

Kožní projevy hyperlipidemie u diabetiků z pohledu internisty

Z. Zadák

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: Xantomy a xantelazmata jsou charakteristické příznaky porušeného metabolismu lipidů a lipoproteinů a podle jejich četnosti i morfologie se dá do jisté míry usuzovat i na typ poruchy metabolismu lipidů. Při hypercholesterolemii nebo některých jaterních poruchách vznikají pomalu plošná xantelazmata, nejčastěji lokalizovaná na mechanicky namáhaných místech, jako jsou oční víčka. Tuberózní a šlachové xantomy jsou typické pro familiární hypercholesterolemie a jsou zcela pravidelným projevem homozygotní formy familiární hypercholesterolemie. Drobné, rychle vznikající eruptní xantomy jsou charakteristické pro smíšené hyperlipoproteinemie, zvláště sekundárního charakteru při diabetu. Akumulace lipidů v kožních morfách je mechanismem vzniku velmi blízká rozvoji ateromu, zvláště pokud jde o roli modifikovaného LDL a způsob akumulace lipidů v makrofázích. Důležitou roli v etiopatogenezi vzniku kožních xantomů hraje vliv mechanické námahy tkáně, zvýšené propustnosti kožních kapilár a reakce proteoglykanů v řídké pojivové tkáni. Tvorba xantomů a xantelazmat je charakteristickým indikátorem i pro přítomnost dalších komplikujících onemocnění, jako je vznik akutní pankreatitidy při hyperlipoproteinemické krizi, zhoršení inzulinové rezistence a dekompenzace diabetes mellitus 2. typu. Léčba se soustřeďuje na úpravu dietního režimu (zastavení přívodu dietního tuku a koncentrovaných sacharidů), v případech těžké hyperlipoproteinemické krize je indikována úplná hladovka a dostatečná hydratace infuzí krystaloidních roztoků. Ve vitální indikaci je možné s úspěchem provést opakovaně plazmaferézu, nejlépe kontinuálním způsobem, která upraví i velmi těžkou hyperlipoproteinemickou krizi během několika hodin. Význam kontinuální plazmaferézy tkví i ve skutečnosti, že se zkrátí rizikové období, během kterého může při hyperlipoproteinemické krizi vzniknout obraz akutní nekrotizující pankreatitidy. V dlouhodobějším časovém intervalu nařizujeme nemocnému striktní dodržování dietního režimu, který odpovídá typu hyperlipoproteinemie. Z medikamentózní léčby je metodou volby terapie fibráty a ze statinů atorvastatin. Zásadně se nezaměřujeme na léčbu symptomu – xantomu nebo xantelazmatu, ale na dokonalou kompenzaci lipidové poruchy, případně choroby, která k hyperlipoproteinemii vede, např. diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndromu. Stále ještě se opakuje chyba, kdy dermatolog, oftalmolog nebo plastický chirurg odstraní rozsáhlá xantelazmata, ale jejich základní příčině není věnována diagnostická ani terapeutická pozornost.

Klíčová slova: xantelazma – hyperlipoproteinemie – kontinuální plazmaferéza – metabolický syndrom – hyperlipoproteinemická krize

Internist's view on skin manifestations of hyperlipidemia in diabetic patients

Summary: Xanthoma and xanthelasma are typical symptoms of lipid and lipoprotein metabolism impairment. On the basis of their incidence and morphology, it is even possible to specify the impairment type. Hypercholesterolemia or certain liver dysfunctions are characterized by slow development of surface xanthelasmas usually located on mechanically stressed regions (e.g. eyelids). Tuberous and tendinous xanthomas are typical for familial hypercholesterolemia and are common symptoms of homozygous familial hypercholesterolemia. Small and quickly developing eruptive xanthomas are typical for mixed hyperlipoproteinemia (secondary hyperlipoproteinemia is typical for diabetes). Mechanism of accumulation of lipids in skin morphs is similar to the development of atheroma, especially when talking about the role of modified LDL and the way of accumulation of lipids in macrophages. The following factors are very important for etiopathogenesis of skin xanthomas development: mechanical stress of tissues, increased permeability of skin capillaries and reaction of proteoglycans in sparse connective tissue. Xanthomas and xanthelasmas are typical indicators of other complicating diseases as e.g. development of acute pancreatitis during hyperlipoproteinemic crisis, aggravation of insulin resistance, and decompensation of type 2 diabetes mellitus. The therapy focuses on adjustment of dietary regime (elimination of dietary fat and concentrated saccharides); no food and sufficient hydration via infusion of crystalloid solutions is indicated in cases of serious hyperlipoproteinemic crisis. In vital indication, it is possible to perform repeated plasmapheresis (or better continual plasmapheresis) that can correct even serious hyperlipoproteinemic crises within several hours. And what is more, continual plasmapheresis can significantly reduce the period when hyperlipoproteinemic crisis might induce acute necrotizing pancreatitis. In the long run, we require that patients strictly observe their dietary regime based on the type of hyperlipoproteinemia. As for medicamentous therapy, fibrates and atorvastatin (from statin family) are the preparations of choice. It is very important not to focus on symptoms, i.e. xanthoma or xanthelasma, but fully compensate lipid metabolism impairment or the disease that underlies hyperlipoproteinemia (e.g. type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome). Unfortunately, it still can be seen that dermatologists, ophthalmologists or plastic surgeons remove extensive xanthelasmas, while the underlying cause is not approached diagnostically and therapeutically at all.

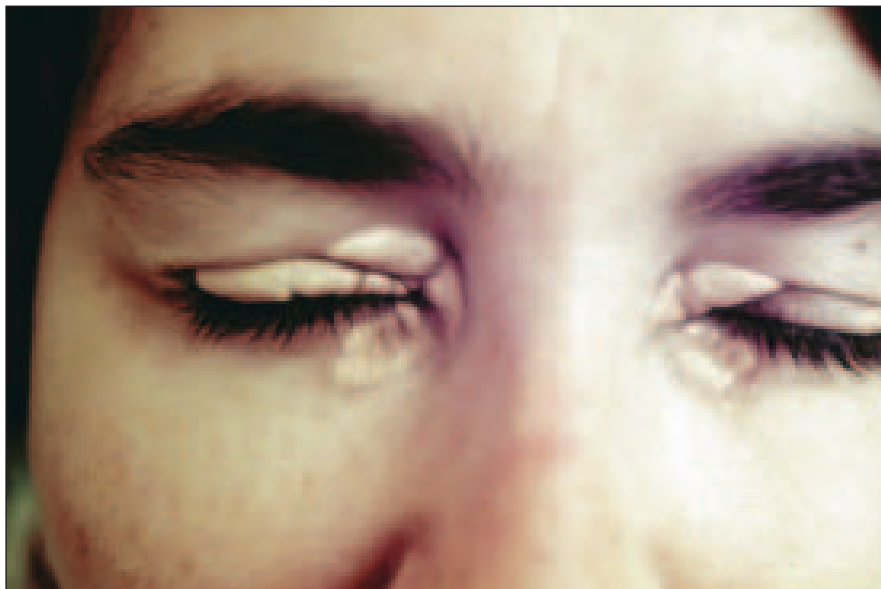
Key words: xanthelasma – hyperlipoproteinemia – continual plasmapheresis – metabolic syndrome – hyperlipoproteinemic crisis

Nejčastějším příznakem, který se manifestuje na kůži při poruchách metabolismu lipidů, jsou xantomy a xantelazmata. Tyto kožní projevy metabolického původu nalézáme jak u primárních – familiárních hyperlipoproteinemií (FH), tak u sekundárních dyslipidemií při diabetu, alkoholizmu, hypotyreóze, jaterních poruchách a dalších onemocněních. Zatímco vznik xantomů a xantelazmat při normálních hodnotách plazmatických lipidů je jev poměrně vzácný, chybění xantomů při významné hyperlipoproteinemii je poměrně časté. Xantomy a xantelazmata se vyskytují v méně než 7 % případů závažných, neléčených, heterozygotních a polygenních hyperlipoproteinemií [1].

Vývoj šlachových xantomů je ve srovnání s kožními xantomy a xantelazmaty mnohem specifitější především u významných familiárních hyperlipoproteinemií.

Depozice lipidů v kůži není jen projevem nerovnováhy syntézy cholesterolu a jeho absorpce z potravy k cholesterolu vylučovanému žlučí a přeměněnému na žlučové kyseliny, ale závisí na dalších lokálních faktorech (obsah proteoglykanů v tkáni, propustnost kožních kapilár pro velké molekuly, mechanické namáhání tkáně). V detailech není celý proces vzniku xantelazmat dokonale objasněn, ale hlavní kroky při tvorbě xantomů a xantelazmat jsou následující:

1. extravazace nativního nebo modifikovaného lipoproteinu o nízké hustotě (LDL) do intersticia kůže
2. vazba lipoproteinů na proteoglykany v intersticiu
3. fagocytování extravazálního lipoproteinu „zametačovou cestou“ makrofágy
4. formování nodulárních a plochých útvarů vytvořených z makrofágů změněných v pěnové buňky naplněné lipidním materiálem, především cholesterolem.



Obr. 1. Typický vzhled palpebrálních xantelazmat.



Obr. 2. Vzhled eruptivních xantomů u diabetika.

Nejčastější situace, při kterých nalézáme kožní depozita lipoproteinů – xantelazmata (obr. 1), jsou následující:

1. Xantomy u nemocných bez poruchy lipidového metabolismu (normocholesterolemické, normolipidemické xantomatózy). Jejich vznik je vysvětlován náhlým opakovaným vzestupem kapilárního tlaku v mechanicky namáhaných anatomických oblastech, jako jsou oční víčka. Dochází tak k extravazaci lipoproteinů o nízké a velmi nízké hustotě (LDL, VLDL) do řídké po-

jivové tkáně kolem očí. Mohou se tak paradoxně vyskytovat i xantelazmata u osob, které nemají žádnou metabolickou poruchu. Část nemocných s kožními projevy akumulace lipidů v predisponovaných oblastech, zejména na očních víčkách, má sice normální hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, ale může trpět význačnou deplecí HLD. Tento nálezný je častý zejména u žen v postmenopauzálním období a je ukazatelem významné kardiovaskulární morbidity.

2. Xantomy a xantelazmata u sekundární dyslipoproteinemie, hyperlipoproteinemie u diabetu.

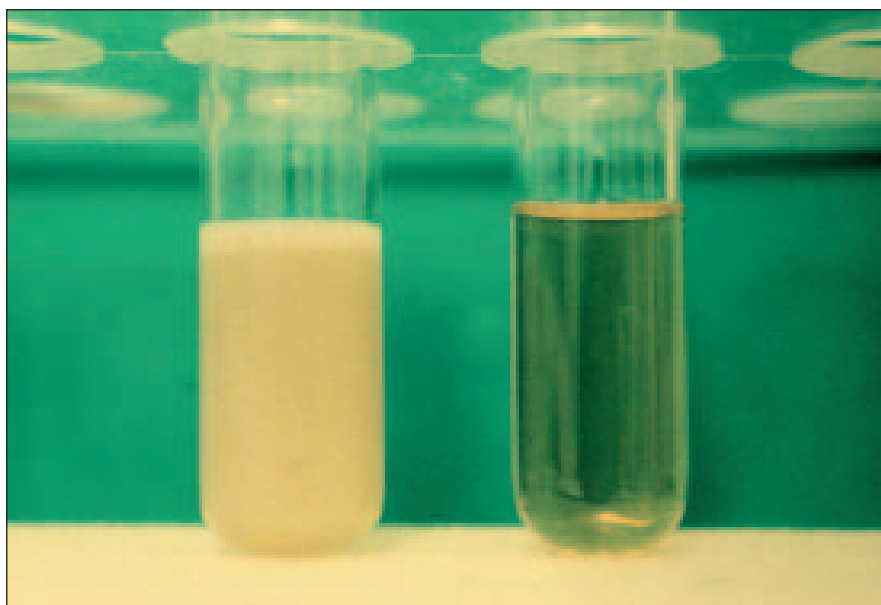
Sekundární poruchy metabolismu lipidů jsou častým jevem u celé skupiny onemocnění zejména při kombinaci s diabetem.

Přibližně u 30 % diabetiků se vyvíjí sekundární hyperlipoproteinemie. U diabetu 2. typu převažuje smíšená porucha – hypercholesterolemie a hypertriacylglycerolemie. Rozvinutá hypertriacylglyceridemie vede navíc ke steatóze jater a steatóze příčně pruhovaného kosterního svalstva, čímž se dále prohlubuje inzulinorezistence [1,2]. U části diabetiků 2. typu, po dietní chybě (nadměrný příjem tuků a alkoholu) současně se špatnou kompenzací diabetu, může vzniknout kritický vzestup triacylglycerolů v plazmě. Projeví se extrémně chylózním sérem, plasmatická hladina triacylglycerolů dosahuje hodnot 80 mmol/l i více a v této fázi onemocnění se mohou objevit eruptivní xantomy (obr. 2). Dalším významným fenoménem jsou změny viskozity plazmy a nález hyponatremie, který je vázán na relativní pokles vodní fáze v plazmě bohaté na lipidy [4]. Výskyt eruptivních xantomů u diabetiků 2. typu může být první manifestací tohoto onemocnění a je příznakem nejen špatně kompenzovaného diabetu, ale pravidelně i dalších spouštěcích mechanismů, jako je dietní chyba nebo nevhodná medikace. U těchto pacientů se pravidelně vyvine i lipemia retinalis, vznikají poruchy fluidokoagulační rovnováhy se sklonem k trombózám a celý stav může vyústit i v těžkou akutní pankreatitidu.

Biochemická diagnostika z plazmy je obecně zhoršená nebo nemožná pro vysokou chylozitu (nespolehlivé nebo nemožné vyšetření jaterních enzymů, bilirubinu a především amyláz). Metodou volby při hrozící pankreatitidě, která může být signalizována rychlým rozvojem eruptivních xan-



Obr. 3. Vzhled chylózní plazmy odebrané při plazmaferéze.



Obr. 4. Vyčření krevní plazmy po léčbě plazmaferézou a fibráty.

tomů, je vyšetření amyláz v moči sbírané za definovaný časový interval, a dále biochemické vyšetření plazmy po krátkém odstředění chylomikronů a části VLDL pomocí ultracentrifugy. Tato vyšetření představují významnou pomoc při diagnostice komplikací u diabetika s hyperlipemickou krizí.

V diagnostice hyperlipidemické krize s eruptivními xantomy u diabetiků musíme vzít v úvahu také spouštěcí momenty:

1. Těžký abúzus alkoholu zvláště nárazový a v kombinaci s opulentní stravou s vysokým obsahem tuku.
2. Léčba estrogeny, riziko v tomto případě výrazně stoupá s dávkou estrogenu.
3. Léčba glukokortikoidy, anaboliky, retinoidy a cyklosporiny u diabetiků.
4. Hypotyreoidismus, biliární cirhóza, nefrotický syndrom u diabetiků.
5. Vzácným onemocněním, které může vést k sekundární hyperlipoproteinemii, opět často v kombinaci



Obr. 5. Eruptivní xantomy u diabetika před léčbou plazmaferézou a fibráty.



Obr. 6. Vymizení eruptivních xantomů po léčbě plazmaferézou a fibráty.

s diabetem, jsou monoklonární gamapatie [5].

Erupce kožních xantomů u hyperlipidemické krize mohou předcházet akrální parestezie, pocit mravenčení až píchavá bolest v kůži v místě erupcí. Rozvoj kožních morf je poměrně rychlý a probíhá řádově v týdnech.

Léčba poruch metabolismu lipidů u diabetiků, v případě, že porucha probíhá pod akutním obrazem

(erupce xantomů, silně chylózní sérum a bolesti břicha se vzestupem amyláz) musí být neodkladná a energická. Erupce xantomů někdy předchází celkové akutní příznaky hyperlipoproteinemické krize, ale extrémní vzestup hodnoty triacylglycerolů (většinou více než 30 mmol/l) je vždy přítomen a pokud není léčen, má progresivní tendence.

Zásadní opatření v léčbě hyperlipidemické krize, která se často mani-

festuje vznikem eruptivních xantomů, jsou následující:

1. Energická kompenzace diabetu.
2. Zvýšení obratu tekutin infuzemi iontových roztoků.
3. Kompletní hladovka, u diabetiků krýt základní potřebu glukózy inzulinem (vzhledem k tomu, že jde převážně u diabetes 2. typu, není sklon ke ketoacidóze).
4. Jestliže i přes kompenzaci diabetu, infuze elektrolytů a zastavení perorálního příjmu potravy plasmatické koncentrace triacylglycerolů neklesají, a především jestli se objeví břišní symptomatologie a počínající známky pankreatitidy, je indikována opakovaná plazmaferéza [6]. Po ní se při odebrání většího množství chylózní plazmy (obr. 3) rychle upraví smetanový vzhled plazmy (obr. 4) a dochází v krátkém čase i k vymizení eruptivních xantomů (obr. 5 a obr. 6).

Nemocní, kteří prodělali hyperlipidemickou krizi se vznikem eruptivních xantomů, zvláště diabetici, mají být dále dispenzarizováni a léčeni ve speciální metabolické ambulanci a vyžadují obvykle hypolipidemickou léčbu, především fibráty. Ze statinů je lékem volby atorvastatin.

Závěr

Xantelazmata a xantomy jsou specifické kožní projevy systémových poruch metabolismu lipidů. Mechanismy jejich vzniku se z části podobají lézím typickým pro aterosklerózu. Eruptivní xantomy vznikají často u diabetiků s výrazným sklonem k triacylglycerolemii nebo smíšenou hyperlipidemií, kde hladina triacylglycerolů přestoupí 30 mmol/l. Erupce jsou reverzibilní a mizí za několik týdnů po normalizaci plasmatických koncentrací triacylglycerolů. Klinický a diferenciálně diagnostický význam nálezu eruptivních xantomů tkví v tom, že jsou známkou i dalších rizik u nositele, jako je riziko vzniku břišní krize, pankreatitidy.

Při vzniku eruptivních xantomů u diabetika s hyperlipoproteinemií je nutné myslet i na další provokující momenty, případně přidružená onemocnění, jako je renální selhání, endokrinopatie, jaterní onemocnění, monoklonální gamapatie [5]. Provokujícím momentem je však u diabetika nejčastěji dietní chyba, abúzus alkoholu kombinovaný s nadměrným příívodem tuku a nevhodná medikace (estrogeny, anabolika, kortikoidy, cyklosporiny a retinoidy).

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NB 7589-3.

Literatura

1. Frankel RM, Capone R. Xanthelasma and xanthomas – cutaneous clues to systemic lipid disorders. *Clinical Eye and Vision Care* 1995; 7: 117–128.
2. Ribera M, Pintó X, Argimon JM et al. Lipid Metabolism and Apolipoprotein E Phenotypes in Patients With Xanthelasma. *The American Journal of Medicine* 1995; 99: 485–490.
3. Bhatnagar D. Hypertriglyceridaemia. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shephard J. *Lipoproteins in health and disease*. New York: Oxford University Press 1999.
4. Zadák Z, Tichý M, Mělka O. Vliv chylizity séra na výsledky některých biochemických vyšetření. *Biochem Clin Bohemoslov* 1987; 16: 251–259.

5. Zadák Z, Tichý M. Hyperlipidemia and monoclonal gammopathy. *Neoplasma* 1987; 34: 169–172.

6. Zadák Z, Vaňásek J, Bláha M et al. Treatment of hyperlipoproteinaemias using plasma exchange. *Hradec Králové: Sborník vědeckých prací LF UK Hradec Králové* 1982; 25: 45–73.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: zadak@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 22. 6. 2005

Přijato k otištění: 22. 6. 2005

www.geriatrickarevue.cz