

Sekundárne dyslipidémie

V. Vargová¹, M. Pytliak², V. Mechírová^{2,3}

¹ III. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.

² Ústav ošetrovateľstva Lekárskej fakulty UPJŠ Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Viola Mechírová, CSc.

³ I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc.

Súhrn: Poruchy metabolizmu lipidov patria medzi najdôležitejšie preventabilné faktory vzniku a rozvoja aterosklerózy. Keďže na následky aterosklerotického poškodenia artérií zomiera v Slovenskej republike viac než 50 % populácie, dostáva sa táto problematika do centra medicínskeho záujmu. Podľa etiológie rozlišujeme primárne dyslipidémie, ktoré majú vždy genetické pozadie, a sekundárne dyslipidémie vznikajúce na podklade iného ochorenia alebo patologického stavu. Sekundárne dyslipidémie sprevádzajú mnoho ochorení od častých (endokrinopatie, choroby obličiek a pod.) až po pomerne vzácne (teaurizmozý a i.) a sú jedným zo symptómov týchto ochorení. V klinickej praxi je potrebné nielen dôsledné sledovanie diagnostikovaných dyslipidémií, ale pri ich zistení aj základný screening sekundárnych príčin porúch metabolizmu lipidov a samozrejme liečba podľa najnovších odporúčaní. V nasledujúcom prehľade uvádzame najčastejšie sa vyskytujúce sekundárne dyslipidémie, s ktorými sa môžeme stretnúť v ambulantnej praxi.

Kľúčové slová: sekundárne dyslipidémie – diabetes mellitus – nefrotický syndróm – cholestáza – alkohol

Secondary dyslipidemias

Summary: Dyslipidemias rank among the most important preventable factors of atherogenesis and its progression. This topic is increasingly being discussed as e.g. more than 50% of Slovak population die on atherosclerotic complications. According to etiology we distinguish primary dyslipidemias with strictly genetic background and secondary ones with origin in other disease or pathological state. Secondary dyslipidemias accompany various diseases, from common (endocrinopathies, renal diseases etc) to rare ones (thesaurismosis etc.) and represents one of symptoms of these diseases. Apart from particular clinical follow up of diagnosed dyslipidemias, basic screening and secondary causes as well as treatment due to updated guidelines is required. In this review we present the most frequent dyslipidemias of clinical practice.

Key words: secondary dyslipidemia – diabetes mellitus – nephrotic syndrome – cholestasis – alcohol

Úmrtia z kardiovaskulárnych príčin tvoria na Slovensku stále viac než 50 % z celkovej mortality obyvateľstva. Na ochorenia srdca a periférnych artérií teda zomiera viac ľudí ako na všetky ostatné príčiny smrti dohromady. Hlavným patofyziologickým podkladom kardiovaskulárnych ochorení zostáva ateroskleróza vo všetkých jej klinických formách.

V modernom ponímaní je ateroskleróza definovaná ako chronické ochorenie cievnej intimy sprevádzané akumuláciou cholesterolu, fibrózneho tkaniva, niektorých komponentov krvi, zápalovým procesom a zmenami v médií ciev. Etiopatogenéza aterosklerózy je multifaktoriálna a pribúda stále viac a viac možných rizikových faktorov jej vzniku a rozvoja [1]. Rizikové faktory aterosklerózy môžeme rozdeliť z viacerých hľadísk. Z praktického hľadiska je najvýhodnejšie delenie

rizikových faktorov aterosklerózy na ovplyvniteľné (či už nefarmakologicky alebo farmakologicky) a neovplyvniteľné (tab. 1).

Už v roku 1913 Aničkov et al uviedli, že „niet aterosklerózy bez cholesterolu“, keď indukoval rýchly rozvoj a progresiu aterosklerózy u králikov kŕmených potravou s vysokým obsahom cholesterolu [2]. Tesná korelácia medzi dyslipidémiou a aterosklerózou sa potvrdila v mnohých epidemiologických štúdiách.

Poruchy metabolizmu lipidov patria v súčasnosti medzi najčastejšie sa vyskytujúce ovplyvniteľné faktory aterosklerózy. Termín hyperlipidémia (hyperlipoproteinémia) sa nahrádza termínom dyslipidémia (dyslipoproteinémia), pretože zvýšenie celkového cholesterolu nad referenčné hodnoty, ktoré je zapríčinené najmä zvýšenou koncentráciou HDL-cholesterolu (veľkých denzných častíc), pôsobí anti-aterogénne a je teda ochranným fak-

Tab. 1. Niektoré ovplyvniteľné a neovplyvniteľné rizikové faktory aterosklerózy. Podľa [24].

Ovplyvniteľné rizikové faktory aterosklerózy	Neovplyvniteľné rizikové faktory aterosklerózy
fajčenie	vek
dyslipidémia	pohlavie
hypertenzia	pozitívna rodinná anamnéza
diabetes mellitus	pozitívna osobná anamnéza
pohybová inaktivita	
obezita	
protrombotické stavy	

torom. Naopak, vysoká koncentrácia LDL-cholesterolu aj pri normálnej koncentrácii celkového cholesterolu je považovaná za proaterogénny faktor. Pre rozvoj aterosklerózy teda nie je dôležitá iba absolútna hodnota koncentrácie celkového cholesterolu a predpona dys- zdôrazňuje dôležitosť „dysbalancie“ jednotlivých frakcií lipoproteínových častíc. Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) dve desaťročia používala upravenú klasifikáciu dyslipidémii podľa Fredricksona. Európska spoločnosť pre aterosklerózu (EAS) vydala na podklade staršej klasifikácie v roku 1992 zjednodušenú, pre prax použiteľnejšiu fenotypovú klasifikáciu dyslipidémii, ktorá sa v súčasnosti používa v klinickej praxi a rozdeľuje dyslipidémie na:

- hypercholesterolémiu,
- kombinovanú dyslipidémiu (hypercholesterolémia spojená s hypertriacylglycerolémiou),
- hypertriacylglycerolémiu.

Obe uvedené klasifikácie nehovoria o etiológii dyslipidémie. Pri zohľadnení etiologického hľadiska môžeme dyslipidémie rozdeliť na **primárne**, ktoré majú vždy genetickú zložku (polygénový alebo monogénový typ dedičnosti) a multifaktoriálny etiologický podklad (okrem genetického pozadia hrajú dôležitú úlohu aj rôzne vplyvy vonkajšieho prostredia), a **sekundárne**, vyskytujúce sa pri niektorom základnom ochorení alebo so známou vyvolávajúcou príčinou (tab. 2).

Tab. 2. Najčastejšie sa vyskytujúce primárne a sekundárne dyslipoproteínémie. Podľa [5].

Primárne DLP		Sekundárne DLP	
polygénová hypercholesterolémia		DM2T, metabolický syndróm	
familiárna hypercholesterolémia		dekompensácia DM1T	
familiárna kombinovaná DLP		chronická renálna insuficiencia	
familiárna hypertriacylglycerolémia		nefrotický syndróm	
		cholestáza	
		hypotyreóza	
		anorexia	
		alkoholizmus	
		lieky (viď tab. 3)	
		tehotenstvo a iné	

DM1T – diabetes mellitus 1. typu, DM2T – diabetes mellitus 2. typu

Pri sekundárnych dyslipidemiách môže liečba základného ochorenia alebo odstránenie vyvolávajúcej príčiny viesť k zlepšeniu až úprave hodnôt koncentrácií lipidov.

Rôzne príčiny sekundárnych dyslipidémii môžu viesť k rozličným zmenám v lipidovom spektre (tab. 3) a prevažujúca lipidová zložka niekedy môže pomôcť pri diferenciálno-diagnostických úvahách (napr. screening hypotyreózy u pacientov s hypercholesterolémiou).

Najčastejšie sa vyskytujúce sekundárne dyslipidémie **Diabetes mellitus a obezita**

Koncentrácie lipidov pacienta s diabetes mellitus 1. typu sú väčšinou ovplyvňované hodnotami glykémie. Pri adekvátnej kontrole diabetu väčšinou nedochádza k rozvoju dyslipidémie a koncentrácie lipidov sú rovnaké

ako v nediabetickej populácii. Štúdia DCCT dokázala, že osoby s dobre kompenzovaným diabetes mellitus 1. typu bez iných komorbidít majú prakticky rovnaké koncentrácie lipidov ako nediabetici. Naopak, zlá kontrola diabetes mellitus 1. typu s inzulínovým deficitom a diabetickou ketoacidózou je často spojená s výraznou hypertriacylglycerolémiou, eleváciou LDL- a redukciou HDL-cholesterolu pri poklese aktivity lipoproteínovej lipázy [3,4]. Rekompensácia diabetes mellitus vedie k pomerne rýchlej úprave koncentrácií triacylglycerolov, hodnoty LDL- a HDL-cholesterolu sa upravujú pomalšie. Mierne rozkolísanie glykémie u diabetikov 1. typu často vedie k vzostupu koncentrácie triacylglycerolov, pričom hodnoty LDL- a HDL-cholesterolu sa menia iba nesignifikantne [5].

Tab. 3. Prevládajúce zmeny koncentrácií lipidov v závislosti od vyvolávajúcej príčiny. Podľa [5].

Hypercholesterolémia	Kombinovaná dyslipidémia	Hypertriacylglycerolémia
hypotyreóza	tehotenstvo	DM2T
nefrotický syndróm	plazmocytóm	dekompensovaný DM1T
cholestáza	ochorenia a situácie, ktoré typicky vedú k hypertriacylglycerolémii môžu niekedy viesť ku kombinovanej dyslipoproteínemii (napr. DM2T a pod.)	alkoholizmus
anorexia nervosa		renálne zlyhanie
lieky (glukokortikoidy, gestagény, cyklosporín)		obezita s inzulínovou rezistenciou
		tehotenstvo
		lieky (neselektívne beta-blokátory, tiazidy vo vysokých dávkach, estrogény, kortikosteroidy)

DM1T – diabetes mellitus 1. typu, DM2T – diabetes mellitus 2. typu

Na druhej strane, vo Framinghamskej štúdii bol výskyt hypertriacylglycerolémie v populácii diabetikov 2. typu 36 %, kým u nediabetikov to bolo iba 17 %, a to aj pri dobrej glykemickej kompenzáci. Nízke koncentrácie HDL-cholesterolu (pod 0,9 mmol/l) sa vyskytovali u 21 % mužov diabetikov a 25 % žien diabetičiek (oproti 9–10 % prevalencii v nediabetickej populácii) [6]. V kontraste s týmito nálezmi sú koncentrácie LDL-cholesterolu u diabetikov, ktoré sa prakticky nelíšia od nediabetikov. Typická diabetická (aterogénna) dyslipidémia je viazaná najmä na inzulínovú rezistenciu a je charakterizovaná:

- zvýšenou koncentráciou triacylglycerolov,
- zníženou koncentráciou HDL-cholesterolu a kvalitatívnymi zmenami HDL častíc (menší obsah cholesterolu v HDL časticiach, vznik malých denzných HDL častíc strácajúcich antiaterogénny efekt),
- normálnou alebo iba ľahko zvýšenou koncentráciou LDL-cholesterolu.

Konštantným nálezom je najmä postprandiálna hypertriacylglycerolémia a zvýšené koncentrácie apolipoproteínu B. Zvýšená je aj koncentrácia apolipoproteínu CIII (apo-CIII), ktorý je inhibítorom lipoproteínovej lipázy, kľúčového enzýmu katabolizmu lipidov bohatých na triacylglyceroly [7,8].

Patogenéza diabetickej dyslipidémie je komplexná, od zvýšenej produkcie VLDL častíc bohatých na triacylglyceroly pečevnými bunkami v dôsledku chýbania inhibičného efektu inzulínu po aktiváciu aktivity hormón senzitivity lipázy a inhibíciu lipoproteínovej lipázy. Extrémne hodnoty LDL-cholesterolu a triacylglycerolov sú pri diabetes mellitus vzácne, pri ich náleze je potrebné myslieť aj na prítomnosť primárnej dyslipoproteinémie – familiárnej hypercholesterolémie, familiárnej kombinovanej dyslipoproteinémie alebo menej častej familiárnej hypertriacylglycerolémie [9].

Cieľom liečby dyslipidémie pri diabetes mellitus 2. typu má byť normalizácia koncentrácií všetkých lipidov, t. j. dosiahnutie optimálnych koncentrácií celkového cholesterolu, LDL-, HDL-cholesterolu a triacylglycerolov. Voľba hypolipemika závisí od prevládajúcej zložky dyslipidémie. Pri prevahe hypercholesterolémie s vyššími koncentraciami LDL-cholesterolu je liekom voľby statín, cieľové koncentrácie LDL sú < 2,5 mmol/l u diabetikov bez manifestnej kardiovaskulárnej choroby a < 2 mmol/l u diabetikov s manifestným ochorením kardiovaskulárneho systému [10,11]. Ak nedôjde k dosiahnutiu cieľových koncentrácií LDL-cholesterolu ani po zdvojnásobení iniciálnej dávky statínu, je možné zameniť statín za účinnejší (atorvastatín, rosuvastatín). Ak ani pri tejto liečbe nedôjde k úprave koncentrácií LDL-cholesterolu, je vhodné do liečby pridať inhibítor črevnej resorpcie cholesterolu ezetimib, alebo fibrát, event. niacín, ktoré ovplyvnia aj koncentrácie triacylglycerolov a HDL-cholesterolu [11,12].

Pri prevahe hypertriacylglycerolémie v laboratórnom obraze je liekom prvej voľby fibrát, event. niektorá z mikronizovaných foriem fibrátu alebo niacín [13].

Liečba pomerne často sa vyskytujúcej kombinovanej diabetickej dyslipoproteinémie sa začína monoterapiou, taktiež podľa prevládajúcej poruchy lipidového spektra, tak ako sme to uviedli vyššie. Niekedy sa aj monoterapiou statínom alebo fibrátom dosiahnu cieľové hodnoty lipidov. Pri triacylglyceroloch nie je odporúčaniami stanovená hodnota ich optimálnej koncentrácie, avšak kardiovaskulárne riziko sa zvyšuje od koncentrácie približne 2,5 mmol/l. Cieľové koncentrácie LDL-cholesterolu sú odlišné pre rôzne kategórie kardiovaskulárneho rizika. V prípade, že sa liečba začala ako monoterapia statínom a pretrvávajú vyššie koncentrácie triacylglycerolov (> 2,0 mmol/l), pridávame do liečby fibrát alebo niacín. Naopak, ak pri monoterapii fibrátom pretrvávajú

koncentrácie LDL-cholesterolu nad 2,5 mmol/l, je tiež indikovaná kombinovaná liečba a liečbu dopĺňa statín [10,14].

Podľa NCEP ATP III (Adult Treatment Panel of National Cholesterol Education Program – Národný cholesterolový edukačný program – Panel pre liečbu dospelých) predstavuje diabetes mellitus, tzv. rizikový ekvivalent ICHS (t. j. diabetici bez ICHS majú rovnaké kardiovaskulárne riziko ako nediabetici s manifestnou ischemickou chorobou srdca), a preto je žiaduce, aby pacienti s diabetes mellitus dosahovali cieľové hladiny LDL-cholesterolu a triacylglycerolov ako pacienti v sekundárnej prevencii ICHS. Vhodné je začať s hypolipemickou liečbou vždy, keď diabetik nedosahuje cieľové hodnoty koncentrácie LDL-cholesterolu, a to aj v prípade, že hodnoty celkového cholesterolu sú ešte v normálnom rozmedzí. Samozrejmosťou ostáva snaha o čo najlepšiu glykemickú kompenzáciu [4,15].

Dyslipidémie pri chorobách obličiek

Pri **nefrotickom syndróme** je typickým prejavom najmä zvýšenie koncentrácie LDL-cholesterolu. Je to spôsobené hlavne zvýšenou produkciou VLDL pečevnou bunkou, zrejme v dôsledku zmien viskozity a osmotického tlaku krvi pri hypoalbuminémii, s následným vzostupom koncentrácií LDL-cholesterolu. Súčasne dochádza aj k zvýšeniu koncentrácií HDL-cholesterolu, ktorý ale uniká do moču, preto v periférnej krvi neregistrujeme zvýšenie jeho koncentrácií. Zvýšené plazmatické koncentrácie cholesteryl-ester transferujúceho proteínu súčasne prispievajú k presunu esterov cholesterolu z HDL₂ do VLDL častíc. Vyššie koncentrácie triacylglycerolov nachádzame zväčša u pacientov s ťažkou hypoalbuminémiou [16].

Dyslipidémia u pacientov s **chronickou renálnou insuficienciou** (CHRI) je charakterizovaná najmä hypertriacylglycerolémiou a zníženými koncentraciami HDL-cholesterolu. Predpo-

kladá sa, že ide o pôsobenie doteraz neidentifikovanej látky hromadiacej sa v plazme chorých s CHRI, ktorá inhibuje aktivitu lipoproteínovej a pečenej lipázy. Okrem toho dochádza k zníženiu aktivity lecitín-cholesterolacyltransferázy (LCAT), ktorá je zodpovedná za maturáciu HDL častíc. To vedie k relatívnemu nasýteniu HDL₃ častíc na úkor väčších a efektívnejších HDL₂. Pri chronickom zlyhaní obličiek je však patogenéza dyslipoproteínémie komplexná, pri tomto ochorení dochádza k zníženiu aktivity lipoproteínovej lipázy, zvýšeniu koncentrácií apo-CIII (špecifický inhibítor LPL), k sekundárnej hyperparatyreóze, k rozvoju inzulinovej rezistencie a mnohých ďalších metabolických abnormalít, ktoré prispievajú k vzniku poruchy lipidového metabolizmu. Ďalšie typické zmeny koncentrácií lipidov pri jednotlivých ochoreniach obličiek sú uvedené v tab. 4 [17,18].

Pacienti s chronickým ochorením obličiek predstavujú výzvu pre lekárov aj z dôvodu zložitosti ich stavu. Koncentrácie jednotlivých lipidov a požiadavky na liečbu sa u týchto pacientov menia s postupujúcim ochorením. Liečba statínmi u pacientov s CHRI sa pokladá za pomerne bezpečnú a statíny sú u týchto pacientov liekom prvej voľby. V súčasnosti však existuje len pomerne málo štúdií o účinku statínov na redukciu kardiovaskulárneho rizika v tejto skupine pacientov. Pri ťažkom poškodení obličkových funkcií je potrebná redukcia dávok statínov. Pri prevažujúcej hypertriacylglycerolémii je možné použiť aj fibrát, niekedy však môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie kreatinínu [19].

Dyslipidémie pri ochoreniach pečene a žlčových ciest

Pri chronickej **cholestáze** sú typickým nálezom zvýšené koncentrácie LDL a často aj HDL-cholesterolu. Pacienti s týmto postihnutím nevykazujú zvýšenú morbiditu ani mortalitu na kardiovaskulárne ochorenia, čo súvisí najmä s kardioprotektívnym efektom vyšších koncentrácií HDL. V sére pacientov s chronickou cholestázou sa kumulujú defektné lipoproteíny elektroforeticky zaraďované do β -frakcie – tzv. lipoproteín X (LpX). Proteínovú zložku tohto lipoproteínu tvorí najmä albumín a je bohatý na cholesterol a fosfolipidy pochádzajúce pravdepodobne z refluxu žlče.

Poškodenie pečenej buniek sa prejavuje najmä hypertriacylglycerolémiou na podklade produkcie defektných častíc apolipoproteínov, a tým aj defektného VLDL, LDL- aj HDL-cholesterolu a zníženej aktivity niektorých kľúčových enzýmov (lecitín-cholesterol-ester-transferáza, hepatálna lipáza a pod.) [20,21].

Dyslipidémia pri hypotyreóze

Ochorenia štítnej žľazy sú najčastejšie sa vyskytujúce endokrinopatie v populácii. Ich prevalencia stúpa s vekom a postihujú najmä ženy, často ešte v reprodukčnom veku. Tyreopatie predstavujú jednu z najčastejších príčin sekundárnej dyslipoproteínémie. Veľmi často na poruchu štítnej žľazy upozorní práve zmena v koncentráciách lipidov pri screeningovom vyšetrení (napr. preventívne lekárske prehliadky a pod.). Manifestná hypotyreóza sa dokázala asi u 4 % pacientov s hypercholesterolémiou nad 8 mmol/l. Vplyv tyreoidálnych

hormónov na metabolizmus lipidov je komplexný. Dyslipidémia pri hypotyreóze zahŕňa najmä hypercholesterolémiu so zvýšením LDL-cholesterolu. Zmeny vznikajú v dôsledku zníženého katabolizmu tejto frakcie lipoproteínov pri nedostatku tyreoidálnych hormónov, ktorý vedie k zníženému klírensu LDL-cholesterolu pri redukcii počtu LDL receptorov v pečeni. Koncentrácie HDL-cholesterolu sú vo väčšine prípadov normálne, alebo dokonca mierne zvýšené, najmä pri ťažkej hypotyreóze, v dôsledku zníženej aktivity cholesterylester transferujúceho proteínu (CETP) a hepatálnej lipázy (HL), čo sú enzýmy regulované aj aktivitou tyreoidálnych hormónov. Nízka aktivita CETP a najmä HL vedú k zníženému transportu cholesterylových esterov z HDL₂ do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a do lipoproteínov so stredne nízkou hustotou (IDL) a zníženému transportu HDL₂ do HDL₃ [22].

Význam screeningu manifestnej hypotyreózy u pacientov s náhodne zistenou dyslipidémiou zdôrazňuje najmä fakt, že začatie hypolipemickej liečby (najmä statínom) u pacienta s hypotyreózou môže viesť k zhoršeniu myopatie, ktorá patrí do klinického obrazu manifestnej hypotyreózy, a to až do štádia ireverzibilného svalového poškodenia. Preto by sa v tomto prípade mala iniciálne začať najprv substitučná liečba L-tyroxínom, ktorá samotná môže niekedy viesť k dosiahnutiu cieľových hodnôt koncentrácií lipidov [23]. Liečba hypolipemikom závisí od celkového kardiovaskulárneho rizika pacienta, ktoré sa najjednoduchšie odhaduje pomocou sys-

Tab. 4. Zmeny koncentrácií lipidov pri chorobách obličiek. Podľa [14].

	Celkový cholesterol	LDL- cholesterol	HDL- cholesterol	Triacylglyceroly
nefrotický syndróm	zvýšený	zvýšený	normálny	zvýšené
CHRI	normálny	normálny	znížený	zvýšené
hemodialýza	znížený	normálny	znížený	zvýšené
peritoneálna dialýza	zvýšený	zvýšený	znížený	zvýšené
Tx pacienti	zvýšený	zvýšený	normálny	zvýšené

CHRI – chronická renálna insuficiencia, Tx – transplantácia

tému SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), do ktorého sú implementované viaceré kardiovaskulárne rizikové faktory (pohlavie, vek, fajčenie, systolický krvný tlak a celkový cholesterol). V našich podmienkach sa odporúča používať systém SCORE, ktorý vytvorila Európska kardiologická spoločnosť (ESC) pre vysoko rizikové krajiny [24]. S hypolipemickou liečbou sa začína najčastejšie nízkou dávkou statínu s potrebou častejšieho sledovania markerov svalového poškodenia (kreatínkináza – CK) [23].

Dyslipidémia pri anorexii

Mentálna anorexia (anorexia nervosa) je definovaná ako psychická porucha nejasnej etiológie charakterizovaná zníženým príjmom potravy, patologickým úsilím o schudnutie a ťažkou stratou hmotnosti. Okrem iných metabolických abnormalít sa pri nej často vyskytuje aj sekundárna dyslipidémia. Viac ako polovica pacientov s touto poruchou má hypercholesterolémiu. Patofyziologický mechanizmus jej vzniku zatiaľ nie je úplne objasnený. Ide pravdepodobne o zvýšenú produkciu najmä VLDL-cholesterolu v pečňových bunkách spojenú s mobilizáciou telesných lipidov a ich zníženým katabolizmom. Okrem toho sa u týchto pacientov popisuje deficit ω -6 polynenasýtených mastných kyselín s kompenzačným zvýšením koncentrácií neesenciálnych mastných kyselín a zníženou fluiditou plazmatických lipidov. Zloženie mastných kyselín v plazme a tukovom tkanive pacientov s mentálnou anorexiou môže byť použité ako marker príjmu lipidov v strave [25,26].

Dyslipidémia pri abúze alkoholu

Chronický nadmerný príjem alkoholu vedie k poruchám metabolizmu lipidov. Charakteristické je najmä zvýšenie koncentrácií VLDL-cholesterolu a triacylglycerolov. Mierna konzumácia alkoholu často vedie k zvýšeniu koncentrácií HDL, ťažký abúzus môže

koncentrácie HDL-cholesterolu znižovať. Koncentrácie LDL-cholesterolu sú zvyčajne v normálnom rozmedzí. Mechanizmus vzniku dyslipoproteinémie u pacientov s abúsom alkoholu je komplexný a súvisí so syntézou lipidov a ich klírensom v pečeni [27].

Pravidelný prívod malých množstiev alkoholu u zdravých ľudí vedie k aktivácii de novo lipogenézy v pečeni a tvorbe acetátu. Zvýšené koncentrácie acetátu v periférnej krvi vedú potom k inhibícií lipolýzy v periférnych tkanivách (až o 53 %) a k celkovému poklesu oxidácie lipidov až o 73 %. Pravidelný konzum väčších množstiev alkoholu však vedie nielen k aktivácii alkohol-dehydrogenázovej cesty odbúravania etylalkoholu, indukuje sa aj mikrozomálny oxidačný systém spojený s tvorbou kyslíkových radikálov. Okrem toho dochádza k chronickému poškodeniu pečene s prechodom od steatózy po cirhózu pečene a k vzniku tzv. alkoholovej choroby pečene [28,29].

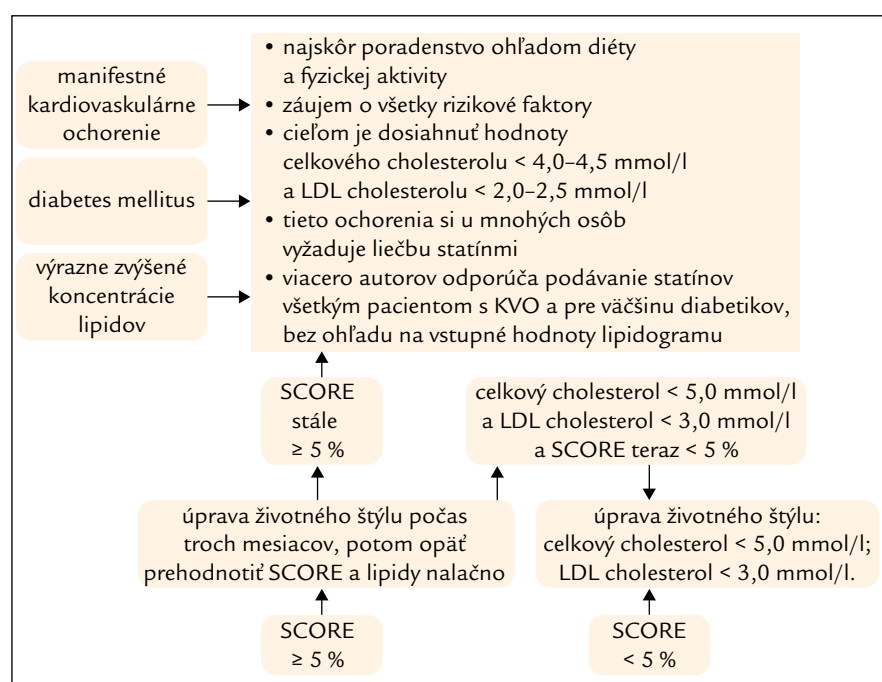
Patogenéza alkoholovej steatózy pečene a dyslipidémie pri abúze alkoholu teda zahŕňa najmä zníženie oxidácie mastných kyselín v mitochondriách a zvýšenú syntézu lipidov. Zvýšený pomer NADH/NAD⁺ (redoxný systém

nikotínamid-adenín-dinukleotidu) vedie k preferovaniu konverzie dihydroxyacetónfosfátu na glycerol-3-fosfát a glycerolipidy. Znížená oxidácia mastných kyselín v mitochondriách pečňových buniek (v dôsledku zníženia dostupnosti NAD⁺) znižuje aktivitu citrátového cyklu. Hepatálny typ proteínu viažuceho mastné kyseliny (FABP – fatty acid binding protein) je pri abúze alkoholu zvýšený, čo vedie k stimulácii enzýmov syntetizujúcich triacylglyceroly (napr. diacylglycerol-O-acyltransferáza). Zvýšená plazmatická aktivita diacylglycerol O-acyltransferázy je skorým príznakom nadmerného užívania alkoholu, kým zvýšené koncentrácie hepatálneho typu FABP s postupujúcim poškodením pečene postupne klesajú k norme [30].

V súvislosti s nadmerným užívaním alkoholu je potrebné myslieť aj na Zievov syndróm spojený s alkoholovou chorobou pečene, hemolýzou a ťažkou hypertriacylglycerolémiou.

Ďalšie sekundárne dyslipidémie

Okrem spomínaných najčastejšie sa vyskytujúcich sekundárnych dyslipidémií sa v klinickej praxi môžeme stretnúť s poliekovými dyslipidémiami,



Obr. 1. Algoritmus manažmentu pacientov s dyslipidémiou. Podľa [24].

dyslipidémiou pri plazmocytóme, poruchami metabolizmu lipidov v gravidite a pod [31].

Medzi najznámejšie poliekové dyslipidémie patria poruchy metabolizmu lipidov pri podávaní neselektívnych beta-blokátorov, tiazidových diuretík (vo vyšších dávkach), orálnych kontraceptív, glukokortikoidov a inhibítorov vírusových proteáz. Riziko vzniku poliekových dyslipidémií stúpa s dĺžkou užívania rizikového farmaka, preto sú viac ohrození pacienti vyžadujúci chronickú liečbu (liečba ischemickej choroby srdca, chronických zápalov, HIV infekcie a pod.). Boli však popísané aj prípady, kedy sa polieková dyslipidémia vyskytla už po niekoľkých dávkach alebo po niekoľkých dňoch podávania liečiva [32,33].

Aj keď sa údaje o výskyte dyslipidémie v priebehu tehotenstva značne líšia, väčšina žien má mierne zvýšené koncentrácie triacylglycerolov, a to najmä počas 3. trimestra. Okrem toho, koncentrácie LDL- a VLDL-cholesterolu stúpajú od 1. do 3. trimestra, kým koncentrácie HDL-cholesterolu stúpajú iba mierne a väčšinou iba v 1. polovici tehotenstva. Vyššie koncentrácie triacylglycerolov vznikajú najmä v dôsledku zvýšenej syntézy lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly (pravdepodobne spôsobené priamym účinkom estrogénu na hepatocyty) a zo zníženia klérens triacylglycerolov v dôsledku hormonálneho potlačenia aktivity lipoproteínovej lipázy v pečeni a v tukovom tkanive [34].

Záver

U pacientov s novodiagnostikovanou dyslipidémiou je vhodné vždy realizovať základný screening sekundárnych dyslipidémií. Títo pacienti by mali mať vyšetrené:

- koncentrácie lipidov (celkový cholesterol, LDL- a HDL-cholesterol, triacylglyceroly). V indikovaných prípadoch (vysoké kardiovaskulárne riziko a pod.) je vhodné stanoviť aj koncentráciu ApoB, ktorý je najlepším

indikátorom kardiovaskulárneho rizika [10],

- glykémii,
- „hepatálne enzýmy“ – AST, ALT, GGT, ALP,
- ureu a kreatinín,
- kreatínkinázu,
- screening tyreopatií (TSH).

V indikovaných prípadoch je potrebná aj širšia diferenciálna diagnostika. Keďže v populácii sú pomerne časté aj primárne dyslipidémie, stretávame sa s ich koincidenciou s niektorými ochoreniami, ktoré môžu viesť k sekundárnej dyslipidémii. Prejaví sa to najmä zhoršením primárnej poruchy metabolizmu lipidov [30].

V liečbe sekundárnych dyslipidémií dominuje snaha o sanáciu základného ochorenia, ktorá môže viesť až k úprave koncentrácií lipidov. Podľa európskych odporúčaní pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi je cieľom liečby dosiahnuť hodnoty celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l alebo až pod 4,5 mmol/l, ak je to možné. Cieľové hodnoty LDL-cholesterolu u týchto pacientov sú 2,5 mmol/l alebo až na hranici 2,0 mmol/l, ak je to možné ľahko dosiahnuť. U ostatných pacientov sa indikácia liečby riadi najmä podľa odhadu ich kardiovaskulárneho rizika pomocou systému SCORE (obr. 1) [10,24,35].

Literatúra

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
2. Anitschkow N, Chalataw S. Über experimentelle cholesterinase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zbl Allg Pathol Anat* 1913; 24: 1.
3. The DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1986; 35: 530–545.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
5. Vráblik M, Česka R. Sekundární dyslipoproteinemie. *Via pract* 2004; 1: 14–17.

6. Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose tolerance and vascular disease: the Framingham Study. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 1–11.

7. Fábryová L. Diabetická dyslipidémia – dôležitá súčasť komplexnej starostlivosti o diabetikov 2. typu. *Via pract* 2005; 2: 6–10.

8. Štulc T, Česka R. Liečba dyslipidémie u metabolického syndromu. *Vnitř Lék* 2009; 55: 626–630.

9. Tkáč I, Fábryová L, Klimeš I et al. Manažment dyslipidémií u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Interná Med* 2004; 4: 311–317.

10. Vaverková H, Soška V, Rosolová H et al. Czech Atherosclerosis Society. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53: 181–197.

11. Bláha V, Mistřík E. Hypolipidémia a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 357–362.

12. Česka R, Tesař V. Diabetes, dyslipidémie a onemocnění ledvin. *Vnitř Lék* 2008; 54: 511–517.

13. Tkáč I. Stratégia prevencie rozvoja aterosklerózy pri diabete 2. typu. *Kardiológia pre prax* 2004; 3: 160–165.

14. Palmajová R. Význam kombinovanej hypolipidemickej liečby pre pacientov s metabolickým syndrómom. *Interní medicína pro praxi* 2009; 11: 298–300.

15. Babčák M, Merčáková M, Kmec J et al. Diabetes mellitus 2. typ a arteriální hypertenzia – najnovšie poznatky. *Diabetes a obezita* 2004; 4: 15–41.

16. Chawla V, Greene T, Beck GJ et al. Hyperlipidemia and Long-Term Outcomes in Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1582–1587.

17. Chan CM. Hyperlipidaemia in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 31–35.

18. Chamney M, Pugh-Clarke K, Kafkia T. Management of co-morbid diseases in a patient with established renal failure. *J Ren Care* 2009; 35: 151–158.

19. Wanner C, Krane V, Metzger T et al. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol* 2001; 14 Suppl 4: S76–S80.

20. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 2007; 194: 293–299.

21. Studeník P. Poruchy metabolismu lipidů u jaterních onemocnění. *Vnitř Lék* 2000; 46: 547–548.

22. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287–293.

23. Jiskra J. Změny svalové tkáně u hypothyreózy. *Vnitř Lék* 2001; 47: 609–612.

24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.

25. Weinbrenner T, Züger M, Jakoby GE et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa: a case – control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolaemia. *Br J Nutr* 2004; 91: 959–969.
26. Žák A, Vecka M, Tvřizská E et al. Composition of Plasma Fatty Acids and Non- Cholesterol Sterols in Anorexia Nervosa. *Physiol Res* 2005; 54: 443–451.
27. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Savolainen MJ. Effect of alcohol on lipids and lipoproteins in relation to atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002; 39: 225–283.
28. Pravdová E, Fisková M. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocr Regul* 2006; 40: 91–104.

29. Oneta CM. Pathogenese und Management der alkoholischen Lebererkrankung: Teil 2: Diagnostik und Behandlung. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 131–137.
30. Feinman L, Lieber CS. Ethanol and lipid metabolism. Editorial. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 791–792.
31. Soška V. Sekundární dyslipidémie a jejich léčba. *Vnitř Lék* 2007; 53: 396–401.
32. Imataka K. Alcohol or drug induced hyperlipidemia. *Nippon Rinsho* 1990; 48: 2599–2604.
33. Soška V, Fiala J, Nebeská K et al. Sekundární dyslipidémie navozená současnými perorálními kontraceptivy. *Vnitř Lék* 2009; 55: 929–933.

34. Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT et al. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 2006; 70: 768–772.
35. Fábryová L. Algoritmus diagnostiky a léčby dyslipoproteinémií. *Interná medicína* 2010; 10: 3–14.

doc. MUDr. Viola Vargová, PhD.

www.fnlp.sk

e-mail: viola_mechirova@yahoo.com

Doručeno do redakce: 24. 9. 2009

Přijato po recenzi: 2. 12. 2011

František Kupka: Pohyb / cena: 43 892 987 Kč / Sotheby's 13. 6. 2011



Ročenka ART+ shrnuje vývoj na trhu s uměním doma i v zahraničí za uplynulý rok. Její součástí budou případové studie o cenách děl Emila Filly či Zdeňka Sýkory, rozhovor se sběratelem Janem Vykoukalem o jeho sbírce Skupiny 42 a řada dalších článků a studií o nejdůležitějších událostech na trhu s uměním v roce 2011.

**V PRODEJI
OD 15. ÚNORA 2012***

Více informací na www.artcasopis.cz
nebo na www.artplus.cz

* K dostání v prodejnách Relay a InMedio.
Vydává Ambit Media, a. s.