

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Παχυσαρκία και οξεία παγκρεατίτιδα

Η παγκόσμια αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας έχει συνοδευτεί από αντίστοιχη αύξηση των νέων περιστατικών οξείας παγκρεατίτιδας καθώς και της σοβαρότητάς τους όσον αφορά τόσο στην εκδήλωσή τους όσο και στην έκβασή τους. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στον τρόπο με τον οποίο η παχυσαρκία ενδεχομένως συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση της οξείας παγκρεατίτιδας, στον ρόλο της απελευθέρωσης των λιπολυτικών ακόρεστων λιπαρών οξέων στην επιδείνωση της οξείας μορφής και στις πιθανές προσεγγίσεις, περιλαμβανομένων της κατάλληλης χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών και της αναστολής της λιπάσης, στη βελτίωση των επιπλοκών της οξείας παγκρεατίτιδας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(1):40-46
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(1):40-46

Σ. Παπαντωνίου,
Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,
Α. Μελιδώνης

Α΄ Παθολογική Κλινική και
Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό
Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

Obesity and pancreatitis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αναστολείς λιπάσης
Παγκρεατίτιδα
Παχυσαρκία
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Υποβλήθηκε 21.12.2017

Εγκρίθηκε 26.12.2017

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία έχει λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας,¹ με αυξανόμενο κόστος για τα οικονομικά της υγείας. Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια από τις πιο κοινές γαστρεντερικές αιτίες νοσοκομειακής νοσηλείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), επηρεάζοντας 275.000 ασθενείς ετησίως.² Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η παχυσαρκία πιθανόν έχει συμβάλει στην αύξηση της επίπτωσης της οξείας παγκρεατίτιδας.²

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε εκτεταμένη εναπόθεση λίπους. Η σπλαγχνική εναπόθεση κοιλιακού λίπους έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας. Παρ' όλο που ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας ποικίλλει, σε παγκόσμια κλίμακα >35% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ] >25 kg/m²) και >10% είναι παχύσαρκοι (ΔΜΣ >30 kg/m²).³ Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η συχνότητα της παχυσαρκίας αυξάνει όταν χρησιμοποιηθούν άλλα κριτήρια εκτός από τον ΔΜΣ. Για παράδειγμα, παρ' όλο που μόλις το 4% των ανθρώπων στην Κίνα ή στην Ιαπωνία και το 34% στις ΗΠΑ έχουν ΔΜΣ >30 kg/m²,⁴ ποσοστό >35% των ενηλίκων στις χώρες αυτές είναι παχύσαρκοι όταν η κατάταξή τους γίνει με βάση την περίμετρο μέσης.⁴ Ανεξάρτητα από τον ορισμό που χρησιμοποιείται, τόσο

τα ποσοστά της παχυσαρκίας όσο και ο επιπολασμός της παγκρεατίτιδας⁵ έχουν αυξηθεί.

2. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Οι πολλαπλοί τρόποι μέσω των οποίων η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο της οξείας παγκρεατίτιδας συνοψίζονται στον πίνακα 1.

2.1. Χολολιθίαση

Οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξη-

Πίνακας 1. Μηχανισμοί μέσω των οποίων η παχυσαρκία ενδέχεται να συμβάλλει στην πρόκληση της οξείας παγκρεατίτιδας.

Χολολιθίαση
Υψηλή χοληστερόλη
Υπερτριγλυκεριδαμία
Πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαμία
Δευτεροπαθής υπερτριγλυκεριδαμία
Διαβήτης
Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην παχυσαρκία
Απώλεια βάρους
Βαριατρικό χειρουργείο

μένη επίπτωση νόσου των χοληφόρων και παγκρεατίτιδας.⁶ Η χολολιθίαση και η χολοκυστίτιδα αποτελούν αίτια οξείας παγκρεατίτιδας είτε μέσω της δημιουργίας λίθων, λάσπης ή μικρολιθίασης στον χολοπαγκρεατικό πόρο είτε προκαλώντας παλινδρόμηση χολής είτε αυξάνοντας την πίεση στον παγκρεατικό πόρο.⁷ Η παχυσαρκία πιθανόν να επιδρά στον σχηματισμό χολολιθίων μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Μια δίαιτα δυτικού τύπου υψηλή σε λίπος μπορεί να προδιαθέτει σε σχηματισμό κρυστάλλων πλούσιων σε χοληστερόλη ή λίθων στη χολή,⁸ αυξάνοντας τον αριθμό των κρυστάλλων χοληστερόλης⁹ ή την ανάπτυξή τους.¹⁰ Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι παχύσαρκα παιδιά με χολολιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα εμφανίζουν υψηλό ποσοστό παρουσίας λίθων στον χολοπαγκρεατικό πόρο.¹¹ Επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου ενδέχεται να αποτελεί η μείωση των κυκλοφορούντων χολικών οξέων και η στάση στη χοληδόχο κύστη που προκύπτει από την αύξηση των διαστημάτων μεταξύ των γευμάτων στο πλαίσιο προσπάθειας για απώλεια βάρους ή πρόληψη της παχυσαρκίας.¹² Η παχυσαρκία μπορεί επί πλέον να επηρεάσει αρνητικά τη διάγνωση της παρουσίας χολολιθίων, όπως αναφέρεται σε μια μελέτη, όπου μειώθηκε η ευαισθησία της μαγνητικής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας στην ανίχνευση των χολολιθίων σε παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς.¹³

2.2. Υπερτριγλυκεριδαιμία

Η υπερτριγλυκεριδαιμία συσχετίζεται με την παχυσαρκία και την παγκρεατίτιδα.¹⁴ Η παχυσαρκία μπορεί να είναι συνέπεια πρωτοπαθούς υπερτριγλυκεριδαιμίας από γενετικά αίτια,¹⁵ αλλά αποτελεί και έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για δευτεροπαθή υπερτριγλυκεριδαιμία.¹⁶ Η απώλεια βάρους, μια τυπική θεραπεία για την υπερτριγλυκεριδαιμία,¹⁷ είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Μεταξύ των πιθανών μηχανισμών της σχετιζόμενης με υπερτριγλυκεριδαιμία παγκρεατίτιδας είναι η μικρή διαλυτότητα των τριγλυκεριδίων στο υδαρές περιβάλλον του αίματος εξ αιτίας των μικροθρόμβων στο παγκρεατικό αγγειακό σύστημα, που προκαλεί ισχαιμία και παγκρεατική απόφραξη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η παγκρεατίτιδα που οφείλεται σε υπερτριγλυκεριδαιμία τείνει να είναι πιο σοβαρή^{18,19} και συχνότερη απ' ό,τι σε άλλες αιτίες. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της λιπόλυσης των κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων και των ακόρεστων λιπαρών οξέων που προκύπτουν και προκαλούν σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα.

2.3. Σακχαρώδης διαβήτης

Παρ' όλο που ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ενδέχεται

να προκύψει ως επιπλοκή της οξείας παγκρεατίτιδας λόγω απώλειας παγκρεατικής μάζας ή παγκρεατικής δυσλειτουργίας, ο ΣΔ τύπου 2 *per se* μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας μέσω υπερτριγλυκεριδαιμίας¹⁸ ή χολολιθίασης,¹⁹ αλλά και αντιδιαβητικοί παράγοντες που στηρίζονται στο φαινόμενο ινκρετίνης έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας.²⁰ Παρ' όλο που οι ακριβείς μηχανισμοί είναι άγνωστοι, η υπερτροφία των νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του παγκρεατικού πόρου και παγκρεατίτιδα.^{21,22} Όσον αφορά στους αντιδιαβητικούς παράγοντες, κάποιες μελέτες και μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας με αγωνιστές του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) και με αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4).²³⁻³⁰ Όσον αφορά στην επίδραση του ΣΔ στην εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ασαφή, με κάποια να δείχνουν δυσμενή³¹ και κάποια άλλα ευνοϊκή επίδραση,³² γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων κλινικών μελετών.

2.4. Θεραπευτικές παρεμβάσεις για την παχυσαρκία

Μολονότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μπορεί να σχετίζονται με την παγκρεατίτιδα, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αρκετά και αναφέρονται στη συνέχεια.

2.4.1. Βαριατρική Χειρουργική. Οι επιλογές χειρουργικής απώλειας βάρους περιλαμβάνουν την κατά Roux en Y γαστρική παράκαμψη, τον γαστρικό δακτύλιο και το γαστρικό μανίκι. Παγκρεατίτιδα μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου στο 0,2–1% των περιπτώσεων λαπαροσκοπικών Roux en Y χειρουργείων σε παχύσαρκους ασθενείς, χωρίς ιστορικό χολολιθίασης.³³ Οι χολόλιθοι και η παγκρεατίτιδα ανήκουν στο 5–10% του συνόλου των επιπλοκών τα πρώτα 3 έτη μετά από ένα βαριατρικό χειρουργείο.³⁴ Παρ' όλο που ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας είναι υψηλότερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (0,02–0,04%), είναι πολύ χαμηλός για να δικαιολογήσει χολοκυστεκτομή χωρίς την παρουσία χολόλιθων ή χολοκυστίτιδας. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο χολολιθίων και παγκρεατίτιδας είναι η μετεγχειρητική απότομη απώλεια βάρους,³⁵ η δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi³⁶ και η νησιδιοβλάστωση.³⁷ Υπεραμυλασαιμία και λιπασαιμία παρατηρούνται σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με μικρού βαθμού μετεγχειρητική εντερική απόφραξη στον χολαγγειοπαγκρεατικό πόρο,³⁸ χωρίς όμως κλινική διάγνωση παγκρεατίτιδας.

2.4.2. Δωδεκαδακτυλονηστιδική παράκαμψη. Μια σειρά αναφορών δείχνουν ότι η παγκρεατίτιδα συμβαίνει σε ένα ποσοστό 2–3% των ασθενών με δωδεκαδακτυλονηστιδική παράκαμψη.³⁹ Η παθοφυσιολογία της εμφάνισης παγκρεατίτιδας στις εν λόγω περιπτώσεις των ασθενών περιλαμβάνει το οίδημα ή την απόφραξη του φύματος του Vater από υλικό τροφής, το οποίο συσσωρεύεται μεταξύ δωδεκαδακτύλου και της γραμμής της στομίας, και την πίεση από τη συσκευή που προκαλεί επιστροφή του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου ή εμποδίζει τη ροή από τον παγκρεατικό πόρο.

2.4.3. Γαστρικό μπάλονι. Υπάρχουν αρκετές αναφορές οξείας παγκρεατίτιδας μετά από τοποθέτηση γαστρικού μπαλονιού για την απώλεια βάρους.⁴⁰ Η μεγαλύτερη σειρά αφορούσε σε 301 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες, δύο από τους οποίους εκδήλωσαν παγκρεατίτιδα.⁴¹

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας συνήθως δεν συνδέεται με την αιτία της.^{42,43} Σε αντίθεση με τη συσσώρευση υποδόριου λίπους,⁴⁴ η αύξηση του σπλαγχνικού λίπους μπορεί να επιδεινώσει τις επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας,⁴⁵ όπως η εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας. Η προκύπτουσα καταστροφή στο σπλαγχνικό λίπος που περιγράφεται ως νέκρωση λίπους είναι τμήμα των ακτινολογικών κριτηρίων για τη σοβαρότητα της παγκρεατίτιδας⁴⁶ και των ανανεωμένων κριτηρίων της Atlanta.⁴⁷ Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο υπερτριγλυκεριδαϊμίας τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά την πορεία της παγκρεατίτιδας.⁴⁸ Επομένως, η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει την παγκρεατίτιδα.

3.1. Μορφές παγκρεατίτιδας που συνδέονται με την παχυσαρκία

Περίπου το 95% της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας σχετίζεται με νέκρωση του παγκρεατικού λίπους,⁴⁹ με τη νέκρωση του παγκρεατικού παρεγχύματος να αφορά σε <5% των περιπτώσεων.⁴⁹ Στην παχυσαρκία, τα λιποκύτταρα του παγκρέατος (ενδοπαγκρεατικό λίπος) αυξάνουν σε αριθμό και μέγεθος ανάλογα με τον ΔΜΣ,⁵⁰ διαχέονται ομοιόμορφα⁵¹ και προσκολλώνται στις μεμβράνες των πλούσιων σε λιπάση εξωκρινών παγκρεατικών κυττάρων. Παρ' όλο που αυτά τα πλούσια σε τριγλυκερίδια λιποκύτταρα υπό κανονικές συνθήκες δεν είναι ευαίσθητα στη λιπόλυση, η συγκεκριμένη ομοιοστασία διαταράσσεται κατά την οξεία παγκρεατίτιδα. Η απελευθέρωση των πεπτικών ενζύμων, περιλαμβανομένης και της λιπάσης, καταστρέφει

τα λιποκύτταρα⁵² και υδρολύει τα περιεχόμενα σε αυτά τριγλυκερίδια, τα οποία αποτελούν >80% της μάζας των λιποκυττάρων.^{53,54} Η υδρόλυση προκαλεί την απελευθέρωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων, οδηγώντας σε νέκρωση των κυττάρων αναστέλλοντας τα μιτοχονδριακά συμπλέγματα I και V.⁵⁵ Αντίθετα, η μάζα των λιποκυττάρων στη χρόνια παγκρεατίτιδα δεν σχετίζεται με τον ΔΜΣ και στην περίπτωση αυτή το παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό που επικρατεί είναι η ίνωση.⁵⁶

Παρ' όλο που το 80% περίπου των περιπτώσεων παγκρεατικής νέκρωσης χαρακτηρίζονται από νέκρωση του περιπαγκρεατικού λίπους,⁵⁷ περίπου το 10–15% των μέτριων μέχρι σοβαρών περιπτώσεων παγκρεατίτιδας παρουσιάζουν νέκρωση του περιπαγκρεατικού λίπους χωρίς παρεγχυματική νέκρωση.⁵⁷ Το περιπαγκρεατικό λίπος που είναι πλησίον στο πάγκρεας, όπως το περινεφρικό, το μεσεντέριο και το περισπληνικό, είναι και αυτό επιρρεπές στη λιπόλυση. Για τον λόγο αυτόν, όταν η νέκρωση του περιπαγκρεατικού λίπους είναι εκτεταμένη⁵⁸ ενδέχεται να συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα⁵⁹ λόγω νεφρικής και αναπνευστικής ανεπάρκειας από την τοξικότητα που προκαλείται από την απελευθέρωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων.⁶⁰

4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Στα παχύσαρκα άτομα, ο λιπώδης ιστός των αδιποκυττάρων μπορεί να καταλαμβάνει μέχρι και το 30% του σωματικού βάρους,⁶¹ με το σπλαγχνικό λίπος να αποτελεί >3% του σωματικού βάρους.⁶² Ποσοστό της τάξης του 80% της μάζας των λιποκυττάρων αποτελείται από τριγλυκερίδια,⁵³ τα οποία όταν υδρολύονται παράγουν λιπαρά οξέα. Μελέτες στις οποίες αναλύθηκε το υλικό των συλλογών παγκρεατικής νέκρωσης αναφέρουν ότι αυτό αποτελείτο κυρίως από ακόρεστα λιπαρά οξέα, ολεϊκό οξύ (C18:1) και λινολεϊκό οξύ (C18:2).^{63,64} Επί πλέον, κυτταροκίνες όπως η IL-1β και IL-8 έχει αποδειχθεί ότι αυξάνονται σε νεκρωτικές συλλογές παγκρέατος.⁵⁴

Τα ακόρεστα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι η κύρια ομάδα των διαμεσολαβητών των λιπιδίων στη σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα. Η τοξικότητα των ακόρεστων λιπαρών οξέων στα παγκρεατικά κύτταρα αποδείχθηκε *in vitro*,⁶⁵ ενώ η *in vivo* κλινική σημασία τους αποδείχθηκε πρόσφατα.^{66,67} Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα συνδέονται με το ασβέστιο, οδηγώντας σε σαπωνοποίηση, με επακόλουθο την υπασβεστιαϊμία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας.^{68,69} Τα υπολειπόμενα αδιάλυτα, μη εστεροποιημένα, λιπαρά οξέα μπορεί να αυξήσουν τους

μεσολαβητές φλεγμονής όπως τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor, TNF- α), τον CXCL1 και τον CXCL2 και προκαλούν νέκρωση, μειώνοντας τα επίπεδα ATP μέσω αναστολής των μιτοχονδριακών συμπλεγμάτων I και V,⁵⁰ επιδεινώνοντας με αυτόν τον τρόπο την εικόνα της οξείας παγκρεατίτιδας. Έτσι, η ανεξέλεγκτη απελευθέρωση ακόρεστων λιπαρών οξέων, όντας προφλεγμονώδης και προκαλώντας κυτταρικό θάνατο, φαίνεται να είναι ο συντονιστής της απάντησης των κυτταροκινών και της απελευθέρωσης των σχετιζόμενων με καταστροφή μοριακών σχημάτων από τα αποπίπτοντα κύτταρα.

Οι πρωτεΐνες, οι συγκεντρώσεις των οποίων μεταβάλλονται στην κυκλοφορία ασθενών με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα, έχουν μελετηθεί ως θεραπευτικοί παράγοντες αυτής. Επικεφαλής όλων αυτών είναι η πρωτεΐνη C, η οποία είναι μειωμένη, ενώ συμμετέχουν και οι κυτταροκίνες όπως η IL-6, η IL-1b, η IL-8, η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, ο TNF- α και οι αδιποκίνες, περιλαμβανομένων της ρεζιστίνης και της βισφατίνης.⁷⁰⁻⁷³ Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η IL-1b και η IL-8 ευθύνονται για την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος χωρίς να επιδεινώνουν την εικόνα της οξείας παγκρεατίτιδας, όπως αποδείχθηκε από την απουσία παγκρεατικής νέκρωσης.⁵⁴ Επιπρόσθετα, η αναστολή της λιπόλυσης των τριγλυκεριδίων από τη μείωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων σε ασθενείς που έλαβαν ορλιστάτη αποδόθηκε στην προστατευτική δράση των IL-1b και IL-8.⁵⁴ Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι από κάποιες μελέτες αποδίδεται ένας προστατευτικός ρόλος στην IL-6, στην IL-8 και στον TNF- α .^{74,75} Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι επαρκή προκειμένου να τεκμηριώσουν τον θεραπευτικό ρόλο των κυτταροκινών στην οξεία παγκρεατίτιδα.^{76,77}

5. ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΗ ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

5.1. Η επιλογή των ενδοφλέβιων υγρών

Όπως είναι γνωστό, η χρήση του διαλύματος Ringer σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα οδηγεί σε μείωση της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.⁷⁸⁻⁸⁰ Η ωφέλεια που προκαλεί το διάλυμα Ringer φαίνεται να οφείλεται (α) στα 3 mEq/L ασβεστίου που περιέχει, (β) στο διάλυμα Ringer που είναι διαλυτό, ενώ ο φυσιολογικός χλωριονατριούχος ορός

δεν είναι και (γ) στο γαλακτικό οξύ, το οποίο στο διάλυμα λειτουργεί ως αγωνιστής του υποδοχέα της G πρωτεΐνης (GPR81) και ως εκ τούτου μειώνει το φλεγμονόσωμα και την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάρππα.⁸¹ Επί πλέον, είναι γνωστό ότι ο φυσιολογικός ορός δεν επηρεάζει το pH του αίματος. Μια μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η αντικατάσταση του εξωκυττάρου ασβεστίου σε διάλυμα γαλακτικού οξέος pH 7,4 εμφανίστηκε βελτίωση των επιπλοκών της οξείας παγκρεατίτιδας που σχετίζονται με το ασβέστιο.⁸² Έτσι, το πλεονέκτημα του διαλύματος Ringer φαίνεται να μεσολαβείται από την αντικατάσταση του ασβεστίου, το οποίο προσκολλάται και σαπωνοποιεί τα ακόρεστα λιπαρά οξέα.

5.2. Αναστολείς λιπάσης

Έχει βρεθεί ότι η θεραπευτική χρήση των αναστολέων λιπάσης βελτίωσε τις εκβάσεις πειραματικών μοντέλων οξείας παγκρεατίτιδας στην παχυσαρκία,⁸³ μειώνοντας τη θνητότητα, τη σοβαρή παγκρεατική νέκρωση, τη νεφρική και την αναπνευστική ανεπάρκεια. Παρ' όλα αυτά, η μόνη εγκεκριμένη από τον Οργανισμό Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) μορφή αναστολέων λιπάσης, η ορλιστάτη, χορηγείται μόνο από του στόματος με μικρή απορρόφηση (<1%) και χρησιμοποιείται ως φάρμακο για την απώλεια του σωματικού βάρους.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυξανόμενη πανδημία της παχυσαρκίας έχει αυξήσει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας. Η αύξηση της επίπτωσης οφείλεται στην αύξηση του κινδύνου χολολίθων, υπερτριγλυκεριδαιμίας, καθώς και των θεραπειών και των παρεμβάσεων απώλειας σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία επιδεινώνει τη σοβαρότητα της παγκρεατίτιδας, επιτρέποντας τη λιπόλυση του σπλαγχνικού λίπους και την απελευθέρωση ακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία αναστέλλουν τα μιτοχονδριακά συμπλέγματα I και V προκαλώντας νέκρωση και επιδεινώνοντας την παγκρεατίτιδα. Τα διαλύματα Ringer ωφελούν περισσότερο σε σχέση με τον φυσιολογικό χλωριονατριούχο ορό ως θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας λόγω του ασβεστίου που περιέχουν και οι παρεντερικές μορφές της ορλιστάτης παραμένουν μια πιθανή επιλογή.

ABSTRACT

Obesity and pancreatitis

S. PAPANTONIOU, A.K. PAPAZAFIROPOULOU, A. MELIDONIS

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(1):40–46

The obesity pandemic poses a unique set of problems related to acute pancreatitis, by both increasing its incidence and worsening its severity. This review explores how obesity may contribute to increasing the incidence of acute pancreatitis, and the role of lipolytic unsaturated fatty acid release in worsening acute pancreatitis. It delineates the potential approaches to treatment, including appropriate fluid management and lipase inhibition, which can contribute to improving the outcome of acute pancreatitis.

Key words: Lipase inhibition, Obesity, Pancreatitis, Unsaturated fatty acids

Βιβλιογραφία

- OGDEN CL, CARROLL MD, CURTIN LR, McDOWELL MA, TABAK CJ, FLEGAL KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006, 295:1549–1555
- PEERY AF, CROCKETT SD, BARRITT AS, DELLON ES, ELURI S, GANGAROSA LM ET AL. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015, 149:1731–1741.e3
- KRISHNA SG, BEHZADI J, HINTON A, EL-DIKA S, GROCE JR, HUS-SAN H ET AL. Effects of bariatric surgery on outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016, 14:1001–1010.e5
- KRISHNA SG, HINTON A, OZA V, HART PA, SWEI E, EL-DIKA S ET AL. Morbid obesity is associated with adverse clinical outcomes in acute pancreatitis: A propensity-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015, 110:1608–1619
- NG M, FLEMING T, ROBINSON M, THOMSON B, GRAETZ N, MARGONO C ET AL. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014, 384:766–781
- DU P, WANG HJ, ZHANG B, QI SF, MI YJ, LIU DW ET AL. Prevalence of abdominal obesity among Chinese adults in 2011. *J Epidemiol* 2017, 27:282–286
- SPANIER B, BRUNO MJ, DIJKGRAAF MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995–2005. *World J Gastroenterol* 2013, 19:3018–3026
- RADMARD AR, MERAT S, KOORAKI S, ASHRAF M, KESHTKAR A, SHARAFKHAH M ET AL. Gallstone disease and obesity: A population-based study on abdominal fat distribution and gender differences. *Ann Hepatol* 2015, 14:702–709
- LERCH MM, GORELICK FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013, 144:1180–1193
- LEE JY, KEANE MG, PEREIRA S. Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner* 2015, 259:15–19, 2
- JANOWITZ P, WECHSLER JG, SWOBODNIK W, FISCHER S, FÖRSTNER J, DITSCHUNEIT H. Nucleation time and lithogenic index in obese patients and in patients with cholelithiasis. *Z Gastroenterol* 1988, 26:750–754
- WHITING MJ, WATTS JMCK. Supersaturated bile from obese patients without gallstones supports cholesterol crystal growth but not nucleation. *Gastroenterology* 1984, 86:243–248
- MA MH, BAI HX, PARK AJ, LATIF SU, MISTRY PK, PASHANKAR D ET AL. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:651–656
- WEINSIER RL, ULLMANN DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res* 1993, 1:51–56
- COBAN G, YILDIRIM E, GÖKTÜRK S, CALIŞKAN Z, TÜRK E, AKÇIL M. Body mass index, cholecystitis, cholelithiasis, pancreatitis and imaging of common bile duct stones. *Am J Med Sci* 2014, 347:364–369
- VIPPERLA 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, 51:77–85
- SHAH AS, WILSON DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol* 2015, 9(Suppl 5):S20–S28
- BLACKETT PR, WILSON DP, McNEAL CJ. Secondary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol* 2015, 9(Suppl 5):S29–S40
- KUSHNER PA, COBBLE ME. Hypertriglyceridemia: The importance of identifying patients at risk. *Postgrad Med* 2016, 128:848–858
- 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, 37:13–22
- 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, 14:4558–4561
- ALBAI O, ROMAN D, FRANDES M. Hypertriglyceridemia, an important and independent risk factor for acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag* 2017, 13:515–522
- MONAMI M, NREU B, SCATENA A, CRESCI B, ANDREOZZI F, SESTI G ET AL. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer, and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017, 19:1233–1241

24. MONDRAGON A, DAVIDSSON D, KYRIAKOUDI S, BERTLING A, GOMES-FARIA R, COHEN P ET AL. Divergent effects of liraglutide, exendin-4, and sitagliptin on beta-cell mass and indicators of pancreatitis in a mouse model of hyperglycaemia. *PLoS One* 2014, 9:e10487
25. KOBAYASHI T, MANIVEL JC, BELLIN MD, CARLSON AM, MORAN A, FREEMAN ML ET AL. Correlation of pancreatic histopathologic findings and islet yield in children with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy and islet autotransplantation. *Pancreas* 2010, 39:57–63
26. WIG JD, NAYAK NC, KUMAR S, BUXI TB, NUNDY S, MITTAL KC ET AL. A 20-year-old man with recurrent abdominal pain and vomiting since the age of 5 years. Familial chronic pancreatitis with nesidioblastosis and hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Natl Med J India* 2008, 21:307–312
27. REHMAN MB, TUDREJ BV, SOUSTRE J, BUISSON M, ARCHAMBAULT P, POUCHAIN D ET AL. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2017, 43:48–58
28. LIAO KF, LIN CL, LAI SW, CHEN WC. Sitagliptin use and risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: A population-based case-control study in Taiwan. *Eur J Intern Med* 2016, 27:76–79
29. STORGAARD H, COLD F, GLUUD LL, VILSBØLL T, KNOP FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017, 19:906–908
30. AZOULAY L, FILION KB, PLATT RW, DAHL M, DORMUTH CR, CLEMENS KK ET AL. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016, 176:1464–1473
31. LI L, SHEN J, BALA MM, BUSSE JW, EBRAHIM S, VANDVIK PO ET AL. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Br Med J* 2014, 348:g2366
32. HUH JH, JEON H, PARK SM, CHOI E, LEE GS, KIM JW ET AL. Diabetes mellitus is associated with mortality in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018, 52:178–183
33. MÉNDEZ-BAILÓN M, DE MIGUEL YANES JM, JIMÉNEZ-GARCÍA R, HERNÁNDEZ-BARRERA V, PÉREZ-FARINÓS N, LÓPEZ-DE-ANDRÉS A. National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001–2011). *Pancreatol* 2015, 15:64–70
34. KUMARAVEL A, ZELISKO A, SCHAUER P, LOPEZ R, KROH M, STEVENST. Acute pancreatitis in patients after bariatric surgery: Incidence, outcomes, and risk factors. *Obes Surg* 2014, 24:2025–2030
35. CHANG J, CORCELLES R, BOULES M, JAMAL MH, SCHAUER PR, KROH MD. Predictive factors of biliary complications after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016, 12:1706–1710
36. ARAPIS K, TAMMARO P, GOUJON G, BECHEUR H, AUGUSTIN P, MAR-MUSE JP. Elevated plasma pancreatic enzyme concentrations after Roux-en-Y gastric bypass may indicate closed loop obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 2017, 99:e62–e64
37. ÜNAL B, UZUN ÖC, BAŞSORGUN Cİ, ERDOĞAN O, ELPEK GÖ. A rare complication of gastric bypass (weight loss) surgery: Nesidioblastosis. *Int J Surg Pathol* 2015, 23:68–70
38. SPECTOR D, PERRY Z, SHAH S, KIM JJ, TARNOFF ME, SHIKORA SA. Roux-en-Y gastric bypass: Hyperamylasemia is associated with small bowel obstruction. *Surg Obes Relat Dis* 2015, 11:38–43
39. BETZEL B, HOMAN J, AARTS E, JANSSEN I, SPANIER M, WAHAB P ET AL. Acute pancreatitis as an adverse event in patients with the duodenal-jejunal bypass liner. *Endoscopy* 2015, 47:1050–1053
40. ISSA I, TAHA A, AZAR C. Acute pancreatitis caused by intragastric balloon: A case report. *Obes Res Clin Pract* 2016, 10:340–343
41. ALMEGHAISEEB ES, ASHRAF MF, ALAMRO RA, ALMASOUD AO, ALRO-BAYAN AA. Efficacy of intragastric balloon on weight reduction: Saudi perspective. *World J Clin Cases* 2017, 5:140–147
42. XIN MJ, CHEN H, LUO B, SUN JB. Severe acute pancreatitis in the elderly: Etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol* 2008, 14:2517–2521
43. VIDARSDOTTIR H, MÖLLER PH, THORARINSDOTTIR H, BJÖRNS-SON ES. Acute pancreatitis: A prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013, 25:1068–1075
44. YOON SB, CHOI MH, LEE IS, LIM CH, KIM JS, CHO YK ET AL. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2017, 17:188–193
45. YASHIMA Y, ISAYAMA H, TSUJINO T, NAGANO R, YAMAMOTO K, MIZU-NO S ET AL. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011, 46:1213–1218
46. SCHÄFFLER A, HAMER O, DICKOPF J, GOETZ A, LANDFRIED K, VO-ELK M ET AL. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010, 105:2474–2484
47. 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, 62:102–111
48. NAWAZ H, KOUTROUMPAKIS E, EASLER J, SLIVKA A, WHITCOMB DC, SINGH VP ET AL. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015, 110:1497–1503
49. BAKKER OJ, VAN SANTVOORT H, BESSELINK MG, BOERMEESTER MA, VAN EIJCK C, DEJONG K ET AL. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: A separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut* 2013, 62:1475–1480
50. NAVINA S, ACHARYA C, DeLANY JP, ORLICHENKO LS, BATY CJ, SHI-VA SS ET AL. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011, 3:107ra110
51. MATSUMOTO S, MORI H, MIYAKE H, TAKAKI H, MAEDA T, YAMADA Y ET AL. Uneven fatty replacement of the pancreas: Evaluation with CT. *Radiology* 1995, 194:453–458
52. ACHARYA C, CLINE RA, JALIGAMA D, NOEL P, DELANY JP, BAE K ET AL. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans. *Gastroenterology* 2013, 145:466–475
53. REN J, DIMITROV I, SHERRY AD, MALLOY CR. Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by 1H NMR at 7 Tesla. *J Lipid Res* 2008, 49:2055–2062
54. NOEL P, PATEL K, DURGAMPUDI C, TRIVEDI RN, DE OLIVEIRA C, CRO-WEELL MD ET AL. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016, 65:100–111
55. KOUTROUMPAKIS E, DASYAM AK, FURLAN A, SLIVKA A, GOUGOL A, ZEH HJ 3rd ET AL. Isolated peripancreatic necrosis in acute pancreatitis is infrequent and leads to severe clinical course only when extensive: A prospective study from a US tertiary center. *J Clin Gastroenterol* 2016, 50:589–595

56. BOLLEN TL, SINGH VK, MAURER R, REPAS K, VAN ES HW, BANKS PA ET AL. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012, 107:612–619
57. FU CY, YE H CN, HSU JT, JAN YY, HWANG TL. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol* 2007, 13:1966–1969
58. INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR BLOOD PRESSURE GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES; EHRET GB, MUNROE PB, RICE KM, BOCHUD M, JOHNSON AD ET AL. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011, 478:103–109
59. CHOH AC, DEMERATH EW, LEE M, WILLIAMS KD, TOWNE B, SIERVOGEL RM ET AL. Genetic analysis of self-reported physical activity and adiposity: The Southwest Ohio Family Study. *Public Health Nutr* 2009, 12:1052–1060
60. PANEK J, SZTEFKO K, DROZDZ W. Composition of free fatty acid and triglyceride fractions in human necrotic pancreatic tissue. *Med Sci Monit* 2001, 7:894–898
61. MOSSNER J, BÖDEKER H, KIMURA W, MEYER F, BÖHM S, FISCHBACH W. Isolated rat pancreatic acini as a model to study the potential role of lipase in the pathogenesis of acinar cell destruction. *Int J Pancreatol* 1992, 12:285–296
62. DURGAMPUDI C, NOEL P, PATEL K, CLINE R, TRIVEDI RN, DeLANY JP ET AL. Acute lipotoxicity regulates severity of biliary acute pancreatitis without affecting its initiation. *Am J Pathol* 2014, 184:1773–1784
63. 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, 185:808–819
64. MOUNZER R, LANGMEAD CJ, WU BU, EVANS AC, BISHEHSARI F, MUD-DANA V ET AL. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012, 142:1476–1482
65. BLAMEY SL, IMRIE CW, O'NEILL J, GILMOUR WH, CARTER DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984, 25:1340–1346
66. AMIN M, SIMERMAN A, CHO M, SINGH P, BRITON-JONES C, HILL D ET AL. 21-hydroxylase-derived steroids in follicles of non-obese women undergoing ovarian stimulation for *in vitro* fertilization (IVF) positively correlate with lipid content of luteinized granulosa cells (LGCs) as a source of cholesterol for steroid synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99:1299–1306
67. RÉGNÉR S, APPELROS S, HJALMARSSON C, MANJER J, SADIC J, BORGSTROM A. Monocyte chemoattractant protein 1, active carboxypeptidase B and CAPAP at hospital admission are predictive markers for severe acute pancreatitis. *Pancreatol-ogy* 2008, 8:42–49
68. SCHÄFFLER A, HAMER OW, DICKOPF J, GOETZ A, LANDFRIED K, VOELK M ET AL. Admission visfatin levels predict pancreatic and peripancreatic necrosis in acute pancreatitis and correlate with clinical severity. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:957–967
69. MIRANDA CJ, MASON JM, BABU BI, SHEEN AJ, EDDLESTON JM, PARKER MJ ET AL. Twenty-four hour infusion of human recombinant activated protein C (Xigris) early in severe acute pancreatitis: The XIG-AP 1 trial. *Pancreatol-ogy* 2015, 15:635–641
70. PETTILÄ V, KYHÄLÄ L, KYLÄNPÄÄ ML, LEPPÄNIEMI A, TALLGREN M, MARKKOLA A ET AL. APCAP – activated protein C in acute pancreatitis: A double-blind randomized human pilot trial. *Crit Care* 2010, 14:R139
71. HARTMANN EK, BOEHME S, DUENGES B, BENTLEY A, KLEIN KU, KWIECIEN R ET AL. An inhaled tumor necrosis factor-alpha-derived TIP peptide improves the pulmonary function in experimental lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013, 57:334–341
72. BHARGAVA R, JANSSEN W, ALTMANN C, ANDRÉS-HERNANDO A, OKAMURA K, VANDIVIER RW ET AL. Intratracheal IL-6 protects against lung inflammation in direct, but not indirect, causes of acute lung injury in mice. *PLoS One* 2013, 8:e61405
73. WANG LZ, SU JY, LU CY, ZHOU BH, MA DL. Effects of recombinant human endothelial-derived interleukin-8 on hemorrhagic shock in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1997, 18:434–436
74. MORIMOTO K, MORIMOTO A, NAKAMORI T, TAN N, MINAGAWA T, MURAKAMI N. Cardiovascular responses induced in free-moving rats by immune cytokines. *J Physiol* 1992, 448:307–320
75. JIMENEZ-FERNANDEZ SG, TREMOULET AH. Infliximab treatment of pancreatitis complicating acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2012, 31:1087–1089
76. TRIANTAFILLIDIS JK, CHERACAKIS P, HERETI IA, ARGYROS N, KARRA E. Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: Favorable response to infliximab treatment. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3334–3336
77. FEFFERMAN DS, ALSAHLI M, LODHAVIA PJ, SHAH SA, FARRELL RJ. Re: Triantafillidis et al – Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: Favorable response to infliximab treatment. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2510–2511
78. WU BU, HWANG JQ, GARDNER TH, REPAS K, DELEE R, YU S ET AL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9:710–717.e1
79. ABOELSOUF MM, SIDDIQUE O, MORALES A, SEOL Y, AL-QADI MO. Fluid choice matters in critically-ill patients with acute pancreatitis: Lactated Ringer's vs isotonic saline. *R I Med J* 2016, 99:39–42
80. CHOOSAKUL S, HARINWAN K, CHIRAPONGSATHORN S, PUTTAPITAKPONG C. Comparison of normal saline versus lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with acute pancreatitis. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017, 152(Suppl 1):S72
81. HOQUE R, FAROOQ A, GHANI A, GORELICK F, MEHAL WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology* 2014, 146:1763–1774
82. YARON JR, KHATUA B, PATEL K, OLIVEIRA C, SINGH VP. The extracellular Ca²⁺ provided by Ringer's lactate but not lactate reduces necrosis and improves survival during severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2017, 152(Suppl 1):S893
83. GEA-SORLÍ S, BONJOCH L, CLOSA D. Differences in the inflammatory response induced by acute pancreatitis in different white adipose tissue sites in the rat. *PLoS One* 2012, 7:e41933

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, 1 Zanni and Afentouli street, 185 36 Pireus, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr