

3. lipidová škola v Dubrovniku: Příčiny sekundární dyslipidemie pod lupou

Na příčiny sekundárních dyslipidemií, kterých je celá řada, je potřeba vždy pamatovat, aby bylo možné léčit onemocnění kauzálně.

Ve dnech 11.-14. října letošního roku jsem měla díky podpoře České společnosti pro aterosklerózu možnost zúčastnit se 3. lipidové školy v Dubrovniku, která se konala pod záštitou European Atherosclerosis Society a Chorvatské společnosti pro aterosklerózu. Program se věnoval široké problematice dyslipidemií od etiopatogeneze aterosklerózy, vztahu dyslipidemie k jednotlivým civilizačním onemocněním, přes familiární hypercholesterolemii až po možnosti terapie dyslipidemie dietou, statiny nebo inhibitory PCSK9.

Pozor na hypotyreózu...

V přednášce o sekundárních dyslipidemiích endokrinoložka dr. Sandi Tešanovic z Dubrovniku prezentovala kazuistiku 39leté pacientky, která byla odeslána s dosud nevýznamnou osobní anamnézou k došetření hypercholesterolemie. Fyzikální nález byl bez pozoruhodností. Pacientka si stěžovala na nepravidelný menstruační cyklus v posledním půl roce, únavu a ztrátu schopnosti koncentrace. Laboratorními odběry byla kromě hypercholesterolemie (celkový cholesterol 7,6 mmol/l, LDL cholesterol 4,1 mmol/l, triglyceridy 1,7 mmol/l) nově zjištěna také autoimunitní hypotyreóza (TSH 8,7 mIU/l) s pozitivitou protilátek proti tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze. Po nasazení substituce levothyroxinem v dávce 50 ug/d došlo k normalizaci lipidogramu. Kazuistika podtrhuje důležitost vyloučení hypotyreózy jako možné příčiny sekundární dyslipidemie před zahájením samotné terapie hypercholesterolemie.

Sekundární dyslipidemie jsou častější u dospělých než u dětí. Zahrnují kvantitativní a kvalitativní změny v lipidovém metabolismu, které jsou zapříčiněny jiným onemocněním. Vzhledem k jejich relativně četnému výskytu je nutné je vždy před zahájením léčby dyslipidemie vyloučit, protože samotná léčba příčiny dyslipidemie může normalizovat lipidogram. Mezi sekundární příčiny dyslipidemie řadíme endokrinní onemocnění, onemocnění ledvin, jater, hyperurikemii, onemocnění spojená s vysokou koncentrací IgG, poruchy výživy, užívání některých léků nebo pití alkoholu. Co se týče endokrinních onemocnění, může sekundární dyslipidemii zapříčinit například diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy a hypofýzy, obezita či těhotenství. Při diabetu mellitu 2. typu bývá středně zvýšena hodnota triglyceridů (TAG), která je dána sníženou aktivitou lipoproteinové lipázy v důsledku inzulinové rezistence. Pacienti s diabetem mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění i při poměrně mírném zvýšení TAG a snížení koncentrací HDL cholesterolu, protože se u nich vyskytují malé denzní LDL molekuly. Nízké koncentrace HDL cholesterolu (pod 1 mmol/l) jsou u diabetiků nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění a platí, že ani při těsné kompenzaci diabetu 2. typu nedochází zcela k úpravě dyslipidemie. Naproti tomu u diabetu mellitu 1. typu bývají TAG při dobré kompenzaci dia-

betu (pomocí inzulinoaterapie) v normě. Pokud dojde k rozvoji hypertriglyceridemie, svědčí to o špatné kompenzaci diabetu.

Hypotyreóza je jednou z nejčastějších příčin sekundárních dyslipidemií a změny v lipidogramu jsou typicky proaterogenní. Tyroxin zvyšuje biosyntézu LDL receptorů v játrech. Při hypotyreóze pak dochází především k akumulaci LDL částic v plazmě z důvodu jejich nižšího vychytávání LDL receptory a také díky snížené degradaci LDL cholesterolu, přičemž hodnoty celkového cholesterolu i LDL cholesterolu korelují s hodnotou TSH. Hypotyreóza zvyšuje také oxidaci plazmatického cholesterolu, dochází ke snížení afinity LDL cholesterolu k receptorům, snížení exkrece cholesterolu do žluči a snížení aktivity lipoproteinové lipázy, což vede k prodloužení poločasu cirkulace cholesterolu v plazmě. HDL částice zůstávají normální či lehce zvýšené z důvodu snížené aktivity cholesterol-ester transfer proteinu a jaterní lipázy, zatímco hladina TAG postprandiálně i nalačno je zvýšena. Při hypertyreóze je metabolismus stimulován díky zvýšené hodnotě thyroidálních hormonů. LDL i HDL cholesterol bývá snížen, zatímco TAG stoupají. U obézních pacientů nacházíme typicky zvýšené TAG i apolipoprotein B, zvýšení koncentrací volných mastných kyselin a pokles HDL cholesterolu. Tyto změny jsou charakteristické pro dyslipidemii při metabolickém syndromu.

...a chronická onemocnění ledvin a jater

Z chronických onemocnění ledvin bývá dyslipidemie typicky přítomna při nefrotickém syndromu. U těchto pacientů dochází při normální clearance kreatininu ke zvýšení koncentrací LDL cholesterolu v důsledku zvýšené tvorby VLDL částic a také přímo zvýšené produkce LDL-cholesterolu játry. To je dáno tím, že snížený onkotický tlak stimuluje transkripci genů pro apolipoprotein B. Proto závažnost hyperlipidemie inverzně koreluje s poklesem onkotického tlaku a tedy sérového albuminu. TAG nebývají většinou zvýšeny a HDL cholesterol může být v normě anebo snížený. Pokud dojde k vyléčení nefrotického syndromu, upraví se také dyslipidemie. U chronické renální insuficience (CKD) jsou obvyklé poruchy lipidového metabolismu ve všech stádiích a lipidový profil je závislý na úrovni glomerulární filtrace a závažnosti proteinurie. U CKD nacházíme zvýšenou hepatální produkci VLDL a LDL cholesterolu, snížení HDL cholesterolu a elevaci TAG. Na zvýšení TAG se kromě zvýšené produkce VLDL částic podílí také snížený katabolismus – snížená aktivita lipoproteinové lipázy, jaterní lipázy, zvýšená aktivita hepatální acyl-CoA cholesterol acyltransferázy a snížená produkce VLDL receptorů. Koncentrace TAG začíná stoupat již v časných stádiích CKD, je nejvyšší u nefrotického syndromu a také u pacientů na peritoneální dialýze. Při peritoneální dialýze dochází k absorpci glukózy z dialyzačního roztoku peritoneem, což vede k vzestupu TAG a apolipoproteinu B, a proto je LDL cholesterol také zvýšen. Snížení HDL cholesterolu u CKD je dáno sníženou produkcí Apo-AI a Apo-AII, sníženou produkcí a aktivitou lecitin-cholesterol acyltransferázy a zvýšenou aktivitou cholesteryl-ester transfer proteinu.

Z onemocnění jater vedoucích k sekundární dyslipidemii byly jmenovány cholestáza, hepatocelulární poškození a cholelitiáza. Eliminace cholesterolu z organismu spočívá jednak v jeho sekreci do žluči, jednak v jeho přeměně na žlučové kyseliny (a jejich sekrece do žluče). Při obstrukci žlučových cest se cholesterol hromadí v játrech a následně se zvyšuje jeho koncentrace v krvi – typickým nálezem je zvýšení koncentrace LDL a často také HDL cholesterolu. V séru pacientů s cholestázou se kumulují defektní lipoproteiny, elektroforeticky zařazované do beta-fракce, tzv. atypické lipoproteiny X a Y. Lipoprotein X obsahuje kromě cholesterolu také fosfolipidy a albumin. U chronických jaterních onemocnění nemusí být přítomna sekundární dyslipidemie, často lze ale nalézt mírnou hypertriglyceridemii na podkladě produkce defektních částic apolipoproteinů, a tím defektního VLDL, LDL a HDL-cholesterolu a snížení aktivity některých klíčových enzymů (lecitin-cholesterol-ester transferáza a hepatální lipáza). U jaterní cirhózy naopak koncentrace krevních lipidů často klesá. Nealkoholická steatóza jater bývá sdružena se zvýšenou hladinou TAG. Často má ale steatóza i dyslipidemie společnou příčinu – alkohol. Vždy je proto nutné se nejprve pokusit o vyloučení steatózy alkoholické etiologie, protože alkohol vede současně i k sekundární dyslipidemii.

Slazené nápoje a hyperurikemie, hyperurikemie a dyslipidemie

Za pozornost stojí také souvislost mezi dyslipidemií a hyperurikemií. Kyselina močová je konečným produktem metabolismu purinů a v organismu vzniká při degradaci endogenních purinových bází a z purinů přijatých v potravě. Přestože se množství purinů v moderní západní stravě snížilo díky omezení konzumace masa, nové nebezpečí představuje vysoká spotřeba fruktózy, zejména ve slazených nápojích a dalších potravinách uměle doslazovaných sirupem s vysokým obsahem fruktózy. Fruktóza stimuluje syntézu kyseliny močové z aminokyselin a je jediným sacharidem, při jehož metabolismu kyselina močová vzniká a který výrazně zvyšuje její koncentraci v séru. U myši s knockoutovaným genem pro urátový enterocytární transportér Glut9 (a tedy s navozenou hyperurikemií) došlo k časnému rozvoji složek metabolického syndromu (zvýšení množství tělesného tuku, vzestup sérových TAG, rozvoj hypertenze). Existuje korelace mezi sérovou koncentrací kyseliny močové a parametry metabolického syndromu, přičemž lipidové parametry korelují s urikemií lépe než parametry inzulínové rezistence.

Další příčiny sekundární dyslipidemie

Mezi poruchy výživy spojené s dyslipidemií patří obezita, anorexia nervosa a alkoholismus. Při pití alkoholu dochází ke zvýšení syntézy TAG játry a tím pádem je zvýšena produkce VLDL částic. Je potřeba také pamatovat na propojení mezi konzumací alkoholu a akutní pankreatitidou. Chronická konzumace alkoholu vede k snížení LDL a zvýšení HDL cholesterolu. Mezi medikací, která může vést k rozvoji sekundární dyslipidemie, patří beta-blokátory, thiazidová diuretika, léky indukující jaterní mikrozomální enzymy, antiretrovirová terapie, glukokortikoidy, progesteron a estrogeny.

Na všechny výše jmenované příčiny sekundárních dyslipidemií je potřeba vždy pamatovat při vyšetření pacienta odeslaného na specializované pracoviště pro poruchu lipidového metabolismu, abychom léčili samotnou příčinu jeho nemoci a nikoli jen její následky.

MUDr. Lúbica Cibičková, Ph.D., 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc