

Sekundární dyslipidemie – přehled pro praktické lékaře

MUDr. Martin Šatný, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Sekundární dyslipidemie vznikají v příčinné souvislosti s jiným onemocněním či působením faktorů vnějšího prostředí. Dle současných poznatků je evidentní, že i u tohoto typu dyslipidemie hraje důležitou roli genetické pozadí daného jedince, což dokládá například individuální vnímavost jedince k exogenní vlivům či životnímu stylu. K sekundárním dyslipidemiím typicky řadíme dyslipidemie provázející nejednotnější endokrinopatie (nejčastěji hypotyreózu), diabetes mellitus, nefropatie, hepatopatie, autoimunitní onemocnění či abúzus alkoholu. Samostatnou skupinu pak tvoří, často málo diskutované, polékové dyslipidemie, např. vyvolané léčbou diuretiky, neselektivními betablokátory či imunosupresivy. Fyziologicky narůstají hodnoty krevních lipidů a lipoproteinových částic během těhotenství. V případě záchytu jakékoliv dyslipidemie musíme vždy v úvodu vyloučit její možnou sekundární etiologii, která by vyžadovala kauzální léčbu. Hypolipidemická léčba je pak indikována při přetrvávající dyslipidemii (i po zaléčení vyvolávající příčiny) u pacientů s vysokým či velmi vysokým rizikem fatální kardiovaskulární příhody. Volba hypolipidemické terapie pak závisí na charakteru dyslipidemie, potažmo její etiologii.

Klíčová slova: sekundární dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, kauzální léčba, hypolipidemika.

Secondary dyslipidaemia – overview for general practitioners

Secondary dyslipidaemia is caused by a causal relationship to other disease or environmental factors. According to current knowledges, it is evident that the genetic background of the individual also plays an important role in this type of dyslipidaemia; this theory supports f.e. the individual's sensitivity to exogenous influences or lifestyle. Typically, secondary dyslipidaemias are associated with different endocrinopathies (especially hypothyroidism), diabetes, nephropathies, hepatopathies, autoimmune diseases or alcohol abuse. A separate group consists of, not enough discussed, dyslipidaemias following drug administration, eg. diuretics, non-selective beta-blockers or immunosuppressants. Physiologically, blood lipid values increase during pregnancy. In the case of finding of any dyslipidaemia, we must always exclude its possible secondary causes, which could lead to causal treatment. Lipid-lowering therapy is indicated by persistent dyslipidaemia (after adequate causal treatment) in patients at high or very high cardiovascular risk. The choice of lipid-lowering therapy depends on the type of dyslipidaemia, or its etiology.

Key words: secondary dyslipidaemia, cardiovascular risk, causal treatment, lipid-lowering therapy.

DEFINICE SEKUNDÁRNÍ DYSLIPIDEMIE

- vzniká spolupůsobením genetického pozadí, komorbidit a životního stylu; výsledkem je individuální hladina krevních lipidů a lipoproteinových částic
- při nově zjištěné dyslipidemii (DLP) je vždy nutno v úvodu vyloučit její možnou sekundární etiologii
- až 28 % pacientů referovaných do lipidové poradny má sekundární DLP

MOŽNÉ VYVOLÁVAJÍCÍ PŘÍČINY SEKUNDÁRNÍCH DYSLIPIDEMIÍ

Hypotyreóza

- přes 90 % pacientů s hypotyreózou má DLP; ale jen cca 4 % pacientů s DLP mají hypotyreózu
- **lipidogram:** ↑ celkový cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), triglyceridy (TG), lipoprotein (a) (Lp (a))
- **diagnostika:** nutno vyšetřovat TSH v rámci vstupních odběrů
- **léčba:** kauzální – levotyroxinem; při přetrvávající DLP i přes adekvátní substituci zahájení hypolipidemické léčby po stanovení kardiovaskulárního (KV) rizika

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Šatný, martin.satny@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN
v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(5): 332–335

Článek přijat redakcí: 25. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2019

Článek přijat po aktualizaci: 3. 11. 2019

Diabetes mellitus

- jeho prevalence narůstá (zejména diabetes mellitus (DM) 2. typu); až desetina populace ČR
- až 65 % diabetiků umírá na KV komplikace
- DLP se objevuje zejména při dekompenzaci DM
- **lipidogram:** typická kolísající hladina TG, hladiny TC a LDL-C se mění výrazně pomaleji, ↓ HDL-C – hovoříme o tzv. **aterogenní DLP**
- **diagnostika:** posouzení kompenzace DM, vyšetření lipidogramu včetně apolipoproteinu B (apoB) – má dobrou výpovědní hodnotu o všech aterogenních částicích v situacích, kdy nelze stanovit LDL-C (tj. při hodnotách TG nad 4,5 mmol/l)
- **léčba:** režimová opatření a snaha o dobrou kompenzaci DM; dle aktuálních guidelines by většina diabetiků (viz níže) měla být léčena hypolipidemiky k cílových hodnotám LDL-C dle kategorie KV rizika

Viscerální obezita

- DLP až u 60–70 % obézních, častá koincidence s metabolickým syndromem
- **lipidogram:** ↑ TG, VLDL-částic, apoB, non-HDL-C; ↓ HDL-C; LDL-C často v normě, ale vyšší počet malých denzních částic
- **diagnostika:** vyšetření lipidogramu, pátrání po DM
- **léčba:** režimová opatření, ev. hypolipidemická léčba, intervence DM, bariatrická operace

Abúzus alkoholu

- jedna z nejčastějších sekundárních DLP – typicky smíšená DLP
- u pacientů s TG > 10 mmol/l riziko vzniku akutní pankreatitidy
- **lipidogram:** ↑ TG (velké interindividuální rozdíly – mírná izolovaná hypertriglyceridemie (hyperTG), mírná smíšená DLP až těžká hyperTG (TG až 100 mmol/l)); často nelze dopočítat LDL-C
- **diagnostika:** vyšetření krevního obrazu, cíleně GGT a ALP (typicky vysoké GGT při normálním ALP), ev. karbohydrát-deficientního transferinu k objektivizaci abúzu
- **léčba:** trvalá abstinence (poučení pacienta o riziku pankreatitidy) a další režimová opatření; při hyperTG > 10 mmol/l zajištění pacienta fenofibrátem

Nefrotický syndrom

- až 80 % nemocných má LDL-C nad 3,4 mmol/l
- **lipidogram:** ↑ TC, LDL-C, TG, Lp (a); HDL-C většinou v normě
- **diagnostika:** vyšetření bílkoviny v moči v rámci vstupních odběrů
- **léčba:** kauzální; při přetrvávající DLP i přes adekvátní léčbu po zhodnocení KV rizika zahájení hypolipidemické terapie

Chronické onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease)

- velmi početná skupina pacientů; multifaktoriální etiologie (DM, arteriální hypertenze, ...)
- **lipidogram:** ↑ TC, LDL-C, TG, Lp (a); ↓ HDL-C
- **diagnostika:** pravidelné stanovení renálních funkcí včetně odhadu glomerulární filtrace (GF) z hladiny kreatininu, vyšetření moči CH+S
- **léčba:** kauzální; všichni pacienti s CKD spadají do kategorie vysokého či velmi vysokého KV rizika – hypolipidemická terapie indikována vždy – CAVE redukce dávek hypolipidemik (např. rosuvastatinu či fenofibrátu), ideální hypolipidemikum – atorvastatin

Alkoholová/nealkoholová jaterní léze

- relativně častý nález, vždy vyloučit možný abúzus alkoholu
- nealkoholové léze často u pacientů s metabolickým syndromem
- **lipidogram:** ↑ TC, LDL-C, TG; ↓ HDL-C
- **diagnostika:** laboratorní posouzení abúzu alkoholu, jaterní testy, vyloučení autoimunitních či infekčních hepatitid
- **léčba:** kauzální; trvalá abstinence a další režimová opatření; hypolipidemika indikována po stanovení KV rizika – CAVE nutná pravidelná kontrola jaterních testů

Cholestatická onemocnění

- např. pacienti s primární sklerotizující cholangitidou či primární biliární cirhózou
- **lipidogram:** ↑ TC, LDL-C – jedná se však o interferenci patologického lipoproteinu X (ten vzniká efluxem žluči do krve) při stanovení cholesterolu
- **diagnostika:** vyšetření jaterních testů, panelu autoimunit, s výhodou stanovení apoB (viz výše)
- **léčba:** kauzální; hypolipidemická léčba často limitována základním onemocněním – lze využít sekvestranty žlučových kyselin (cholestyramin), ev. malé dávky dalších hypolipidemik za pravidelné monitorace jaterních testů (např. atorvastatin)

Polékové DLP

- řada běžně užívaných léků může způsobovat alteraci metabolismu lipidů, není však jasné, do jaké míry se tato změna promítá do celkového KV rizika
- DLP je často jen přechodná

- př.: hormonální antikoncepce (zejména starší preparáty), hormonální substituční léčba, tamoxifen, anabolika, kortikoidy, růstový hormon, imunosupresiva, retinoidy (často užívané v dermatologii), diuretika (hydrochlorothiazid 25 mg/den, indapamid 2,5 mg/den, chlortalidon), neselektivní betablokátory (u běžně užívaných kardioselektivních betablokátorů je efekt na lipidogram minimální nebo žádný), amiodaron, antipsychotika, antiepileptika, danazol, ...
- **léčba:** nutná pravidelná revize užívané medikace a její korelace s aktuálními, ale i historickými hodnotami lipidů; pečlivé posouzení KV rizika a indikace hypolipidemické terapie

DLP v těhotenství

- díky hormonálním změnám dochází k nárůstu TC i TG, po porodu se vrací hladiny krevních lipidů k normálním hodnotám
- tato DLP nemá vliv na zdravotní stav těhotné; vyšetřování lipidogramu se tedy během těhotenství rutinně nedoporučuje

JAKÝ JE VHODNÝ DIFERENCIÁLNĚ DIAGNOSTICKÝ PŘÍSTUP K VYLOUČENÍ SEKUNDÁRNÍ ETIOLOGIE DLP?

- základem je důkladná anamnéza, klinické vyšetření (pátráme po kožních projevech DLP – xantomy, xantelasmata, ev. po arcus corneae lipoides)
- laboratorní odběry (nalačno, CAVE – vyšetřovat ideálně v období bez interkurentního onemocnění a při dobré kompenzaci dalších komorbidit, zejména DM):
 - krevní obraz + diferenciál
 - iontogram (Na, K, Cl), renální funkce včetně odhadu GF z hladiny kreatininu, glykemie, glykovaný hemoglobin, jaterní testy (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin), TSH, celková bílkovina, albumin
 - vyšetření moči – proteinurie, chemicky, sediment
 - posouzení abúzu alkoholu: karbohydrát-deficientní transferin, izolovaně zvýšené GGT při normálním ALP

JAK POSODIT KV RIZIKO?

- aktivně pátrat po všech rizikových faktorech (RF) aterosklerózy (zejména DLP, arteriální hypertenze, DM, kouření)
- u jinak zdravých jedinců (u mužů > 40 let; u žen > 50 let či těch postmenopauzálních) využít ke stanovení KV rizika tabulek SCORE x kategorie KV rizika dle přítomných komorbidit

KATEGORIE KV RIZIKA – CÍLOVÉ HODNOTY LDL-C

- **extrémní KV riziko** – LDL-C < 1,0 mmol/l
 - recidiva KV příhody do 2 let
- **velmi vysoké KV riziko** – LDL-C < 1,4 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou
 - dokumentovaná KV příhoda (klinicky či pomocí zobrazovacích metod) – akutní koronární syndrom (infarkt myokardu či nestabilní angina pectoris), stabilní angina pectoris, koronární revaskularizace, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka
 - ischemická choroba dolních končetin
 - signifikantní pláty zjištěné při USG vyšetření či CT koronarografii
 - DM s orgánovým poškozením, např. proteinurie, neuropatie či retinopatie
 - DM s 3 či více RF kardiovaskulárních onemocnění (KVO)
 - DM 1. typu v délce trvání více než 20 let
 - CKD s GF < 0,5 ml/s/1,73m²
 - SCORE > 10 %
 - familiární hypercholesterolemie (FH) s přítomným KVO či dalšími RF KVO
- **vysoké KV riziko** – LDL-C < 1,8 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou
 - markantně zvýšený jeden RF – TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l, nebo krevní tlak ≥ 180/110 mmHg
 - DM bez orgánového poškození
 - DM v délce trvání 10 a více let nebo s dalšími RF
 - CKD s GF 0,5–0,99 ml/s/1,73m²
 - SCORE ≥ 5 % a < 10 %
 - FH bez RF KVO
- **střední KV riziko** – LDL-C < 2,6 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou
 - DM 1. typu < 35 let
 - DM 2. typu < 50 let s délkou trvání DM do 10 let, bez dalších RF KVO
 - SCORE ≥ 1 % a < 5 %
- **nízké KV riziko** – LDL-C < 3,0 mmol/l
 - SCORE < 1 %

ZÁVĚR

Sekundární DLP mohou být relativně častým nálezem při běžných ambulantních vyšetřeních, proto je nutné na ně pomyslet, respektive po nich aktivně pátrat. Pokud je vyloučena sekundární etiologie DLP či DLP přetrvává i přes adekvátní léčbu vyvolávajícího onemocnění, posuzujeme KV riziko a zvažujeme indikaci hypolipidemické terapie.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

LITERATURA

1. Soška V. Familiární hypercholesterolemie: Dovedeme ji správně diagnostikovat? *Vnitř Lék* 2000; 46: 19–23.
2. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2012; 110: 823.
3. Vrablík M, Češka R. Sekundární dyslipoproteinémie. In: *Interní medicína pro praxi* [online]. 2003, 6: 6 [cit. 2019-06-25]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/06/04.pdf>
4. Zdravotnická ročenka České republiky 2015. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2016. ISSN 1210-9991.
5. Soška V. Sekundární dyslipidemie a jejich léčba. *Vnitř Lék* 2007; 53(4): 396–400.
6. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in Type 2 Diabetes: Prevalence, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2013; 73(4): 327–339.
7. Feingold KR, Grunfeld C. Obesity and Dyslipidemia. [Updated 2015 Jun 12]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [On-line]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/>
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* [online]. 2019 [cit. 2019-09-01]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>.
9. Hannuksela ML, Liisanantti MK, Savolainen MJ. Effect of alcohol on lipids and lipoproteins in relation to atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002; 39(3): 225–283.
10. Rosenson RS. Secondary causes of dyslipidemia. In: Freeman MS, Bernard JG, Libman H, Saperia GM. *UptoDate*. 2017. [online]. Dostupné z: https://www.uptodate.com/contents/secondary-causes-of-dyslipidemia?source=search_result&search=secondary%20causes%20of%20dyslipidemia&selectedTitle=1~150
11. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 1045.
12. Radhakrishnan J. Lipid abnormalities in nephrotic syndrome. In: Glasscock JG, Rovin BH, Lam AQ. *UptoDate*. 2015. [online]. Dostupné z: [http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-nephrotic-syndrome?source=search_](http://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-nephrotic-syndrome?source=search_result&search=lipid+abnormalities+in+nephrotic+syndrome&selectedTitle=1~150)
13. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017; 10: 35–45.
14. Studeník P. Poruchy metabolismu lipidů u jaterních onemocnění. *Vnitř Lék* 2000; 46(9): 547–548.
15. Nemes K, Åberg F, Gylling H, et al. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. *World Journal of Hepatology* 2016; 8(22): 924–932.
16. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. [online]. [2015-07-27]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/>
17. Deedwania P. Hypertension, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Patients With Diabetes Mellitus or the Cardiometabolic Syndrome: Benefits of Vasodilating β -Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011; 13(1): 52–59.