

続発性（二次性）脂質異常症に対しては、原疾患の治療を十分に行う。

1 続発性脂質異常症

脂質異常症は、体質・遺伝子異常に基づいて発症する原発性脂質異常症と、さまざまな疾患等が原因となって引き起こされる続発性（二次性）脂質異常症に分類される。すなわち、他の疾患や薬の副作用などにより生じる脂質代謝異常を続発性脂質異常症という。続発性脂質異常症の治療の基本は、原因となっている疾患・病態を解明し、それらの原疾患を治療することである。脂質異常症全体の30～40%が続発性脂質異常症である¹⁾。続発性脂質異常症の治療は、原疾患の治療が原則として優先される。また、原因となる治療薬を変更または中止することで脂質異常症が治癒または改善する。甲状腺機能低下症による脂質異常症など、続発性脂質異常症の鑑別を行

わずに、安易にスタチンなどによる脂質異常症の治療を開始すると横紋筋融解症などの重大な有害事象につながることもあるので注意が必要である。

2 続発性脂質異常症の原因となる疾患・病態

続発性脂質異常症の原因となる主な病態を表6-1に示す²⁾。続発性脂質異常症としては、コレステロールが増加する場合（甲状腺機能低下症など）、TGが増加する場合（飲酒など）、あるいはコレステロールとTGがともに増加する場合（ネフローゼ症候群）などがある²⁾。そして、各リポ蛋白の増減が続発性脂質異常症のなかで確認される（表6-2）³⁾。

表6-1 続発性脂質異常症の原因

	コレステロール	トリグリセライド
1. 甲状腺機能低下症	↑	
2. ネフローゼ症候群	↑	↑
3. 慢性腎臓病（CKD）		↑
4. 原発性胆汁性胆管炎（PBC）	↑	
5. 閉塞性黄疸	↑	
6. 糖尿病	↑	↑
7. 肥満		↑
8. クッシング症候群	↑	↑
9. 褐色細胞腫	↑	↑
10. 薬剤	薬剤の種類に依存する	
11. アルコール多飲		↑
12. 喫煙		↑

Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med 2021; 3: 15-23. より引用

表 6-2 各リポ蛋白の増減から見た続発性脂質異常症の原因

LDL		HDL		VLDL	IDL	カイロミクロン	Lp(a)
増加	減少	増加	減少	増加	増加	増加	増加
甲状腺機能低下症	重症肝疾患	飲酒	喫煙	肥満	多発性骨髄腫	自己免疫性疾患	慢性腎臓病
ネフローゼ症候群	吸収不良	運動	2型糖尿病	2型糖尿病	単クローンγグロブリン血症	2型糖尿病	ネフローゼ症候群
胆汁うっ滞	栄養不良	塩素化炭化水素の暴露	肥満	糖原病	自己免疫性疾患		炎症
急性間欠性ポルフィリア症	Gaucher 病	薬物：	栄養不良	ネフローゼ症候群	甲状腺機能低下症		閉経
神経性食欲不振症	慢性感染症	estrogen	Gaucher 病	肝炎			精巣摘除
肝細胞癌	甲状腺機能亢進症		コレステロールエステル蓄積症	飲酒			甲状腺機能低下症
薬物：	薬物：		薬物：	腎不全			先端巨大症
サイアザイド系利尿薬	niacin 中毒		蛋白同化ステロイド	敗血症			薬物：
cyclosporin			β遮断薬	ストレス			isotretinoin
carbamazepine				Cushing 症候群			
				妊娠			
				先端巨大症			
				リポジストロフィ			
				薬物：			
				estrogen			
			β遮断薬				
			グルココルチコイド				
			胆汁酸結合レジン				
		レチノイン酸					

HDL、高比重リポ蛋白；IDL、中間比重リポ蛋白；LDL、低比重リポ蛋白；Lp(a)、リポ蛋白(a)；VLDL、超低比重リポ蛋白
 新臨床内科学、吉田博：二次性（続発性）脂質異常症。医学書院2020、Rader DJ, Hobbs HH. 421: Disorders of lipoprotein metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015より改変転載

2.1 甲状腺機能低下症

- 甲状腺機能低下症は続発性脂質異常症の原因となり動脈硬化を惹起する⁴⁾。甲状腺ホルモンの補充により脂質異常症の改善・動脈硬化の進展抑制がもたらされる。

甲状腺機能低下症による脂質異常症を考える際、甲状腺ホルモンの低下を認める顕性 (overt) と、甲状腺ホルモン値は正常にも関わらず甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) の高値を示す潜在性 (subclinical) 甲状腺機能低下症を分けて考える必要がある。顕性甲状腺機能低下症では、TC、LDL-C、アポB、Lp(a) の増加を認め、TGは正常から軽度増加を示す⁵⁾。特に LDL-C は30%増加すると報告されている⁵⁾。甲状腺ホルモンは、コレステロールから胆汁酸を合成する際の律速酵素である7 α -hydroxylase や、LDL受容体の発現誘導に関わっているため、甲状腺ホルモンが低下するとLDLの異化・排泄が低下し、LDL-Cが増加する⁶⁾。この病態はFHに類似しており、FHの鑑別疾患として重要である。顕性甲状腺機能低下症における脂質異常症を診た場合には、スタチンなどの脂質異常症治療薬を投与する前に、甲状腺ホルモン補充を行い、甲状腺機能を正常化するべきである。

潜在性甲状腺機能低下症においては、14の観察研究のメタ解析において、他の冠危険因子補正後の潜在性甲状腺機能低下症の冠動脈疾患発症のオッズ比が2.38 (95% CI: 1.53-3.69) であることが示されている⁴⁾。また、潜在性甲状腺機能低下症の脂質異常症、頸動脈内膜中膜肥厚 (IMT) への影響をみたメタ解析で、TSH $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ の潜在性甲状腺機能低

下症は、TC、LDL-C、TGの増加およびIMTの増加に関連していた⁷⁾。潜在性甲状腺機能低下症患者への甲状腺ホルモン補充療法の脂質異常症への影響をみたメタ解析において、6カ月以上の補充療法は、TSHの値に関わらずTCおよびLDL-Cの減少に関連することが示された⁸⁾。また、潜在性甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン補充療法はIMTの減少をもたらすことも明らかになっている^{9,10)}。しかし、現時点では、甲状腺ホルモン補充療法の潜在性甲状腺機能低下症患者における心血管イベント抑制効果は示されていない¹¹⁾。

甲状腺機能低下症は、スタチンによる筋障害の危険因子である¹²⁾。甲状腺ホルモンを補充する前にスタチンが投与されていたため、横紋筋融解症による急性腎不全を発症した顕性甲状腺機能低下症例も報告されており、甲状腺機能低下症は注意を払うべき続発性脂質異常症の原因疾患である。

高齢者や慢性甲状腺炎など甲状腺疾患を有する患者では、昆布やヒジキなどでヨウ素を多く摂取するとWolf-Chaikoff効果などにより甲状腺機能が低下するので、続発性脂質異常症の原因となる甲状腺機能低下を診療する場合は、食事内容を聴取してヨウ素の過剰摂取がないように指導するなど食事療法にも留意する。

2.2 ネフローゼ症候群

- ネフローゼ症候群は続発性脂質異常症の原因となり、動脈硬化性疾患発症との関連も示唆されている。

ネフローゼ症候群における脂質異常症発症の機序として、尿中への蛋白漏出に伴う代償的な肝のVLDL合成・分泌亢進とそれに引き続くLDLの増加、リポ蛋白リパーゼ (LPL) や肝性リパーゼ (HL) の活性低下によるTGリッチリポ蛋白のクリアランスの低下、HDLの成熟障害などが関与する^{13,14)}。また近年、LDL受容体のターンオーバーに関与するPCSK9が、ネフローゼ症候群の脂質異常症発症に関与することが指摘されている¹⁴⁾。ネフローゼ症候群

患者と健常者を比較した観察研究では、血漿PCSK9濃度が健常者に比べネフローゼ症候群患者で有意に高く、PCSK9濃度がTCおよびLDL-C濃度と有意な正の相関を示していた¹⁵⁾。コホート研究において、診断時の高血圧・喫煙で補正したアンマッチド解析で、ネフローゼ症候群における心筋梗塞の相対危険度は5.5 (95% CI: 1.6-18.3)、冠動脈死の相対危険度は2.8 (95% CI: 0.7-11.3) であることが示されている¹⁶⁾。

ネフローゼ症候群への食事による介入研究で、ソイダイエットが、TC、LDL-C、HDL-C、アポA、アポBの有意な低下、および尿蛋白の減少をもたらすと報告されている^{17, 18)}。n-3系不飽和脂肪酸は、TG、VLDL-C、small dense LDL、レムナント様リポ蛋白粒子コレステロール (RLP-C)、RLP-TGを有意に減少させることも示されている¹⁹⁾。ネフローゼ症候群に対する脂質異常症治療薬の介入において、スタチンは比較的安全にTC、LDL-C、TGを減少させることがRCTなどにより示されているが、スタチンの腎アウトカムへの効果を示す研究は少ない^{2, 20)}。フィブラート系薬では、ジェムフィブロジルによるTG、TC、LDL-C、アポBの有意な減少とHDL-Cの有意な増加が示されているが、腎アウトカムへの好影響は報告されていない^{2, 20)}。またペマフィブラートさらにはエゼチミブについてはネフローゼ症候群の脂質異常症への効果はまだ明確ではない。PCSK9阻害薬はCKDにおける有用性はみられる。しかしなが

らネフローゼに対する有用性については期待されるが、今後の更なる検討を要する²⁰⁻²³⁾。一方、治療抵抗性の巣状糸球体硬化症・ネフローゼ症候群患者に対するLDLアフェレシスとプレドニンの併用療法では、LDL-Cが著明に低下し、47.7-71.0%の患者においてネフローゼ症候群の寛解が得られている^{2, 20)}。

脂質異常症治療薬のネフローゼ症候群患者における心血管イベントを評価したメタ解析においては、脂質異常症治療薬の全死亡、心血管死、非致死性心筋梗塞発症への有益性は認められていない²⁴⁾。微小変化型ネフローゼ症候群においては、ステロイド治療でタンパク尿が正常化するとともに脂質異常症が改善するため脂質異常症治療薬の必要性は低いと考えられるが、難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症は中高年での発症が大多数であること、動静脈血栓塞栓症を併発しやすいこと、ステロイド治療の長期化などを考慮すると脂質異常症治療薬の必要性は高いと考えられる²⁵⁾。

2.3 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)

CKDにおいては、代謝性アシドーシス、炎症、酸化ストレス、尿毒症などによりインスリン抵抗性が惹起され²⁶⁾、それにより、VLDL合成の増加、LPLの活性低下やHLの活性低下によりVLDL、IDL、RLP-Cが増加する可能性がある²⁷⁾。CKDは、動脈硬

化惹起性が高い病態であると考えられる²⁸⁾。CKDのサマリー、エビデンスレベル、動脈硬化との関連、動脈硬化惹起性リポ蛋白に関しては、関連の章・項を参照されたい。

2.4 原発性胆汁性胆管炎・閉塞性黄疸

- 原発性胆汁性胆管炎・閉塞性黄疸は、続発性脂質異常症の原因となるが、動脈硬化性疾患発症との関連は不明である。

原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

抗ミトコンドリア抗体陽性の自己免疫性肝疾患である。コレステロールや胆汁酸の胆汁中への分泌が障害されるため血清コレステロールの上昇を認める。この疾患にみられる脂質異常症の特徴は病期のステージに関わらずLDL-Cが高いことと、肝硬変末期までHDL-Cが高いことである²⁹⁾。PBCと冠動脈疾患リスクとの関連を検討したシステマティック・レビューでは、全体の解析としては、PBCと冠動脈疾患との有意な関連を認めなかったが²⁹⁾、12%のPBC患者に循環器疾患による死亡を示した研究がある³⁰⁾。

このことは、PBCの生命予後のために脂質管理が必要である患者集団が存在することを示唆している。高血圧など他に動脈硬化の危険因子が存在するPBC患者には治療を考慮する³¹⁾。

閉塞性黄疸

閉塞性黄疸は、肝外胆管に胆石、腫瘍などによる閉塞を来したために胆汁の流出が障害され、肝臓に胆汁がうっ滞する病態である。腸管への胆汁排泄障害、消化管での脂肪吸収障害が起こり、消化管壁でのコレステロールの合成が亢進する。また、肝臓で

の合成障害、胆汁酸供給不足による腸管での合成障害などにより HDL-C は減少する。脂質異常症としては LDL-C が高くなり、HDL-C は低くなる。リン脂

質、遊離コレステロールに富んだ異常なりポ蛋白、リポ蛋白 X の増加を伴うことが多い³²⁾。

2.5 糖尿病・肥満

インスリン欠乏を主因とする1型糖尿病で、糖尿病性ケトアシドーシスを発症した際、血清 TG 1,000 mg/dL を超える高カイロミクロン (CM) 血症を呈し急性膵炎を引き起こすことがある。これは、インスリン欠乏による LPL 活性の著明な低下に起因する。インスリン治療により血糖が是正するとともに、高 CM 血症は速やかに改善する。これは一過性の病態であるため、動脈硬化との関連性は示されていない。

2型糖尿病、肥満においては、インスリン抵抗性により脂質異常症が惹起される³³⁾。脂肪組織におけるホルモン感受性リパーゼ (HSL) の活性が亢進することにより血中の遊離脂肪酸が増加する。増加し

た遊離脂肪酸が肝臓に流入することにより VLDL の合成が亢進する。インスリン抵抗性は LPL の活性を低下させ VLDL の代謝障害を引き起こし、さらなる VLDL の増加をもたらす。VLDL の代謝障害は HDL の低下も引き起こす。2型糖尿病においては、LDL 受容体活性の低下、小腸コレステロールトランスポーター (Niemann-Pick C1 Like 1) の増加により LDL-C の増加もみられる。2型糖尿病は重要な動脈硬化の危険因子である。

糖尿病・肥満のサマリー、エビデンスレベル、動脈硬化との関連、動脈硬化惹起性リポ蛋白に関しては、関連の章・項を参照されたい。

2.6 クッシング症候群

- クッシング症候群は続発性脂質異常症の原因となり、動脈硬化進展との関連が示唆されている。

クッシング症候群はコルチゾールの過剰分泌により生じる疾患で、中心性肥満、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症などを呈する。コルチゾールには肝臓での VLDL 合成を促進する作用があるため、クッシン

グ症候群患者では血清コレステロールおよび TG が増加する³⁴⁾。メタ解析にて、クッシング症候群が IMT の肥厚、頸動脈プラークの形成、血管内皮機能障害に関連していることが報告されている³⁵⁾。

2.7 褐色細胞腫

- 褐色細胞腫は続発性脂質異常症の原因となる。

副腎髄質および傍神経節の腫瘍であり、ノルアドレナリンなどのカテコラミンが過剰分泌されるため内分泌性高血圧症と続発性糖尿病を呈する。過剰なカテコラミンにより脂肪組織における HSL が活性化され血中遊離脂肪酸が増加し、増加した遊離脂肪酸

が肝臓に流入することにより VLDL の合成が亢進する。しかし、褐色細胞腫における脂質異常症の表現型や治療の脂質異常症への影響に関して、症例報告での一定の見解が得られていない³⁶⁻³⁸⁾。

2.8 薬剤

- 利尿薬、β遮断薬、ステロイド、エストロゲン・プロゲステロン、非定型抗精神病薬、HIV 治療薬（プロテアーゼ阻害薬）、免疫抑制薬、レチノイドなどの使用は続発性脂質異常症の原因となる。

利尿薬

サイアザイド系利尿薬は、インスリン抵抗性を悪化させ肝臓における VLDL の産生が促進し、その結果、TG を増加させるとされているが、その機序は明確になっていない。LDL-C や HDL-C への一定した影響は報告されていない。ただし、サイアザイド系利尿薬は以前のような高用量では脂質への影響が報告されているが、現在の合剤として使用されている用量、あるいは単剤でも日本高血圧学会ガイドラインで推奨されている用量では TG、LDL-C などへの影響は少ないとされる^{39, 40)}。

β遮断薬

β遮断薬のうち内因性交感神経作用 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) のない、もしくは、β1 非選択性の β 遮断薬は、インスリン抵抗性に悪影響を与え、LPL 活性を低下させ、その結果、VLDL 増加による TG 増加がもたらされるとされている。

ステロイド

ステロイドは、肝臓における VLDL の合成、および HDL の合成を増加させる。そのため、VLDL、LDL、HDL が増加し、IV 型もしくは IIb 型高脂血症を呈する。

エストロゲン・プロゲステロン

エストロゲンは、肝臓における VLDL 合成を亢進させ、HL の活性を抑制し、LDL 受容体の発現を増強する⁴¹⁻⁴³⁾。そのため、エストロゲンは、LDL-C の減少、HDL-C、TG の増加をもたらす⁴⁴⁾。プロゲステロンは、エストロゲンの作用に拮抗し、LDL-C の増加、TG、HDL-C の減少をもたらす⁴⁴⁾。したがって、その配合比率により血清脂質への影響は異なる。更年期障害に対するホルモン補充療法や前立腺癌の治療薬として使用される場合、用量依存性に脂質代謝に影響を与えることが知られている。しかし、避妊を目的とする低用量ピルでは脂質異常症が問題になることは通常みられない。

免疫抑制薬

肝臓移植を受けシクロスポリンが投与された小児の半数以上で、血清コレステロールと TG の増加を認めている⁴⁵⁾。タクロリムスの方がシクロスポリンより血清脂質への影響が少なく、シクロスポリンからタクロリムスへの切り替えにて TG、LDL-C、HDL-C が減少している⁴⁶⁾。移植手術を受ける患者は若年であるため、今後の心血管イベントへの影響を見守る必要がある。

抗 HIV 治療薬

抗 HIV 治療が、HIV のウイルス量を減少させることで、慢性炎症状態を改善し血管内皮機能を改善させる一方で、抗 HIV 薬自体がその副作用として心筋梗塞を増加させることが分かってきている。6 年以上プロテアーゼ阻害剤を使用した群は、未使用例と比べると心筋梗塞発症率が約 4 倍であった⁴⁷⁾。プロテアーゼ阻害薬の副作用である高 LDL-C 血症、高 TG 血症、低 HDL-C 血症などの脂質異常症に起因すると考えられている^{48, 49)}。新世代の抗 HIV 薬であるインテグラーゼ阻害薬は血清脂質への影響が少ない⁵⁰⁾。

非定型抗精神病薬

オランザピンなどの非定型抗精神病薬は、肥満、インスリン抵抗性を引き起こし⁵¹⁾、高 TG 血症、低 HDL-C 血症を引き起こすことが明らかになっている⁵²⁾。

レチノイド

レチノイドは、ビタミン A 類縁化合物の総称であり、急性前骨髄性白血病や皮膚疾患の治療に用いられている。高 TG 血症が多く、レチノイド使用患者の 17% に認められる⁵³⁾。レチノイドは、レチノイド X 受容体を介してアポ C-III の発現を増強するために、高 TG 血症がもたらされる^{53, 54)}。また、LDL-C の増加や HDL-C の減少も認められる⁵³⁾。

2.9 アルコール多飲

適度なアルコールの摂取は HDL およびアポ蛋白 A-I の増加をもたらす抗動脈硬化的に作用するが⁵⁵⁾、アルコール多飲は、炎症性サイトカインの増加をもたらすインスリン抵抗性を悪化させることが知られている⁵⁶⁾。インスリン抵抗性の悪化による VLDL 合成亢進や、VLDL の代謝障害により VLDL が増加し IV 型高脂血症を呈する。また、CM の増加を伴う V 型高脂血症を呈する場合もある。γ-GT の上昇が診断

の助けとなる。

アルコール多飲は高 TG 血症、インスリン抵抗性などを介して動脈硬化を惹起することが考えられる。エビデンスは未だ十分でないが、アルコール多飲が急性心筋梗塞患者の致死性に関連していることや⁵⁷⁾、虚血性脳卒中の危険因子であることが報告されている⁵⁸⁾。

文 献

- 1) Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2012;110:823-5.
- 2) Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med* 2021;3:15-23.
- 3) Rader DJ, Hobbs HH. 421: Disorders of lipoprotein metabolism. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e, 2015
- 4) Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:541-51.
- 5) Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:451-6.
- 6) Duntas LH, Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents. *Hormones (Athens)* 2016;15:500-10.
- 7) Gao N, Zhang W, Zhang YZ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;227:18-25.
- 8) Li X, Wang Y, Guan Q, et al. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:1-9.
- 9) Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, et al. Effect of thyroxine treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) reduction in patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH) : a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:643-59.
- 10) Zhao T, Chen B, Zhou Y, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016053.
- 11) Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4170-7.
- 12) Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:631-9.
- 13) Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331-46.
- 14) Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:57-70.
- 15) Shen H, Feng S, Lu Y, et al. Correlation between plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and blood lipids in patients with newly diagnosed primary nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2020;42:405-12.
- 16) Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:638-42.
- 17) D' Amico G, Gentile MG, Manna G, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992;339:1131-4.
- 18) Gentile MG, Fellin G, Cofano F, et al. Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil. *Clin Nephrol* 1993;40:315-20.
- 19) Bell S, Cooney J, Packard CJ, et al. The effect of omega-3 fatty acids on the atherogenic lipoprotein phenotype in patients with nephrotic range proteinuria. *Clin Nephrol* 2012;77:445-53.
- 20) Yanai H. Hyperlipidemia due to nephrotic syndrome: its effects and effects of interventions on atherogenesis, cardiovascular and renal outcomes. *J Endocrinol Metab* 2020;10:63-73.
- 21) Zheng-Lin B, Ortiz A. Lipid management in chronic kidney disease: systematic review of PCSK9 targeting. *Drugs* 2018;78:215-29.
- 22) Sjuls S, Jensen U, Littmann K, et al. Effective cholesterol lowering after myocardial infarction in patients with nephrotic syndrome may require a multi-pharmacological approach: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2021;5:ytab151.
- 23) Jatem E, Lima J, Montoro B, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in hypercholesterolemia associated with refractory nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2021;6:101-9.
- 24) Kong X, Yuan H, Fan J, et al. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd005425.
- 25) Alawami M, Wimalasena S, Ghashi R, et al. Acute arterial cardiovascular events risk in patients with primary membranous nephropathy. *Intern Med J* 2019;49:855-8.
- 26) Xu H, Carrero JJ. Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2017;22 Suppl 4:31-4.
- 27) Eto M, Saito M, Okada M, et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:243-51.
- 28) Rosenblit PD. Extreme Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk recognition. *Curr Diab Rep*

- 2019;19:61.
- 29) Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194:293-9.
 - 30) Van Dam GM, Gips CH. Primary biliary cirrhosis in The Netherlands. An analysis of associated diseases, cardiovascular risk, and malignancies on the basis of mortality figures. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:77-83.
 - 31) Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2921-4.
 - 32) Miller JP. Dyslipoproteinaemia of liver disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;4:807-32.
 - 33) Yanai H, Hirowatari Y, Yoshida H. Diabetic dyslipidemia: evaluation and mechanism. *Glob Health Med* 2019;1:30-5.
 - 34) Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:611-29.
 - 35) Lupoli R, Ambrosino P, Tortora A, et al. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing's syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2017;49:206-16.
 - 36) Rofougaran R, Mooraki A, Bastani B. Insulin-requiring diabetes mellitus, hyperlipidemia, and anginal chest pains as prominent features of pheochromocytoma. *Am J Nephrol* 1997;17:474-6.
 - 37) Winocour PH, Masud T, Clark F, et al. Lipid and lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia during treatment of sporadic pheochromocytoma: a case study. *Postgrad Med J* 1992;68:371-5.
 - 38) Yamamoto M, Hosokawa T, Suehiro T, et al. [A case of pheochromocytoma with hyper-HDL-cholesterolemia]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 1991;80:1678-9.
 - 39) Ueda S, Morimoto T, Ando S, et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open* 2014;4:e004576.
 - 40) Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990;300:975-8.
 - 41) Basdevant A. Steroids and lipid metabolism: mechanism of action. *Int J Fertil* 1992;37 Suppl 2:93-7.
 - 42) Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990;75:18S-25S; discussion 31S-5S.
 - 43) Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 1994;271:453-9.
 - 44) Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:677-97.
 - 45) McDiarmid SV, Gornbein JA, Fortunat M, et al. Serum lipid abnormalities in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 1992;53:109-15.
 - 46) Seymen P, Yildiz M, Türkmen MF, et al. Effects of cyclosporine-tacrolimus switching in posttransplantation hyperlipidemia on high-density lipoprotein 2/3, lipoprotein a1/b, and other lipid parameters. *Transplant Proc* 2009;41:4181-3.
 - 47) Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
 - 48) Ergin HE, Inga EE, Maung TZ, et al. HIV, antiretroviral therapy and metabolic alterations: a review. *Cureus* 2020;12:e8059.
 - 49) Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:829-40.
 - 50) Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017;17:551.
 - 51) Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1-16.
 - 52) Kang SH, Lee JI. Metabolic disturbances independent of body mass in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. *Psychiatry Investig* 2015;12:242-8.
 - 53) Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985;313:981-5.
 - 54) Shenoy C, Shenoy MM, Rao GK. Dyslipidemia in dermatological disorders. *N Am J Med Sci* 2015;7:421-8.
 - 55) Imhof A, Koenig W. Alcohol inflammation and coronary heart disease. *Addict Biol* 2003;8:271-7.
 - 56) González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol* 2014;20:14660-71.
 - 57) Quintana HK, Janszky I, Kanar A, et al. Comorbidities in relation to fatality of first myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2018;32:32-7.
 - 58) Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2008;3:105-16.