, że nie pije alkoholu.

W chwili przyjęcia do szpitala obserwowano tachykardię, natomiast inne objawy życiowe były prawidłowe. Wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił 22,6 kg/m². Brzuch był miękki i niebolesny, a jego obwód niepowiększony, nie stwierdzono również cech powiększenia narządów jamy brzusznej. Dalsze badanie przedmiotowe nie wykazało nieprawidłowości.

Wstępne badania laboratoryjne krwi wykazały zwiększoną liczbę krwinek białych, 11 900 w mm³, bez przesunięcia rozmazu w lewo. Istotne nieprawidłowości w badaniach biochemicznych obejmowały stężenie sodu wynoszące 127 mmol/l, potasu 2,8 mmol/l oraz wodorowęglanów 6 mmol/l. Luka anionowa była zwiększona i wynosiła 24. Stężenie glukozy we krwi wynosiło 589 mg/dl, a w moczu stwierdzono ketony (33 mg/dl). Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oznaczona 2 miesiące przed przyjęciem do szpitala wynosiła 9,1%.

Mimo że nie występowały ból ani bolesność uciskowa brzucha, aktywność lipazy była zwiększona i wynosiła 1423 j./l (zakres wartości prawidłowych 5-55 j./l). W tym momencie sądzono, że cukrzycowa kwasica ketonowa (diabetic ketoacidosis, DKA) występująca u chorego została wywołana przez ostre zapalenie trzustki i pominięcie dawek insuliny. Stężenie alkoholu we krwi było niewykrywalne, a wapnia prawidłowe (8,7 mg/dl), podobnie jak aktywność transaminaz (aminotransferaza asparaginianowa 35 j./l, alaninowa 42 j./l) i stężenie triglicerydów (142 mg/dl).

Ajaydas T. Manikkan, MD, MPH, jest specjalistą leczenia szpitalnego w Delnor Community Hospital w Geneva, w Illinois. W okresie, w którym leczyl przedstawionego pacjenta, był rezydentem na oddziale chorób wewnętrznych w John H. Stroger, Jr. Hospital of Cook County w Chicago, w Illinois.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej nie wykazało kamicy żółciowej. W celu dalszej oceny zwiększonej aktywności lipazy u chorego wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, która nie wykazała cech zapalenia trzustki.

Pytania

1. Jaki jest mechanizm DKA w ostrym zapaleniu trzustki?
2. Czy DKA może być przyczyną ostrego zapalenia trzustki?
3. Czy w DKA aktywność lipazy może być zwiększona bez zapalenia trzustki?

Komentarz

Cukrzycowa kwasica ketonowa jest częstym powikłaniem u chorych na cukrzycę, występującym w przypadkach bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny. Może to być również pierwszy kliniczny przejaw choroby. Mimo że DKA zdarza się częściej u chorych na cukrzycę typu 1, może również występować u chorych na cukrzycę typu 2.

Ostre zapalenie trzustki może być czynnikiem wywołującym kwasicę ketonową u chorych na cukrzycę. Do wystąpienia hiperglikemii przyczynia się kilka różnych zaburzeń hormonalnych. Z powodu uszkodzenia trzustki następuje istotne zmniejszenie wytwarzania insuliny.¹ Ostre zapalenie trzustki wiąże się również ze wzrostem stężenia glukagonu.^{1,2} Zwiększone stężenie hormonów odgrywających przeciwstawną rolę w regulacji glikemii, takich jak kortyzol, aminy katecholowe i hormon wzrostu,³ może mieć działanie, które nie jest równoważone z powodu zmniejszonego stężenia insuliny. Ponadto, samo ostre zapalenie trzustki wywołuje stan ketozy.³ Oprócz lipolitycznego skutku zmniejszonego stężenia insuliny¹ zwiększona aktywność lipazy jest przyczyną lokalnego rozpadu tkanki tłuszczowej.³

Pojawiły się również doniesienia, że DKA może z kolei wywoływać ostre zapalenie trzustki. Dokładny mechanizm tego jest niejasny. W badaniu, które opublikowali Nair i wsp.,⁴ ostre zapalenie trzustki wystąpiło u 11% chorych na DKA. Wśród 11 chorych z ostrym zapaleniem trzustki u czterech występowała istotna hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów >500 mg/dl), u czterech nie zidentyfikowano żadnego czynnika etiologicznego, a u trzech występowały inne, bardziej prawdopodobne przyczyny ostrego zapalenia trzustki (alkohol, leki). Na podstawie tych obserwacji autorzy doszli

do wniosku, że hipertriglicydemia wywołana przez DKA może być w niektórych przypadkach odpowiedzialna za wystąpienie zapalenia w trzustce. Sam stan kwasicy również może się przyczyniać do uszkodzenia komórek trzustki.⁵ W tym samym badaniu⁴ stwierdzono, że wystąpienie ostrego zapalenia trzustki było bardziej prawdopodobne wśród chorych z mniejszym pH i większą luką anionową.

Ponieważ >95% lipazy w surowicy pochodzi z trzustki, w przeciwieństwie do tylko 40-50% amylazy, aktywność lipazy uważa się za bardziej swoisty wskaźnik zapalenia trzustki.⁴ Wzrost aktywności lipazy do wartości przekraczających ponad trzykrotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych uważa się za diagnostyczny dla ostrego zapalenia trzustki.⁶ W badaniu, które opublikowali Yadav i wsp.,⁶ zwiększoną aktywność lipazy bez cech zapalenia trzustki w tomografii komputerowej stwierdzono jednak w 24% przypadków DKA (36 spośród 150 chorych). Aktywność lipazy przekraczała górną granicę normy mniej niż trzykrotnie w 15,3% przypadków (23/150), natomiast więcej niż trzykrotnie w 8,7% przypadków (13/150). W tym badaniu nieswoisty wzrost aktywności lipazy obserwowano częściej niż nieswoisty wzrost aktywności amylazy (16,6% przypadków).⁶

Przyczyny wzrostu aktywności lipazy w DKA są niejasne, ale do niektórych proponowanych należą: akumulacja spowodowana suboptymalnym wydalaniem z moczem,⁷ uwalnianie nietrzustkowych enzymów lipolitycznych,⁸ a także immunologiczne uszkodzenie komórek gronek trzustkowych.⁹ W takiej sytuacji sam wzrost aktywności lipazy może nie być wystarczający do rozpoznania ostrego zapalenia trzustki.⁶

Wracając do przedstawionego przypadku, wzrost aktywności lipazy towarzyszący DKA nie wynikał z ostrego zapalenia trzustki. Rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki ustala się na podstawie występowania bólu brzucha, wzrostu aktywności amylazy lub lipazy w surowicy do wartości przekraczających ponad trzykrotnie górną granicę wartości prawidłowych, a także charakterystycznego obrazu w tomografii komputerowej. Do rozpoznania wymagane jest spełnienie dwóch z tych trzech kryteriów.¹⁰ Ponieważ u tego chorego nie występował ból brzucha, a w tomografii komputerowej nie stwierdzono cech zapalenia trzustki, wzrost aktywności lipazy był nieswoisty i wtórny do DKA. Po ustąpieniu tego stanu aktywność lipazy powróciła do normy.

Wskazówki kliniczne

- Wzrost aktywności amylazy lub lipazy do wartości przekraczających ponad trzykrotnie górną granicę wartości prawidłowych może towarzyszyć DKA w 16-25% przypadków.
- Wzrost aktywności samej lipazy bądź lipazy i amylazy może nie być wystarczający do rozpoznania ostrego zapalenia trzustki u chorych z DKA.
- W 10-15% przypadków DKA jest przyczyną ostrego zapalenia trzustki. Jeżeli chorzy uskarżają się na ból brzucha, nie należy zakładać, że jego przyczyną jest DKA.

Copyright 2013 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 31, No. 1, 2013, p. 31: Hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Drew SI, Joffe B, Vinik A, Seftel H, Singer F: The first 24 hours of acute pancreatitis: changes in biochemical and endocrine homeostasis in patients with pancreatitis compared with those in control subjects undergoing stress for reasons other than pancreatitis. *Am J Med* 64:795–803, 1978
2. Donowitz M, Hendler R, Spiro HM, Binder HJ, Felig P: Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann Intern Med* 83:778–781, 1975
3. Kabadi UM: Pancreatic ketoacidosis: ketonemia associated with acute pancreatitis. *Postgrad Med J* 71:32–35, 1995
4. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS: Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 95:2795–2800, 2000
5. Maclean D, Murison J, Griffiths PD: Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in accidental hypothermia and hypothermic myxoedema. *BMJ* 4:757–761, 1973
6. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS: Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 95:3123–3128, 2000
7. Owen OE, Licht JH, Sapor DG: Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 30:510–518, 1981
8. Frank B, Gottlieb K: Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? *Am J Gastroenterol* 94:463–469, 1999
9. Semakula C, Vandewalle CL, Van Schravendijck CF, Sodoyez JC, Schuit FC, Foriers A, Falorni A, Craen M, Decraene P, Pipeleers DG, Gorus FK: Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twenty five percent of recent-onset insulin-independent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high titre islet-cell antibodies. *Pancreas* 12:321–333, 1996
10. Banks PA, Freeman ML: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101:2379–2400, 2006
47. Johnson CS, Tjonn SL, Swan PD, White A, Hutchins H, Sears B: Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over non-ketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 83:1055–1061, 2006
48. Veldhorst MA, Westerterp KR, van Vught AJ, Westerkamp-Plantenga MS: Presence or absence of carbohydrates and the proportion of fat in a high-protein diet affect appetite suppression but not energy expenditure in normal-weight human subjects fed in energy balance. *Br J Nutr* 104:1395–1405, 2010
49. Martin CK, Rosenbaum D, Han H, Geiselman P, Wyatt H, Hill J, Brill C, Bailer B, Miller BV III, Stein R, Klein S, Foster GD: Change in food cravings, food preferences, and appetite during a low-carbohydrate and low-fat diet. *Obesity* 19:1963–1970, 2011
50. De Fronzo R: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58:773–795, 2009

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 45