

**saa** Slovenská Asociácia Aterosklerózy

## AtheroEDUC 2009 – projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

**Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:**

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

## Klasifikácia dyslipoproteinémií: 2. časť – sekundárne dyslipoproteinémie

**MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.**

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy a Špecializovaná lipidologická ambulancia, Metabol KLINIK s. r. o., Bratislava

Sekundárne dyslipoproteinémie (DLP) sú dôsledkom iného základného ochorenia, niektorých liekov, hormónov alebo špecifických vplyvov vonkajšieho prostredia ovplyvňujúcich metabolizmus lipidov a lipoproteínov po kvantitatívnej i kvalitatívnej stránke. Medzi hlavné príčiny sekundárnych DLP patria endokrinné a metabolické ochorenia, chronické ochorenia obličiek, ochorenia pečene, nutričné a toxonutričné vplyvy, liekmi a hormónmi indukované DLP, hyperurikémia, akútne a chronické infekčné ochorenia, vzácne ochorenia, ako aj rôzne vonkajšie faktory.

**Kľúčové slová:** sekundárne dyslipoproteinémie, diabetes mellitus, hypotyreóza, chronické obličkové ochorenie, ochorenia pečene, alkohol, lieky.

### Classification of dyslipoproteinaemias: Part II – Secondary dyslipoproteinaemias

Secondary dyslipoproteinaemias may develop as a result of other diseases, some medications, hormones or specific exogenous influences, which affect metabolism of lipids and lipoproteins. Most common diseases associated with secondary dyslipoproteinaemias are endocrine and metabolic diseases, chronic renal disease, hepatic disease, nutritional and toxonutritional influences, secondary DLP induced by drugs and hormones, hyperuricemia, acute and chronic infectious diseases, rare diseases and various exogenous factors.

**Key words:** secondary dyslipoproteinaemias, diabetes mellitus, hypothyreosis, chronic renal disease, hepatic disease, alcohol, drugs.

Via pract., 2009, 6 (6): 250–255

### Úvod

**Sekundárne dyslipoproteinémie (DLP)** sú **dôsledkom iného základného ochorenia**, niektorých **liekov, hormónov** alebo špecifických **vplyvov vonkajšieho prostredia**, ktoré ovplyvňujú metabolizmus lipidov a lipoproteínov po kvantitatívnej i kvalitatívnej stránke. Porucha lipoproteínového metabolizmu môže spätne zhoršovať progresiu základného ochorenia. Sekundárne DLP však napokon vedú k rovnakým komplikáciám ako primárne DLP – akcelerácii aterosklerózy a akútnej pankreatitíde. Sekundárnu príčinu DLP musíme vylúčiť pred stanovením ďalšieho terapeutického postupu (väčšinou stanovenie lipidového spektra nám neurčí, či ide o primárnu alebo sekundárnu DLP,

preto je nutné podrobné laboratórne i klinické vyšetrenie). Ochorenie vyvolávajúce sekundárnu DLP sme schopní kauzálne liečiť, a tak dosiahnuť aj odstránenie sekundárnej DLP. Treba však pamätať na to, že môže ísť o súčasný výskyt základného ochorenia a primárnej DLP, ako aj na to, že prítomnosť základného ochorenia môže manifestovať primárnu DLP (napr. hypotyreóza manifestujúca familiárnu dysbetalipoproteinémiu u homozygota apo E<sub>2</sub>/E<sub>2</sub>).

### Príčiny sekundárnych DLP

Medzi hlavné príčiny sekundárnych DLP patria endokrinné a metabolické ochorenia, chronické ochorenia obličiek, ochorenia pečene, nutričné a toxonutričné vplyvy, liekmi

a hormónmi indukované DLP, hyperurikémia, akútne a chronické infekčné ochorenia, vzácne ochorenia, vonkajšími faktormi indukované DLP (tabuľka 1) (1, 2, 3, 4).

Charakteristiku sekundárnych DLP pri rôznych ochoreniach alebo stavoch dokumentuje tabuľka 2.

Vplyv vybraných liekov na lipidové spektrum je prehľadne spracovaný v tabuľke 3.

### Endokrinné a metabolické ochorenia

#### Diabetes mellitus

Poruchy metabolizmu plazmatických lipidov a lipoproteínov pri **diabetes mellitus (DM) 1.**

**Tabuľka 1.** Prehľad sekundárnych dyslipoproteinémií (modifikované podľa 17).

<b>Endokrinné a metabolické ochorenia</b> • DM 1. a 2. typu • ochorenia štítnej žľazy • ochorenia nadobličiek • ochorenia hypofýzy	<b>Pohlavné hormóny</b> • gravidita • postmenopauzálna DLP • hormonálna antikoncepcia • androgény a anabolické steroidy
<b>Ochorenia obličiek</b> • chronická renálna insuficiencia • nefrotický syndróm • stav po transplantácii obličky	<b>Hyperurikémia</b>
<b>Nutričné a toxonutričné vplyvy</b> • obezita • mentálna anorexia • bulímia • alkohol	<b>Infekčné ochorenia</b> • akútne • chronické
<b>Ochorenia pečene</b> • cholestáza • hepatocelulárne ochorenia pečene (okrem alkoholu)	<b>DLP pri vzácnych a nádorových ochoreniach</b> • glykogenóza 1. typu (Gierke) • akútna intermitentná porfýria • systémový lupus erythematosus • lipodystrofie • monoklonálne gamapatie (plazmocytóm, Waldenstromova makroglobulinémia) • lymfómy, lymfatické leukémie
<b>Lieky</b>	<b>DLP indukované vonkajšími faktormi</b> • fajčenie • fyzická inaktivita

**Tabuľka 2.** Charakteristika sekundárnych DLP pri ochoreniach alebo stavoch (modifikované podľa 17).

DLP	LDL-C	TAG	HDL-C
DM 1. typu	– alebo ↓	↑	– alebo ↑
DM 2. typu	↑	↑↑	↓
Hypotyreóza	↑↑	↑	↑
Gravidita	↑	↑	↑
Obezita	– alebo ↑	↑	↓
Alkohol	– alebo ↑	↑	↑
Nefrotický syndróm	↑↑	↑	– alebo ↓
Chronická renálna insuficiencia	–	↑	↓
Cholestáza	↑↑ (LpX)	–	↓
Hepatocelulárne ochorenie	–	↑ (IDL)	↓
Hyperurikémia	–	↑	↓

**a 2. typu** majú rôznu patogenézu (3). Ich metabolizmus ovplyvňuje inzulín, ktorý aktiváciu lipoproteínovej lipázy (LPL) zabezpečuje odbúravanie častíc bohatých na triacylglyceroly (TAG) z plazmy, inhibíciou aktivity hormón-senzitívnej lipázy spomaľuje hydrolýzu TAG v adipocytoch a znižuje tak množstvo cirkulujúcich voľných mastných kyselín (VMK), priamo inhibuje produkciu VLDL pečňovou bunkou, čo má význam najmä v postprandiálnom období. Sekundárna DLP pri DM je indukovaná chronickou nedostatočnou kompenzáciou alebo akútnou dekompenzáciou základného ochorenia. V prípade, že DLP pretrváva pri dobrej kompenzáci DM, ide o koincidenciu dvoch závažných ochorení (DM a primárnej DLP).

Pre **DM 1. typu** je charakteristický tesný vzťah medzi kompenzáciou a zmenami kon-

centrácie (najmä) TAG a celkového cholesterolu (TC). Väčšina dobre kompenzovaných diabetikov 1. typu má normálne lipidové spektrum. Absolútny nedostatok inzulínu vedie k zvýšenej lipolýze v tukovom tkanive, k zvýšenej produkcii VLDL v pečeni a spomaľenému odbúravaniu VLDL a chylomikrónov z cirkulácie (zvýšenie TAG). Zvyšuje sa aj koncentrácia Lp(a). Pri rekompenzáci sa však sérové lipidy rýchlo normalizujú. U diabetikov I. typu je ICHS evidentne asociovaná so zvýšenými hodnotami LDL-C pri prítomnosti mikroalbuminúrie (5)

Dyslipidémiu (aterogénna DLP, lipidová triáda, aterogénny lipoproteínový fenotyp) pri **DM 2. typu** charakterizuje inzulínorezistencia spojená s hyperinzulinémiou a obezitou (podobne ako u pacientov s metabolickým syndrómom – MS). Zvýšená ponuka energetických substrátov indu-

kuje v pečeni syntézu na TAG bohatých VLDL častíc, ktoré sú katabolizované na malé denzné LDL3 (s vysokým aterogénnym potenciálom). Pre diabetickú DLP je typické zvýšenie TAG, zníženie HDL-C (kvantitatívne i kvalitatívne zmeny) a prítomnosť malých denzných LDL častíc. TC a LDL-C sú často mierne zvýšené nad cieľové hodnoty. DLP reaguje na zmeny v kompenzáci diabetikov 2. typu pomalšie ako u diabetikov 1. typu, pri dekompenzáci sa koncentrácie lipidov zvyšujú, avšak často ani veľmi dobrá kompenzácia nevedie k ich absolútnej normalizácii. Aj zhoršenie diabetickej mikroalbuminúrie vedie k zvýšeniu koncentrácie TAG, pri zachovaní dobrej kompenzácie DM (6, 7).

### Hypotyreóza

**Hypotyreóza** je v literatúre najčastejšie citovanou sekundárnou DLP (sérové lipoproteíny reprezentujú jeden z najcitlivejších cieľových systémov pre hormóny štítnej žľazy a porucha lipoproteínového metabolizmu je citlivým indikátorom ich biologického účinku). Pre hypotyreózu je charakteristické zvýšenie TC a LDL-C (znižená koncentrácia trijódtyronínu [T3] ovplyvňuje expresiu LDL receptorov na pečňovej bunke), ľahké zvýšenie TAG (redukcia katabolizmu TAG a zníženie aktivity LPL) a mierne zvýšenie HDL-C (znižený transfer esterov cholesterolu do ostatných lipoproteínov). U pacientov s TC > 8 mmol/l býva až v 4 % prítomná hypotyreóza (subklinická hypotyreóza až v 8 %), častejšie u žien ako u mužov. Dobrou klinickou praxou by malo byť vyšetrenie TSH u pacientov pri diferenciálnej diagnostike akejkoľvek formy DLP. Pokiaľ pretrváva DLP po kompenzáci hypotyreózy, ide o primárnu DLP s nutnosťou adekvátnej terapie. Hypotyreóza môže zhoršovať lipidové spektrum aj u pacientov s primárnou DLP, preto je nutné vyšetriť TSH aj u pacientov doposiaľ dobre kontrolovaných na diéte a farmakologickej liečbe (3, 8).

### Hypertyreóza

**Hypertyreóza** je vo svetovej literatúre charakterizovaná prítomnosťou znížených hladín LDL-C a HDL-C s pretrvávaním hypertriacylglycerolémie (hyperTAG). Avšak v slovenskej populácii sú všeobecne vyššie hladiny TC (vysoký prírod potravou) a v dôsledku toho sú hladiny TC a LDL-C vyššie aj u pacientov s hypertyreózou (3, 8).

### Cushingov syndróm

Pri zvýšenej sekrécii glukokortikoidov (**Cushingov syndróm**) dochádza k vzostupu TC i TAG. Príčinou je zvýšenie lipolýzy v tukovom

**Tabuľka 3.** Vplyv vybraných liekov na lipidové spektrum (modifikované podľa 17).

Lieky	VLDL (TAG)	LDL-C	HDL-C
Tiazidové diuretiká	↑	↑	–
Slučkové diuretiká	↑	–	↓
Spironolaktón	–	–	↓
Neselektívne β-blokátory	↑↑	–	↓
β-blokátory s ISA	↑	–	–
β <sub>1</sub> -selektívne blokátory	↑	–	–
α <sub>1</sub> -blokátory	↓	↓	↑
Blokátory Ca kanálov	–	–	–
ACE inhibítory	–	–	–
Estrogény	↑	– alebo ↓ (u žien v menopauze)	↑
Progestagény	–	↑	↓
Androgény	↓	↑	↓
Glukokortikoidy	– alebo ↑	↑	↑
Metylxantíny (teofylín)	↑	–	–
Retinoidy	↑↑	–	–
Biguanidy (metformín)	↓	–	–
Amiodarón	–	↑	–
Antiepileptiká (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín)	–	–	↑
Cimetidín	–	–	↑
Tamoxifén	–	–	↓

**Vysvetlivky:** ↑ zvýšenie približne o 5–15 %; – bez alterácie; ↓ zníženie približne o 5–15 %.

**Tabuľka 4.** Lipidové abnormality u pacientov s chronickým obličkovým ochorením (modifikované podľa 17).

Lipidové parametre (mmol/l)	TC > 6,2	LDL-C > 3,4	HDL-C < 0,9	TAG > 2,2
Všeobecná populácia	20 %	40 %	15 %	15 %
<b>Štádium 1 – 4 chronického obličkového ochorenia</b>				
S nefrotickým syndrómom	90 %	85 %	50 %	60 %
Bez nefrotického syndrómu	30 %	10 %	35 %	40 %
<b>Štádium 5 chronického obličkového ochorenia</b>				
Hemodialýza	20 %	30 %	50 %	45 %
Peritoneálna dialýza	25 %	45 %	20 %	50 %

tkanive, zvýšený obrat VMK, porucha citlivosti tkanív na inzulín a zvýšená sekrecia VLDL v pečeni. Liečba DLP nie je indikovaná, treba najprv liečiť základné ochorenie (8).

### Zvýšená sekrecia katecholamínov

**Zvýšená sekrecia katecholamínov** (stres, trauma, feochromocytóm) pôsobí antagonisticky voči inzulínu, vedie aj k aktivácii lipolýzy, s následnou kumuláciou lipidov v pečeni, svalovom tkanive a v myokarde. Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení zistíme vzostup TAG (8).

### Nedostatok rastového hormónu

**Nedostatok rastového hormónu (STH)** zvyšuje koncentráciu TC, LDL-C, TAG, apo B,

znižuje koncentrácie HDL-C. Deficit rastového hormónu v dospelosti často uniká pozornosti, je príčinou dlhotrvajúcej DLP a zvýšeného kardiovaskulárneho rizika (je považovaný za rizikový faktor ICHS) (8).

Pacienti s akromegáliou a s intaktnou funkciou hypofýzy majú nižšie hodnoty TC a zvýšené TAG v porovnaní s ostatnou populáciou (výskyt endogénnej hyperTAG je trojnásobne vyšší). Príčina zvýšenia TAG pri akromegálii nie je jasná (8).

### Ochorenia obličiek

Počet pacientov s **chronickým obličkovým ochorením** sa neustále zvyšuje. Vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych (KV) ochorení

a zvýšená prevalencia ako KV morbidita, tak aj mortality je evidentná vo všetkých vekových skupinách. Paradoxne sa u väčšiny pacientov s chronickým obličkovým ochorením nerozvinie obličkové zlyhanie, pretože takmer 58 % z nich predčasne zomiera na KV príhody. Z tradičných rizikových faktorov aterosklerózy kľúčovú úlohu zohráva DLP (veľmi častý nález), a to nielen v počiatočných štádiách, ale aj v pokročilých štádiách chronického obličkového ochorenia. Lipidový profil závisí ako od štádia poškodenia obličiek, tak aj od stupňa proteinúrie (tabuľka 4). Pacienti s nefrotickým syndrómom majú vyšší výskyt lipidových abnormalít ako pacienti bez prítomnosti nefrotického syndrómu (9).

Pred rozvojom chronického obličkového ochorenia bývajú v lipidovom spektre najčastejšie zvýšené TC a LDL-C. Ako sa chronické obličkové ochorenie vyvíja do zlyhania obličiek, výskyt zvýšeného TC a LDL-C klesá. Aj napriek tomu, že pacienti zaradení do chronického dialyzačného programu (peritoneálna dialýza, hemodialýza) majú hladiny LDL-C nižšie ako vo všeobecnej populácii, takmer polovica z nich má LDL-C > 2,6 mmol/l a non HDL-cholesterol (non HDL-C) > 3,4 mmol/l. Súčasne v laboratórnom obraze nachádzame nízke hladiny HDL-C a vyššie hladiny TAG. U týchto pacientov sú prítomné kvantitatívne aj kvalitatívne abnormality lipidov a lipoproteínov (zvýšenie koncentrácií lipoproteínu a Lp(a)), prítomnosť aterogénnych oxidovaných LDL častíc. Pre neskoré štádiá chronického obličkového ochorenia je charakteristický lipidový profil s hyperTAG, nízkymi hodnotami HDL-C a relatívne normálnymi hladinami LDL-C (lipidový profil vyskytujúci sa u pacientov s prítomnou inzulínovou rezistenciou – diabetici 2. typu alebo pacienti s MS).

**Po transplantácii obličky** sa so zlepšením renálnych funkcií upravujú aj abnormality lipoproteínov (zvyšuje sa koncentrácia HDL-C, klesá koncentrácia TAG a Lp(a)). Asi u jednej štvrtiny pacientov však pretrváva DLP (typickým obrazom je hypercholesterolemia, menej častá býva kombinovaná DLP). Príčinou vzniku hypercholesterolemie môže byť viac (zmena diéty – zvýšený príjem tukov a cholesterolu, nárast hmotnosti, glukokortikoidy, cyklosporín, nefrotický syndróm). HyperTAG môže byť dôsledkom zvýšeného kalorického príjmu s rozvojom obezity, terapie glukokortikoidmi alebo vzniku sekundárneho DM.

**Hypolipidemická liečba je u pacientov s chronickými obličkovým ochorením** (statíny, ezetimib, fibráty – nie sú dialyzovateľné) **prísne individuálna**. Do úvahy treba zobrať

charakter DLP, závažnosť základného ochorenia, ako aj konkomitantnú liečbu (kortikoidy, imunosupresíva, antibiotiká, antimykotiká, antihypertenzíva), ktorá môže so sebou prinášať v kombinácii s hypolipidemikami zvýšené riziko myopatie (rabdomyolýzy) (10, 11, 12, 13).

## Ochorenia pečene

Pečeň (spolu s tenkým črevom) hrá dominantnú úlohu pri syntéze lipidov a apolipoproteínov, ako aj pri vychytávaní lipoproteínov z cirkulácie, je zdrojom kľúčových enzýmov a receptorov ovplyvňujúcich metabolizmus plazmatických lipoproteínov.

**Cholestázu** definujeme ako stagnáciu žlče v intrahepatálnych (primárna biliárna cirhóza a sklerotizujúca cholangitída) a extrahepatálnych žlčových cestách (cholecystolitiáza, karcinóm pankreasu, karcinóm žlčových ciest) s následnou retenciou žlčových substancií v krvi. Cholestáza vedie k vzostupu cholesterolu v dôsledku zvýšenia koncentrácie voľného cholesterolu v atypickom lipoproteíne X. Pri primárnej biliárnej cirhóze sú koncentrácie TC 10 – 15 mmol/l (príčinou rozvoja hypercholesterolémie je blok exkrécie cholesterolu, regurgitácia žlčového cholesterolu, zvýšená syntéza cholesterolu a spomalené vychytávanie cholesterolu z krvi), TAG bývajú väčšinou normálne, pokiaľ sú zvýšené, tak bývajú transportované v atypických časticiach označovaných ako lipoproteín Y. V klinickom obraze bývajú prítomné aj rozsiahle xantelazmy viečok. Sekvestranty žlčových kyselín síce odstraňujú nepríjemné svrbenie, ale ich efekt na koncentráciu TC je minimálny. Fibráty a statíny sú kontraindikované vzhľadom na potenciálnu hepatotoxicitu.

## Hepatocelulárne ochorenia pečene

**Hepatocelulárne ochorenia pečene. Pri akútnej hepatitíde** nachádzame zvýšené koncentrácie TAG a znížené hodnoty TC. **Pri chronických ochoreniach** pečene nemusíme zachytiť výraznejšie zmeny krvných lipidov a lipoproteínov, zatiaľ čo pri cirhóze pečene bývajú hodnoty TC a TAG normálne alebo znížené. **Nealkoholová steatóza pečene** (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) je často združená s hyperTAG (avšak vždy je nutné prvotne vylúčiť konzumáciu alkoholu).

Pri nutnosti farmakoterapie DLP (sekundárna prevencia ICHS) pri hepatocelulárnych ochoreniach pečene musíme postupovať opatrne (pravidelná kontrola pečenej enzýmov, redukcia dávky hypolipidemika, zvažovanie prínosu liečby voči riziku zhoršenia hepatálnych funkcií a prognózy chorého) (14).

## Nutričné a toxonutričné vplyvy

### Nadhmotnosť a obezita

V ostatných desaťročiach došlo k alarmujúcejmu zvýšeniu **nadhmotnosti a obezity** v mnohých krajinách sveta. Na Slovensku trpí nadhmotnosťou a obezitou vo veku 25 – 65 rokov asi 1 milión osôb, z čoho 10 – 15 % (sto tisíc osôb) má obezitu ťažkého stupňa. Obézni pacienti s normálnymi hodnotami lipidov sú skôr výnimkou ako pravidlom (väčšinou býva prítomný MS predstavujúci súčasný výskyt viacerých kardiometabolických rizikových faktorov), i keď pri manifestácii DLP zohráva svoju úlohu i genetická predispozícia. BMI koreluje s koncentráciou TC a LDL-C (u mladých obéznych osôb), s koncentráciou TAG koreluje vo všetkých vekových skupinách. Redukcia hmotnosti o 1 kg vedie v priemere k poklesu TC i LDL-C o 1 % a TAG o 2 – 3 %. HDL-C spočiatku klesá, po stabilizácii hmotnosti sa zvyšuje od 2 – 3 % na každý kilogram redukovanej hmotnosti.

### Mentálna anorexia

**Mentálna anorexia** je ochorenie najmä mladých žien vo veku 13 až 26 rokov (prevalencia v tomto veku je 0,5 – 1 %). Klinické črty mentálnej anorexie sú ľahko rozpoznateľné (strata hmotnosti vyplývajúca z chybného vnímania hmotnosti). Termín anorexia znamená stratu apetitu, pri mentálnej anorexii je však apetít potláčaný rôznymi aberantnými behaviorálnymi vplyvmi. Hladovanie a chronická podvýživa sú obvyčajne sprevádzané nízkymi hodnotami TC. Pri mentálnej anorexii je prítomná hypercholesterolémia. Mechanizmus týchto zmien nie je presne známy (redukcia vychytávania a degradácie LDL častíc, početné hormonálne abnormality – redukcia T3 a estrogénov, hypersekrécia kortikosteroidov). S normalizáciou hmotnosti sa normalizujú sa aj sérové lipidy.

### Bulímia nervosa

**Bulímia nervosa** je syndróm charakterizovaný relatívne krátkymi epizódami masívneho prejedania sa, vyskytujúci sa najmä v kaukazskej populácii (až 90 % pacientov sú ženy, postihuje 1 – 3 % adolescentných dievčat a žien). Údajov o vplyve bulímie na krvné lipidy je málo, väčšinou však nemá vplyv na lipidové spektrum.

### Konzumácia alkoholu

Vplyv konzumácie **alkoholu** na lipidové spektrum a mortalitu je kontroverzný. Alkohol v nízkych dávkach zvyšuje HDL-C (nezavisle od druhu alkoholu), znižuje riziko trombogenézy,

čo je pravdepodobne vysvetlením jeho protektívneho účinku na kardiovaskulárnu mortalitu. Vo vyšších dávkach (u disponovaných osôb aj v nižších dávkach) indukuje sekundárnu DLP. Vyššia konzumácia alkoholu má rôzne zdravotné (hypertenzia, pečenej ochorenia, hemoragické NCMP) a sociálne riziká.

**Alkoholová dyslipidémia** môže byť prítomná **v niekoľkých klinických formách**, a to:

- **DLP asociovaná s pravidelnou miernou konzumáciou alkoholu.** Mierna konzumácia alkoholu vedie k zvýšeniu HDL-C u oboch pohlaví, pričom sa zvyšuje hladina najmä menších a denznejších HDL3 častíc. Mierna konzumácia alkoholu ovplyvňuje aj apolipoproteíny (apo A-I a apo A-II), pričom výraznejší je efekt na apo A-II. Pri miernej konzumácii alkoholu veľmi zriedka dochádza k hyperTAG;
- **DLP inej etiológie zhoršená konzumáciou alkoholu.** Aj malé dávky alkoholu môžu demaskovať subklinickú primárne podmienenú DLP. Konzumácia alkoholu najčastejšie znižuje schopnosť odstraňovania krvných lipoproteínov (primárne alebo sekundárne – napr. u diabetikov – znížená aktivita LPL) a zvyšuje produkciu (primárne alebo sekundárne – sacharidmi indukovaná) VLDL v pečeni. U obéznych osôb je tento účinok výraznejší. Indikátorom úlohy alkoholu pri vzniku DLP je promptné zníženie TAG (o 25 %) v priebehu 10-dňovej abstinencie;
- **akútna DLP po alkoholovom excese** sa prejaví zvýšením všetkých lipoproteínových frakcií (VLDL, chylomikrónov a chylomikrónových remnantných častíc). Laboratórnym vyšetrením zistíme niekoľkonásobný vzostup koncentrácie TAG v chylóznom sére. Pokiaľ excesu predchádzala chronická konzumácia alkoholu, môže vzniknúť ťažká kombinovaná DLP s následným vznikom akútnej pankreatitídy;
- typickou **DLP pri chronickom alkoholizme** je hyperTAG alebo kombinovaná DLP. HyperTAG je častá u pacientov so steatózou pečene, s miernym zvýšením aminotransferáz, ale zriedkavá u pacientov s cirhózou pečene. U pacientov s hyperTAG sa zvyšuje GMT nezávisle od konzumácie alkoholu (nepomôže nám pri identifikácii chronického alkoholizmu). Odlíšenie DLP spôsobenej chronickou konzumáciou alkoholu od DLP indukovanej hepatocelulárnym ochorením pečene býva niekedy prakticky nemožné;
- **DLP asociovaná s alkoholovým poškodením pečene.** S progresiou alkoholového

poškodenia pečene (cirhóza pečene, zlyhávanie pečene) dochádza k úprave TAG (znižuje sa sekrécia VLDL) a prehlbuje sa deficit pečene produkovaných faktorov zasahujúcich do regulácie lipoproteínov (15).

### Vplyv hormónov a liekov na DLP

Sekundárna alterácia sérových lipidov a lipoproteínov sa môže vyskytnúť pri podávaní mnohých liekov aplikovaných na liečbu iných základných ochorení.

**Estrogény** vo fyziologických dávkach zvyšujú HDL-C a znižujú LDL-C, vo vyšších dávkach zvyšujú TAG. **Gestagény** môžu zvyšovať LDL-C a znižovať HDL-C. Moderná hormonálna antikoncepcia s nižšími dávkami hormónov na rozdiel od starších typov s vyššou dávkou hormónov lipidové spektrum významnejšie neovplyvňuje.

Zvýšená koncentrácia estrogénov počas gravidity spôsobuje fyziologickú DLP (zvýšenie LDL-C o 25 %, zvýšenie TAG i HDL-C) s návratom k normálnym hodnotám po pôrode (kontrolu lipidov uskutočnime najskôr o 6 mesiacov po pôrode). Hypolipidemická terapia je počas gravidity kontraindikovaná (16).

**Menopauza** má taktiež vplyv na lipidové spektrum – počas prvých dvoch rokov sa kontinuálne zvyšuje koncentrácia TC a LDL-C (nielen kvantitatívna, ale aj kvalitatívna zmena na menšie, denzejšie LDL častice), ako aj TAG, klesá HDL-C (16).

**Androgény a anabolické steroidy** v závislosti od dávky a dĺžky podávania zvyšujú LDL-C (o 36 %) a znižujú HDL-C (o 50 %) (16).

**Glukokortikoidy** vedú k vzostupu koncentrácie LDL-C a TAG, pri pulznom podávaní vysokých dávok môže vzniknúť ťažká sekundárna DLP. Chronická liečba glukokortikoidmi a cyklosporínom vedie k miernej kombinovanej DLP (17).

**Tiazidové a slučkové diuretiká** mierne zvyšujú koncentráciu TAG a LDL-C. **Neselektívne β-blokátory s ISA** môžu v závislosti od dávky zvyšovať TAG a znižovať HDL-C, ako aj zhoršovať glukózovú toleranciu. **Alfa-1-blokátory** naopak môžu znižovať LDL-C a TAG, zvyšovať HDL-C (17).

### Hyperurikémia a dna

Býva prítomná u viac ako 50 % mužov s hyperTAG (veľmi často zhoršovaná súčasným podávaním tiazidových diuretik). Hypeurikémia a hyperTAG pritom nie sú v kauzálnom vzťahu a príčina tejto asociácie nie je jasná. Možným vysvetlením by mohla byť koincidencia faktorov

ako obezita alebo chronická konzumácia alkoholu. Lieky znižujúce kyselinu močovú (allopurinol) neovplyvňujú koncentráciu TAG, lieky oplyvňujúce metabolizmus lipidov nemajú vplyv na kyselinu močovú, okrem dvoch výnimiek (kyselina nikotínová zvyšuje koncentráciu kyseliny močovej v sére, fenofibrát ju znižuje prostredníctvom nezávislého urikozurického efektu) (3).

### Infekčné ochorenia

Protozoálne, vírusové a bakteriálne infekcie môžu vplyvom aktivácie stresových hormónov a cytokínov viesť k hyperTAG. Infekcie vyvolané G negatívnymi mikroorganizmami môžu viesť k výraznejšiemu zvýšeniu TAG, ako aj TC. Pri infekciách spôsobených G pozitívnymi baktériami sa TC nezvyšuje, niekedy dokonca klesá. Pri vírusových infekciách (chrípka) sa zvyšujú TAG, klesá LDL-C (pravdepodobne ako dôsledok nechutenstva pri horúčnatom ochorení). Chronické infekčné ochorenia vedú spravidla k zvýšeniu TAG a poklesu LDL-C. Výsledky vyšetrenia lipidov počas akútneho ochorenia sú vždy zmenené, nepoužívame ich pri rozhodovaní o kardiovaskulárnom riziku a liečbe DLP (vyšetrenie vykonáme o mesiac pri ľahšom infekčnom ochorení, pri ťažšom ochorení ho vykonáme až o tri mesiace) (18).

### DLP pri vzácnych ochoreniach

**Glykogenóza 1. typu (Gierke)** je autozomálne recesívne ochorenie s deficitom glukózo-6-fosfatázy (v klinickom obraze býva prítomná hypoglykémia, laktacidémia, DLP s eruptívnymi kožnými xantómami a steatózou pečene). V laboratórnom obraze býva závažná kombinovaná DLP (výrazné zvýšenie TAG, mierne zvýšenie TC v chylóznom sére).

**Akútna intermitentná porfýria** býva sprevádzaná hypercholesterolémiou (zvýšené hodnoty LDL-C a HDL-C), etiológia tejto alterácie nie je známa, býva skôr spojená s akútnym atakom porfýrie, nebýva prítomná v remisii.

Abnormality lipidového spektra nie sú typickou črtou **systémového lupus erythematosus**, okrem pacientov s komplikáciami (gastroenteropatia so stratou proteínov), kde býva prítomná hypercholesterolémia (19).

### DLP indukovaná vonkajšími faktormi

**Fajčenie** je jedným z hlavných rizikových faktorov pre rozvoj aterosklerózy a jej kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych komplikácií, ako aj periférneho arteriálneho ochorenia. Okrem zvýšenia tvorby voľných kyslíkových ra-

dikálov so zvýšením oxidácie LDL častíc, zníženia koncentrácie HDL-C má aj priamy cytotoxický efekt, zvyšuje produkciu cytokínov (zápalový proces v stene cievy), podporuje vazospazmus. Exfajčiarstvo znamená výrazný pokles kardiovaskulárneho rizika (riziko klesá s predlžujúcou sa dobou exfajčiarstva, po dvoch rokoch sa vyrovnáva s rizikom u nefajčiara). Fajčenie cigariet s nižším obsahom nikotínu riziko neznižuje.

**Čaj a káva** v bežných dávkach nemajú vplyv na krvné lipidy. Pri veľkej konzumácii kávy (viac ako 700 ml denne) sa však zvyšuje koncentrácia TC (zalievaná káva je rizikovejšia ako filtrovaná alebo prekvapkávaná) (3).

**Zloženie stravy** – strava bohatá na jednoduché cukry indukuje hyperTAG, zvýšená konzumácia mäsa a mäsových výrobkov vedie k zvýšeniu LDL-C, následkom zvýšenej konzumácie živočíšnych tukov je zvýšenie ako TAG, tak aj LDL-C (vnímavosť je geneticky podmienená) (3).

**Fyzická inaktivita** vedie k hyperTAG a zníženiu HDL-C.

### Záver

Napriek tomu, že až 90 % DLP má charakter primárnych DLP, v našej klinickej praxi musíme **myslieť aj na možnosť výskytu sekundárnej DLP**. Laboratórna diagnostika sa opiera o stanovenie celého lipidového spektra (aspoň 2 odbery krvi), so zachovaním dostatočného odstupu (4 – 6 týždňov) od akéhokoľvek interkurentného ochorenia. Na vylúčenie sekundárnych DLP stanovujeme ako základné laboratórne parametre na vylúčenie nepoznaného DM alebo dekompenzácie DM (glykémia, HbA1C), hypotyreózy (TSH), obličkového ochorenia (kreatinín, chemické vyšetrenie moča), pečeneového ochorenia (AST, ALT, GMT, ALP) a hyperurikémie kyselinu močovú v sére. Laboratórne vyšetrenie je síce veľmi dôležité, ale treba si uvedomiť, že diagnostika DLP nemá vychádzať len z laboratórnych hodnôt. Súčasťou diagnostiky musí byť komplexné vyšetrenie so znalosťou rodinnej a osobnej anamnézy, fyzikálne vyšetrenie (hmotnosť, výška, BMI, obvod pásu, krvný tlak), pátranie po prítomnosti prejavov ako primárnych, tak aj sekundárnych DLP. **Diagnostikovanie sekundárnych DLP** nám umožní následnú **kauzálnu liečbu základného ochorenia**. V prípade, že nedochádza ani pri kauzálnej liečbe k úprave lipidového spektra a pacient má vysoké kardiovaskulárne riziko, **môže byť** aj pri sekundárnej DLP **indikovaná hypolipidemická liečba**. Výber hypolipidemika a začatie liečby sa riadi rovnakými pravidlami ako pri primárnych DLP (18).

## Literatúra

1. Gotto AM Jr, Amarencu P, Assmann G et al. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. New York: International Lipid Information Bureau 2003; 242.
2. Durrington P, Sniderman A. Hyperlipidaemia. Oxford: Health Press Limited 2000; 5.
3. Fábryová L. Dyslipoproteinémie. In Všeobecná a klinická endokrinológia (Eds: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J) Academic Electronic Press, Bratislava 2004: 529–552.
4. Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L. Metodický list racionálnej farmakoterapie MZ SR. Racionálna liečba dyslipoproteinémií. Metodické listy MZ SR 2005; 1: 1–8.
5. Chaturvedi N, Fullet JH, Taskinen MR. on behalf of the EURODIAB PCS Group: Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24(12): 2071–2077.
6. Tkáč I, Fábryová L, Rašlová K. Manažment dyslipidémii u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti a Slovenskej asociácie aterosklerózy. Via pract 2006; 3(S1): 12–17.
7. Fábryová L. Diabetická dyslipidémia – dôležitá súčasť komplexnej starostlivosti o diabetikov 2. typu. Via pract 2005; 2(1): 6–10.
8. Kissebah AH, Krakower GR. Endocrine disorders. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. London: Arnold 1999: 1302.
9. Fábryová L. Manažment dyslipidémie u pacientov s chronickými obličkovými ochorením. Via pract 2005; 10: 400–406.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 1): S1–S237.
11. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidaemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 41 (suppl 3): S1–S92.
12. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. Am J Kidney Dis 2005; 45 (suppl 3): 16–153.
13. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. J Gen Intern Med. 2004; 19(10): 1045–1052.
14. Miller JP. Liver disease. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. Arnold, London 1999; 985–1009.
15. van Tol A, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption: effects on lipids and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol 2001; 12: 19–23.
16. Tikkanen MJ. Sex hormones. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. London: Arnold 1999: 1302.
17. Muller-Wieland D, Krone W. Drug-induced effects. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. London: Arnold 1999: 1302.
18. Fábryová L. Možnosti diagnostiky a liečby dyslipidémii v ambulancii všeobecného lekára. Via pract 2005; 2(6): 310–316.
19. Edwards CM, Stacpoole PW. Rare secondary dyslipidaemias. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (Eds): Lipoproteins in health and disease. Arnold, London 1999: 1069–1098.

### MUDr. Fábryová Ľubomíra, PhD.

Metabol KLINIK s. r. o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum  
Cukrová 3, 811 08 Bratislava  
metabol.klinik@zoznam.sk



# SLOVMEDICA

11. VÝSTAVA ZDRAVOTNÍCTVA



# NON-HANDICAP

7. VÝSTAVA PRE ZDRAVOTNE POSTIHNUTÝCH ĽUDÍ

## 24. - 26. 9. 2009

INCHEBA, a.s., Viedenská cesta 3-7, 851 01 Bratislava  
T+421-2-6727 2218 • F+421-2-6224 7101 • E [ivesely@incheba.sk](mailto:ivesely@incheba.sk)  
[www.incheba.sk](http://www.incheba.sk)