

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Matylda Hennig

Odmienności w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci

Katedra i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec

Gdańsk 2015



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA
EUROPEJSKA



HIPERCHOLESTEROLEMIA.COM.PL



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Rozprawa doktorska powstała dzięki

**Krajowemu Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii
Rodzinnej**

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską

Z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego

oraz

Grantowi Narodowego Centrum Nauki: nr dec. 2013/09/B/N25/02786

Moim Dzieciom.

Wyrażam wdzięczność

Pani Profesor Małgorzacie Myśliwiec, promotor niniejszej pracy, za wszelką pomoc i możliwość rozwoju

Pani Profesor Annie Balcerskiej za życzliwość, poświęcony czas, mobilizację do pracy naukowej i zrozumienie.

Panu Profesorowi Andrzejowi Rynkiewiczowi za propozycje podjęcia pracy naukowej nad hipercholesterolemią rodzinną u dzieci

Dr med. Dominikowi Świętoniowi za zaangażowanie i pomoc w badaniach oraz za wszelkie inspiracje, rady i wskazówki.

Koleżankom i Koledze z Oddziału, a szczególnie dr med. Agnieszce Brandt, dr med. Marcie Buraczewskiej, oraz dr med. Joannie Bautembach Minkowskiej za wsparcie oraz życzliwą pomoc.

Moim rodzicom, Magdzie i Maciejowi za wszelką pomoc i wspieranie w moich decyzjach oraz za wszczęcie potrzeby rozwoju oraz dążenia w dociekaniu prawdy.

Mojej kuzynce mgr inż. arch. Annie Zielińskiej za pomoc w graficznym ubarwieniu tej pracy.

Spis treści

1. WYKAZ CZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	8
2. WSTĘP	11
2.1 HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA.....	11
2.1.1 RYS HISTORYCZNY	11
2.1.2 EPIDEMIOLOGIA	12
2.1.3.1 MUTACJE GENU <i>LDLR</i>	13
2.1.3.2 MUTACJE GENU <i>APOB</i>	15
2.1.3.3 MUTACJE GENU <i>PCSK9</i>	16
2.1.4 OBRAZ KLINICZNY	17
2.1.5 ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY FENOTYPEM A GENOTYPEM W HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ	18
2.1.5.1.1 KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE U DZIECI I MŁODZIEŻY	26
2.2 LIPIDY.....	27
2.2.1 ROLA CHOLESTEROLU W ORGANIZMIE.....	28
2.2.2 TRANSPORT CHOLESTEROLU-LIPOPROTEINY	29
2.2.3 REGULACJA SYNTEZY CHOLESTEROLU	31
2.2.3.1 RECEPTOR LDL.....	32
2.3 ROLA CHOLESTEROLU W PATOGENEZIE MIAŻDŻYCY	34
2.4 DYSLIPIDEMIA	36
2.4.1 HIPERCHOLESTEROLEMIA.....	38
2.5 LECZENIE HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ	39
2.5.1 LECZENIE DZIECI I MŁODZIEŻY Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ.....	42
2.6 MONITOROWANIE ROZWOJU MIAŻDŻYCY ORAZ EFEKTÓW LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY	44
3. CEL PRACY.....	46
4. MATERIAŁ I METODY	47
4.1 CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	47
4.2 METODY.....	50
4.2.1 DANE KLINICZNE	50
4.2.2 PARAMETRY BIOCHEMICZNE	51
4.2.3 PARAMETRY OBRAZOWE	53

4.2.4	BADANIA GENETYCZNE	56
4.2.5	ANALIZA STATYSTYCZNA.....	57
5.	WYNIKI	59
5.1	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWYCH.....	59
5.1.1	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO WIEKU PACJENTA.....	60
5.1.2	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO PŁCI PACJENTA	62
5.1.3	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO MUTACJI GENETYCZNEJ.....	63
5.2	CHARAKTERYSTYKA GENETYCZNA	64
5.4	ANALIZA WYWIADU RODZINNEGO	65
5.5	OCENA UKŁADU NACZYNIOWEGO BADANEJ GRUPY	65
5.5.1	ZALEŻNOŚĆ ZMIAN NACZYNIOWYCH A WIEK BADANYCH PACJENTÓW	67
5.5.2	ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA ZMIAN NACZYNIOWYCH.....	70
5.6	OCENA WPŁYWU LECZENIA PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ.....	72
5.7	OCENA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LECZENIA STATYNAMI.....	78
5.8	WSPÓŁCZYNNIK APOB/APOA.....	80
5.9	WPŁYW LECZENIA NA ZMIANY NACZYNIOWE	81
5.9.1	ZMIANY NACZYNIOWE POD WPŁYWEM LECZENIA DIETĄ NISKOCHOLESTEROLOWĄ.....	81
5.9.2	ZMIANY NACZYNIOWE POD WPŁYWEM LECZENIA STATYNAMI.....	83
6.	DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW	84
6.1	CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY	84
6.2	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ	86
6.2.1	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO WIEKU PACJENTA.....	87
6.2.2	SPECYFIKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO PŁCI	89
6.2.3	CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO MUTACJI GENETYCZNEJ.....	90
6.3	CHARAKTERYSTYKA GENETYCZNA	90
6.4	ANALIZA WYWIADU RODZINNEGO	91
6.5	OCENA UKŁADU NACZYNIOWEGO BADANEJ GRUPY	92
6.5.1	ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA ZMIAN NACZYNIOWYCH.....	94

6.6 WPLYW LECZENIA	95
6.7 OCENA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LECZENIA STATYNAMI	100
6.8 WSPÓLCZYNNIK APOB/APOA.....	102
6.9 ZMIANY NACZYNIOWE POD WPLYWEM LECZENIA DIETĄ I STATYNAMI	103
6.10 PROPOZYCJA ALGORYTMU POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO I TERAPEUTYCZNEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ.....	106
7. WNIOSKI	111
8. STRESZCZENIE.....	112
9. ABSTRACT.....	115
10. BIBLIOGRAFIA	118
11. SPIS TABEL.....	131
12. SPIS RYCIN.....	133
13. SUPLEMENT.....	136

1. WYKAZ CZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AC – (*ang. arterial compliance*) wskaźnik podatności naczyń

ACAT - acylotransferaza acetylo-koenzymu A

AD - autosomalny dominujący

AI – (*ang. augmentation index*) wskaźnik wzmocnienia

AFCAPS/TexCaps AirForse – *ang. Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*

ALT - aminotransferaza alaninowa

APOA – apolipoproteina A

APOC – apolipoproteina C

APOB – apolipoproteina B

APOB – gen kodujący apolipoproteinę A

APOB-48 - apolipoproteina B 48

APOB-100 – apolipoproteina B 100

APOE – apolipoproteina E

APOE- gen kodujący apolipoproteinę E

ASCOT – *ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*

AST – aminotransferaza asparaginianowa

β -index - Współczynnik sztywności beta

CAD - (*ang. coronary artery disease*) choroba wieńcowa

CARDS - *ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*

CK – kinaza kreatynowa

Dd - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca

DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy

dl - decylitr

Ds - średnica tętnicy podczas skurczu serca

EAS - (*ang. European Atherosclerosis Society*) Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe

EDTA - etylenodwuaminoczeroctan

EGF - (*ang. epidermal growth factor*) nabłonkowy czynnik wzrostu

Ep - Epsilon wskaźnik elastyczności naczyń Younga

ESC - (*European Society of Cardiology*) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FDA - (*ang. Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FDB - (*ang. familial defective APOB*) rodzinny defect apolipoproteiny B

FH – (*ang. Familial Hypercholesterolemia*) hipercholesterolemia rodzinna

GOF – mutacja typu *gain of function*

HDL - (*ang. high density lipoprotein*) lipoproteina wysokiej gęstości

HeFH – postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej

HMG-CoA- 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A

HoFH – postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej

HPS – *ang. Heart Protection Study*

IDL - (*ang. intermediate density lipoprotein*) lipoproteina o średniej gęstości

IMT – (*ang. intima media thickness*) kompleks błony wewnętrznej i środkowej naczynia

L - litr

LDL - (*ang. low density lipoprotein*) lipoproteina o niskiej gęstości

LDLR – receptor dla LDL

LDLR - gen kodujący receptor dla LDL

LIPID – *ang. the Long-term intervention with Pravastatin in the Ischaemic Disease*

MDT – (*ang. microsomal triglyceride transfer protein*) mikrosomalne białka transportujące trójglicerydy

Mg - miligram

MLPA - *ang. Multiplex Ligation dependent Probe Amplification;*

Mmol - milimol

NADP/NADPH - Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy

NCEP – *ang. National Cholesterol Education Program*

NICE - *ang. National Institute for Health and Clinical Excellence*

NLA - *ang. National Lipid Association*

P - ciśnienie skurczowe krwi

PP - ciśnienie fali tętna

PCSK9 – (*ang. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) białko konwertazy proteinowej subtylizyny/kexyny

PCSK9 – gen kodujący białko PCSK9

PDAY - *ang. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*

Pd - ciśnienie rozkurczowe

Ps – ciśnienie skurczowe

PWV-β - Lokalna jednopunktowa szybkość fali tętna

TC - cholesterol całkowity

Tx — żółtaki ścięgien

USG – badanie ultrasonograficzne

VLDL - (*ang. very low density lipoprotein*) lipoproteina bardzo małej gęstości

WHO - (*ang. World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WOSCOPS - *ang. West of Scotland Coronary Prevention Study*

2. WSTĘP

Szacuje się, że wrodzone zaburzenia gospodarki lipidowej pod postacią hipercholesterolemii rodzinnej występują z częstością 1: 300 osób we współczesnej populacji. [39,90]

Stanowią one nadal istotę problemu klinicznego, bowiem początkowo skąpoobjawowy przebieg schorzenia prowadzi do rozwoju miażdżycy, wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a nawet przedwczesnego zgonu pacjenta z nierozpoznanymi zaburzeniami lipidowymi.

Dlatego istotne znaczenie ma identyfikacja z ogólnej populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, poprzez sprecyzowanie zasad wczesnej diagnostyki i propozycji postępowania terapeutycznego.

2.1 HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA

Hipercholesterolemia rodzinna (FH, ang. Familial Hypercholesterolemia) jest jedną z najczęstszych i najlepiej poznanych chorób monogenowych, która przyspiesza rozwój miażdżycy oraz zwiększa częstość wystąpienia incydentów sercowo – naczyniowych. [5,22,38,67,143]

2.1.1 RYS HISTORYCZNY

Do połowy XIX wieku uważano, że stwardnienie tętnic jest naturalnym procesem starzenia się organizmu, dopiero w 1852 roku Rudolf Virchow, odkrył, że miażdżycy jest procesem chorobowym, który wpływa na nieprawidłowy metabolizm ścian naczyń. [110]

Zmiany miażdżycowe zostały opisane przez Brunnera i von Hallera już w XVII wieku. [115]

W 1843 roku Vogel opisał, że znacznym składnikiem blaszki miażdżycowej jest cholesterol. W 1913 roku zostały odkryte komórki piankowate, które pozwoliły wysnuć podejrzenie, iż za rozwój miażdżycy odpowiedzialny jest nadmiar cholesterolu w surowicy krwi. [115]

Pierwszy obraz kliniczny hipercholesterolemii rodzinnej przedstawił Francis Harbitz, opisując w latach 1925-1938 zgony pacjentów z przyczyn sercowo-naczyniowych, których wspólnym objawem były żółtaki. Podobne obserwacje poczynił w 1939 roku Carl Müller, który dodatkowo stwierdził rodzinny charakter występowania schorzeń w układzie sercowo-naczyniowym. Swoim pacjentom zalecał on dietę z niską zawartością cholesterolu. [89,95]

W połowie XX wieku badania Khachaduriana wykazały, że hipercholesterolemia rodzinna jest dziedziczona monogenowo. Opisał on różnice kliniczne pomiędzy hetero- i homozygotami. [69]

Przełomowym odkryciem okazało się opisanie receptora dla LDL, przez Browna i Goldsteina w 1973 roku, a kilka lat później stwierdzenie, iż podłożem hipercholesterolemii rodzinnej jest mutacja genu kodującego białko dla powyższego receptora. Za to odkrycie Brown i Goldstein otrzymali w 1985 roku nagrodę Nobla. [16-19,47]

W latach osiemdziesiątych XX wieku dowiedziono, iż nie tylko mutacja genu dla receptora LDL powoduje obraz kliniczny hipercholesterolemii rodzinnej. Odpowiedzialna jest za to również mutacja genu dla ApoB, inaczej nazywana rodzinnym defektem apolipoproteiny Apo B 100. [6 2,80,117]

Trzeci gen odpowiedzialny za hipercholesterolemię rodzinną został zidentyfikowany w 2003 roku przez Abifadel i wsp. Jest to gen kodujący białko konwertazy proteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9, ang. Protein convertase subtilisin kexin 9). [1]

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Hipercholesterolemia rodzinna jest najczęstszą chorobą monogenową. [25,143] Ze względu na sposób dziedziczenia (autosomalny dominujący) wyróżnia się 2 postaci choroby: heterozygotyczną (HeFH) i homozygotyczną (HoFH). Homozygotyczna postać FH występuje w populacji kaukaskiej z częstotliwością 1 na milion żywych urodzeń, podczas gdy postać heterozygotyczna średnio 1:300-1:500. [39] W zależności od rodzaju mutacji częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej plasuje się następująco:

- Mutacja genu *LDLR* 1:300-1:500

- Mutacja genu *APOB* 1: 1000
- Mutacja genu *PCSK9* 1:2500

Szacuje się, że w Polsce może być obciążonych powyższą mutacją ponad 80 tys. osób, w tym około 38-45 pacjentów z postacią homozygotyczną. [30,90,107,108,131]

2.1.3 PODŁOŻE GENETYCZNE

Hipercholesterolemię rodzinną z uwagi na rodzaj mutacji możemy podzielić na trzy grupy:

- Hipercholesterolemia AD typ IIA/ FH- wywołane mutacją genu *LDLR*
- Hipercholesterolemia AD typ IIB/FDB-wywołane mutacją genu apolipoproteiny B-100
- Hipercholesterolemia AD 3, FH3- wywołane mutacją genu *PCSK9*

2.1.3.1 MUTACJE GENU *LDLR*

Dotychczas opisano ponad 1700 różnych mutacji występujących w obrębie genu *LDLR*, które powodują hipercholesterolemię rodzinną (www.ucl.ac.uk/ldlr). Mutacje mogą występować na całej długości genu. Największą liczbę mutacji opisano w eksonie 4. Mutacje w tym regionie wiążą się z ekspresją objawów, w związku z tym osoby ze wspomnianymi mutacjami stanowią duży odsetek diagnozowanych pacjentów. [52] Większą część stanowią mutacje punktowe, w części kodującej genu. Mniejsza część mutacji to insercje i delecje. Około 10% mutacji umiejscowiona jest w intronach.

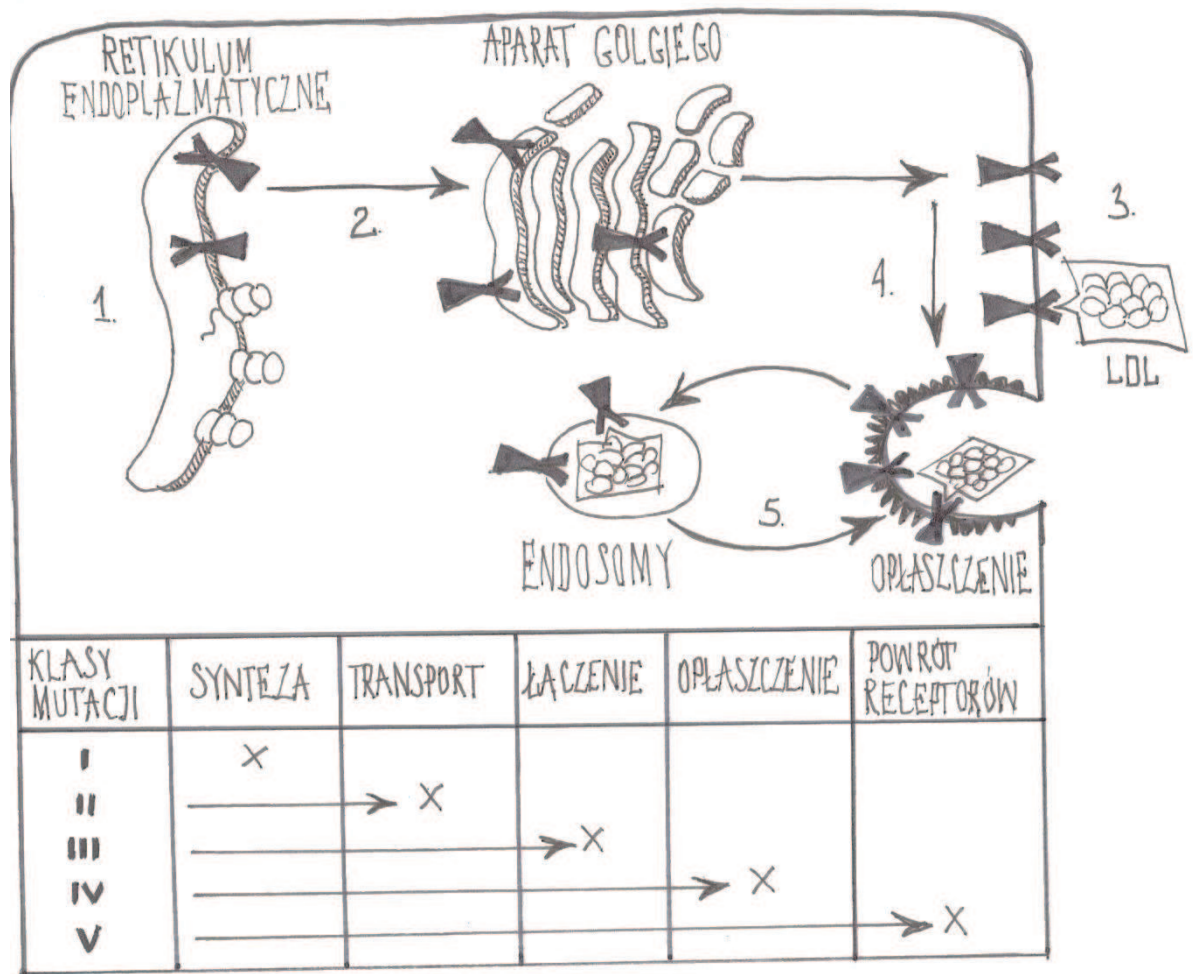
Mutacja w genie *LDLR* może wpływać nie tylko na budowę, ale również na funkcję receptora obniżając jego zdolność wiązania z ligandem, a w konsekwencji prowadzi to nieprawidłowego metabolizmu cholesterolu.

Mutacje genu *LDLR* można podzielić na sześć głównych klas, które przedstawiono w tabeli. (Tab. 1, Rys.1). [41,57,86]

Tabela 1 Klasy mutacji receptora LDL. [57]

Klasa mutacji	Charakterystyka
I	Mutacje typu null. Zaburza syntezę białka w retikulum endoplazmatycznym; Brak receptora LDL na powierzchni komórki
IIA	Zablokowanie całkowitego transportu białka do aparatu Golgiego
IIB	Białko jest transportowane do aparatu Golgiego, ale w niewielkich ilościach
III	Receptor, który znajduje się na powierzchni komórki nie potrafi związać się z ligandem
IVA	Brak możliwości endocytozy z uwagi na defekt domeny cytoplazmatycznej bądź domeny przechodzącej przez błonę. Receptory nie mogą prawidłowo skupiać się wokół dołków opłaszczonych
IVB	Brak możliwości endocytozy z uwagi na defekt domeny cytoplazmatycznej bądź domeny przechodzącej przez błonę, Receptory po dotarciu na powierzchnię komórki są uwalniane.
V	Brak możliwości powrotu receptorów, oraz ich degradacja w wyniku nieprawidłowego dołączenia ligandu od receptora w lizosomach

Rysunek 1 Klasy mutacji receptora LDL. [57]



2.1.3.2 MUTACJE GENU *APOB*

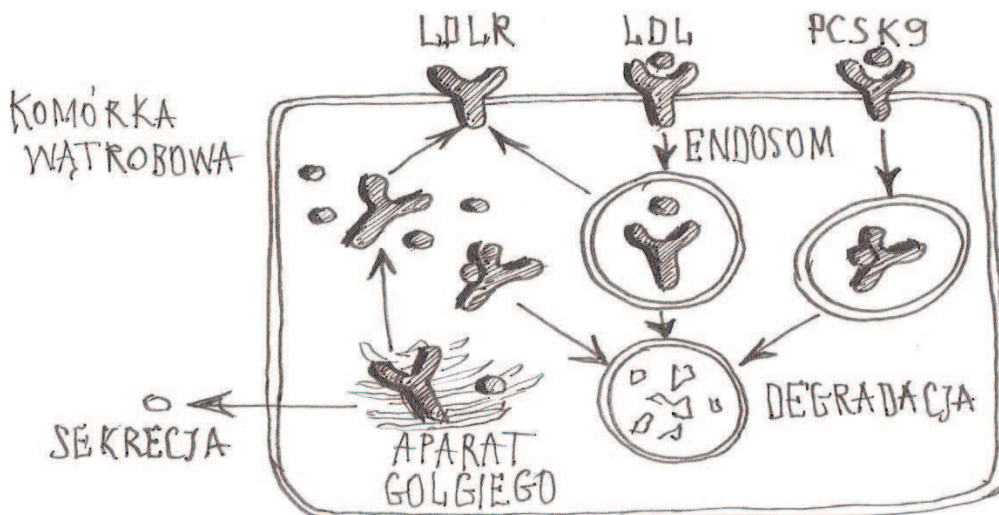
Mutacje genu *APOB* nie są tak liczne jak mutacje genu *LDLR*. Opisano zaledwie kilka mutacji w tym genie, wszystkie umiejscowione w egzonie 26. Wszystkie mutacje wpływają na budowę przestrzenną apolipoproteiny B100, powodując brak rozpoznania ligandu przez receptor LDL. [12, 13] Najczęściej występującą mutacją w Europie jest mutacja p.R3500Q. [9,12,116].

2.1.3.3 MUTACJE GENU *PCSK9*

Gen *PCSK9* został stosunkowo niedawno odkryty. [1] Jest on zlokalizowany na chromosomie 1 i składa się z 12 egzonów. Białko *PCSK9* wiąże się z kompleksem LDLR zewnątrzkomórkowo i wpływa na jego degradację. (Rys. 2) Opisano następujące mutacje tego genu, istotne dla rozwoju hipercholesterolemii: mutacje S127R i F216L u chorych pochodzenia francuskiego [1] oraz mutacja D374Y w Utah [136] i Norwegii. [77]

Mutacje typu *gain-of-function* (GOF) powodują wzrost produktywności białka, a tym samym wzrost degradacji kompleksów LDLR, a w konsekwencji zmniejszenie liczby receptorów. Celem potwierdzenia, iż nadmiar produkcji *PCSK9* powoduje wzrost cholesterolu Cohen i wsp. zbadali grupę z obniżonym cholesterolem LDL. Znaleźli dwie mutacje typu nonsense: Y142X, C679X, które powodowały efekt typu *loss-of-function*, czyli zmniejszenie aktywności genu *PCSK9*. [1, 3, 5,28 117].

Rysunek 2 Mechanizm działania *PCSK9* na LDLR. [5]



2.1.4 OBRAZ KLINICZNY

Rozpoznanie kliniczne hipercholesterolemii rodzinnej opiera się na wywiadzie chorobowym, wywiadzie rodzinnym, badaniu fizykalnym, wynikach lipidogramu, aczkolwiek pewność rozpoznania choroby dają nam dopiero badania genetyczne.

W wywiadzie chorobowym oraz w wywiadzie rodzinnym uzyskujemy informacje odnośnie przedwczesnych objawów klinicznych choroby wieńcowej. Pacjenci z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej prezentują objawy kliniczne rozsianej miażdżycy tętnic obwodowych, już we wczesnym dzieciństwie, natomiast młodzi pacjenci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej mają przebieg bezobjawowy aż do osiągnięcia wieku dorosłego. Ponad połowa heterozygot prezentuje objawy choroby wieńcowej przed 55 rokiem życia, u kobiet występują one średnio 10 lat później niż u mężczyzn. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych już w wieku między 20- 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej. [39,56]

W badaniu fizykalnym objawy hipercholesterolemii rodzinnej występują dużo wcześniej u homozygot (już w dzieciństwie), niż u heterozygot (2-3 dekada życia). Należą do nich: żółtaki (ang. *xanthomas*) ścięgien Achillesa (objaw patognomiczny, ale niezbyt czuły), stóp, dłoni, kolan i łokci, żółtaki powiek (ang. *xanthelasmas*), oraz rąbek rogówkowy.

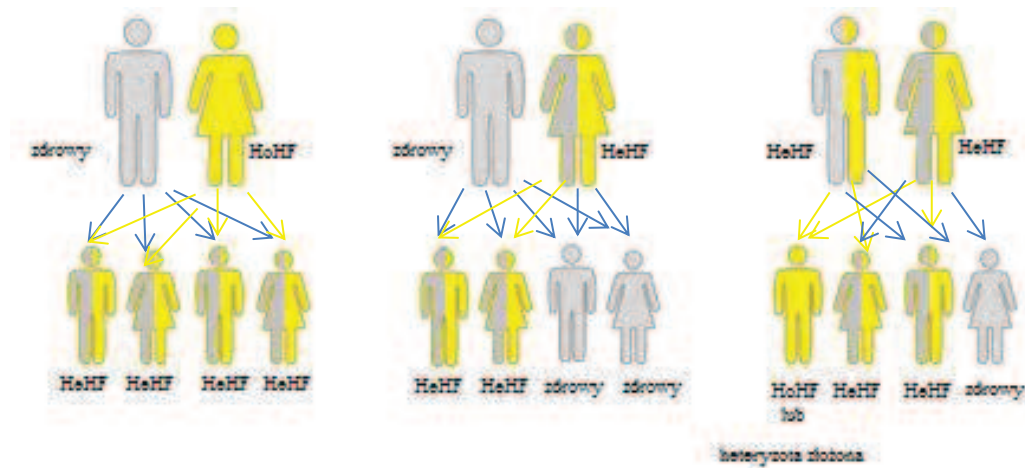
W badaniach biochemicznych oceniane są wartości lipidów. Charakterystyczny jest podwyższony poziom cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL od wczesnego dzieciństwa. Z uwagi, na to, że poziom cholesterolu płodu jest niższy, a następnie rośnie i stabilizuje się do 2 roku życia, badania biochemiczne zaleca się wykonywać dopiero po tym okresie. [35,48,90,91] Podobnie w okresie pokwitania, w interpretacji wyniku lipidogramu, należy wziąć pod uwagę w tym okresie życia spadek poziomu cholesterolu nawet o 15%. Aby uniknąć wyniku fałszywie ujemnego, należałoby powtórzyć badania po uzyskaniu dojrzałości płciowej przez pacjenta. [65,76,90]

Dopiero badania genetyczne dają nam pewność dotyczącą obecności oraz rodzaju mutacji. Wyniki pozytywne badań genetycznych sugerują, aby wykonać badania u pozostałych członków rodziny, w tym dzieci (badanie kaskadowe), bo to umożliwia wcześniejsze włączenie terapii, a w konsekwencji zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów sercowo-naczyniowych w dorosłym życiu.

2.1.5 ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY FENOTYPEM A GENOTYPEM W HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

Z uwagi na sposób dziedziczenia autosomalny dominujący, prawdopodobieństwo przeniesienia choroby na dziecko wynosi 50 %, w przypadku, gdy rodzic jest heterozygotą, oraz 100%, gdy rodzic jest homozygotą. W sytuacji, gdy obydwój rodziców chorują na HeHF prawdopodobieństwo przekazania genu na dziecko wynosi 75%. W tym również przypadku może dojść do sytuacji, gdzie dziecko odziedziczy zmutowany gen od ojca jak i od matki- wówczas mamy do czynienia z homozygotą bądź z heterozygotą złożoną. (Rys.3)

Rysunek 3 Sposób dziedziczenia hipercholesterolemii rodzinnej



Pacjent z HeHF lub z HoHF prezentuje mniej lub bardziej nasilone objawy kliniczne.

Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna, występuje bardzo rzadko i charakteryzuje się brakiem aktywności receptora LDL. Wysoki poziom cholesterolu jest już stwierdzany od urodzenia. Wartość cholesterolu całkowitego może wynosić nawet 700-1200mg/dl. [60,90] Żółtaki pojawiają się już we wczesnym dzieciństwie. Młodzi pacjenci prezentują objawy choroby wieńcowej, stenozy aortalnej oraz udarów mózgu. [90]

Heterozygoty złożone posiadają najczęściej dwie różne klasy mutacji odziedziczone od chorych rodziców i mogą mieć równie silne objawy jak homozygoty.

Hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna, ma znacznie łagodniejszy przebieg. Objawy kliniczne ujawniają się stosunkowo późno (2-3 dekada życia pojawiają się żółtaki) [90], dlatego rozpoznanie choroby stawiane jest najczęściej w wieku dorosłym, kiedy pacjent

zgłasza się już z zaawansowanymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym. Poziom cholesterolu właściwego waha się między 300-500mg/dl.

Zostały przeprowadzone liczne badania mające na celu ustalenie zależności między mutacjami genu LDL, bądź między poszczególnymi klasami mutacji, a poziomem ekspresji objawów biochemicznych i klinicznych tj. poziom cholesterolu całkowitego bądź jego frakcji LDL, lub określeniem wieku pojawienia się choroby wieńcowej u pacjenta. Niestety tych zależności nie udało się ustalić. Jednakże badania te pozwoliły wysunąć inne wnioski, mianowicie:

Heterozygoty, których mutacja warunkuje całkowity brak receptora LDL, zwykle wykazuje się wyższym poziomem cholesterolu niż heterozygoty, u której stwierdza się brak aktywności tego receptora [73]

U osób z tą samą mutacją oraz z podobnymi wartościami frakcji LDL cholesterolu, objawy zaawansowanej miażdżycy mogą ujawnić się szybciej, bądź później w zależności od czynników genetycznych, środowiskowych jak i chorób współistniejących. [11,71,101,135]

Rodzaj mutacji *LDLR* ma większe znaczenie, co do wartości cholesterolu wśród homozygot niż wśród heterozygot [87]

Łagodniejszym przebiegiem choroby charakteryzują się pacjenci z mutacją *APOB*, w porównaniu do pacjentów z mutacją *LDLR*, [86,100] do tego stopnia, że nie wszyscy spełniają kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej, a tym samym nie są kierowani na badania molekularne.

Wpływ na znacznie wyższy poziom cholesterolu mają również inne czynniki, tj. mutacja genu kodującego lipazę lipoproteinową, która obniża aktywność powstającego enzymu, a tym samym podwyższa się ilość trójglicerydów i zwiększa się ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. [68,148,149]

Gen kodujący apolipoproteinę E posiada 3 warianty (E2, E3 oraz E4). Pacjenci z wariantem E4 charakteryzują się niższą wartością frakcji HDL cholesterolu, która jeśli współistnieje z hipercholesterolemią rodzinną może prowadzić do przyspieszenia choroby wieńcowej. [64]

2.1.5.1 KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej zostały zaproponowane przez 3 niezależne grupy ekspertów: The Simon Broom Register Group z Wielkiej Brytanii (*Tab.2*) [107], MedPed Program ze Stanów Zjednoczonych (*Tab.3*) [30] oraz The Dutch Lipid Clinic Network z Holandii (*Tab.4*). [39] Wszystkie schematy biorą pod uwagę stężenie cholesterolu całkowitego, natomiast kryteria utworzone przez grupę Simona Brooma, oraz przez WHO (The Dutch Lipid Clinic Network) podkreślają także istotne znaczenie, wywiadu, historii rodzinnej, a także badania genetycznego w postawieniu ostatecznego rozpoznania.

Wg Schematu Simon Broom Register Group, celem postawienia pewnego rozpoznania muszą być spełnione kryteria „a” i „b” to jest znacznie podwyższony cholesterol całkowity oraz jego frakcji LDL i obecność żółtaków u pacjenta, bądź jego krewnego I stopnia. Do postawienia pewnego rozpoznania wystarczające jest również genetyczne stwierdzenie mutacji *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9*. Pacjenci z prawdopodobnym rozpoznaniem HF, to jest z wysokim stężeniem cholesterolu całkowitego jak i jego frakcji, oraz z krewnym I stopnia po zawale przed 60 rokiem życia lub krewnym I stopnia z wysokim stężeniem cholesterolu, powinni zostać poddani badaniom molekularnym celem potwierdzenia rozpoznania

Tabela 2 Kryteria Simon Broom Register Group [107]

Kryteria	
A	Cholesterol całkowity > 7,5mmol/l (290mg/dl) u dorosłych Cholesterol całkowity > 6,7mmol/l (260mg/dl) u dzieci lub Cholesterol LDL > 4,9mmol/l (190mg/dl) u dorosłych Cholesterol LDL > 4mmol/l (155mg/dl) u dzieci
B	Żółtaki u pacjenta lub krewnego I stopnia
C	Mutacja genu LDLR lub APOB
D	Zawał serca u krewnego I stopnia przed 60 r.ż lub krewnego II stopnia przed 50 r.ż.
E	Poziom cholesterolu całkowitego > 7,5mmol/l i krewnego I stopnia lub krewnego II stopnia

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej:

PEWNE: a i b lub c

PRAWDOPODOBNE: a i d lub a i e

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej wg schematu WHO można podzielić na pewne, prawdopodobne oraz możliwe i jest ono zależne od sumy punktów, które są przyznawane za obecność objawów takich jak: przedwczesna choroba wieńcowa, żółtaki ścięgien lub rąbek rogówkowy, wysokie stężenie LDL, dodatni wywiad rodzinny oraz potwierdzona mutacja w badaniach genetycznych.

Tabela 3 Kryteria The Dutch Lipid Clinic Network (WHO). [39]

Wywiad rodzinny	Krewni I stopnia przedwczesna choroba wieńcowa lub naczyniowa	1ptk
	Krewni I stopnia z cholesterolem LDL > 95pc	2ptk
	Krewni I stopnia z żółtakami i/lub rąbkami rogówkowym	2ptk
Wywiad	Dzieci i młodzież <18 r.ż. z cholesterolem LDL >95pc	2ptk
	Przedwczesna choroba wieńcowa	2ptk
	Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1ptk
Badanie przedmiotowe	Żółtaki ścięgien	6ptk
Badania laboratoryjne	Rąbek rogówkowy	4ptk
Badania genetyczne	Cholesterol LDL >8,5mmol/l (325mg/dl)	8ptk
	Cholesterol LDL 6,5-8,4mmol/l(250-325mg/dl)	5ptk
	Cholesterol LDL 5-6,4mmol/l (193-250mg/dl)	3ptk
	Cholesterol LDL 4-4,9mmol/l(155-193mg/dl)	1ptk
Badania genetyczne	Mutacja genu receptora LDL	8ptk
Rozpoznanie FH:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pewne >8ptk ▪ Wysoce prawdopodobne 6-8ptk ▪ Prawdopodobne 3-5ptk 		

Kryteria MedPed Program biorą pod uwagę zależność między wartością LDL-C, wiekiem pacjenta oraz obecnością krewnych ze stwierdzoną hipercholesterolemią rodzinną. [30]

Tabela 4 Kryteria MedPed Program [30]

Wartości odcięcia stężenia cholesterolu całkowitego				
	Krewni I st FH	Krewni II st FH	Krewni III FH	Brak krewnych FH
Wiek w latach				
<20	5,7mmol/l	5,9mmol/l	6,2mmol/l	7mmol/l
	220 mg/dl	228 mg/dl	240 mg/dl	270 mg/dl
20-29	6,2mmol/l	6,5mmol/l	6,7mmol/l	7,5mmol/l
	240 mg/dl	250 mg/dl	260 mg/dl	290 mg/dl
30-39	7mmol/l	7,2mmol/l	7,5mmol/l	8,8mmol/l
	270 mg/dl	278 mg/dl	290 mg/dl	340 mg/dl
>40	7,5mmol/l	7,8mmol/l	8mmol/l	9,3mmol/l
	290 mg/dl	300 mg/dl	310 mg/dl	360 mg/dl

Powszechnie używanym schematem do rozpoznawania FH jest model holenderski, zaakceptowany w 1998 r w Genewie przez Światową Organizację Zdrowia. [39,108]

W 2011 r. powstały wytyczne dotyczące postępowania w dyslipidemiach, utworzone przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS), w których opublikowano kryteria diagnostyczne do rozpoznania HeHF wg MedPed i WHO (Tab.5). [23,104] Różnią się one od kryteriów Dutch Lipid Clinic Network brakiem punktu stwierdzającego obecność mutacji w jednym z trzech genów. Nowym kryterium jest stwierdzenie „brak rozpoznania” przy osiągnięciu mniej niż 3 punkty.

W stanowisku Forum Ekspertów Lipidowych w 2013 roku zostało przedstawione kryteria rozpoznania FH adaptujące wszystkie trzy skale tj. The Simon Broom Register, MedPed Program, oraz The Dutch Lipid Clinic Network z Holandii. (Tab.6) [108]

Tabela 5 Kryteria diagnostyczne do rozpoznania klinicznego HeFH według wytycznych ESC/EAS [22,104]

Wywiad rodzinny	
Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną CAD i/lub krewny I stopnia z LDL-C > 95. centyla	1
Krewny I stopnia z Tx i/lub dzieci < 18 lat z LDL-C > 95. centyla	2
Wywiad kliniczny	
Rozpoznano u chorego przedwczesną CAD	2
U chorego występuje przedwczesna choroba naczyń mózgowych/obwodowych	1
Badanie fizykalne	
Tx	6
Obwódka rogówki < 45. rż.	4
LDL-C	
> 8,5 mmol/l (> ~330 mg/dl)	8
6,5–8,4 mmol/l (~250–329 mg/dl)	5
5,0–6,4 mmol/l (~190–249 mg/dl)	3
4,0–4,9 mmol/l (~155–189 mg/dl)	1
Pewna FH	>8
Prawdopodobna FH	6-8
Możliwa FH	3-5
Brak rozpoznania	<3

Przedwczesna CAD: u mężczyzn przed 55. r.ż, u kobiet — przed 60. r.ż. CAD — choroba wieńcowa; FH — hipercholesterolemia rodzinna; HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Tx — żółtaki ścięgien; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 6 Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej wg Stanowiska Forum Ekspertów Lipidowych 2013 [108]

Wywiad kliniczny	
1. Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60. r.ż.)	2 pkt
2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1 pkt
Wywiad rodzinny	
1. Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1 pkt
2. Krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl	1 pkt
3. Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym	2 pkt
4. Dzieci i młodzież < 18. r.ż. ze stężeniem cholesterolu LDL > 155 mg/dl	2 pkt
Badanie przedmiotowe	
1. Żółtaki ścięgien	6 pkt
2. Rąbek rogówkowy	4 pkt
Badania laboratoryjne	
1. Cholesterol LDL > 8,5 mmol/l (330 mg/dl)	8 pkt
2. Cholesterol LDL 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5 pkt
3. Cholesterol LDL 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3 pkt
4. Cholesterol LDL 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1 pkt
Badanie genetyczne	
1. Mutacja genu receptora LDL	8 pkt
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej	
Pewne	> 8 pkt
Prawdopodobne	6–8 pkt
Możliwe	3–5 pkt
Nie potwierdzone	< 3 pkt

2.1.5.1.1 KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE U DZIECI I MŁODZIEŻY

Do rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży zalecane jest przez Forum Ekspertów Lipidowych zastosowanie kryteriów *The Simon Broom Register Group*, z uwagi na brak kryterium „objawy kliniczne u probanta”. Objawy kliniczne nie są obserwowane u pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. [38,82,90]

Zaleca się pobranie krwi, celem oznaczenia poziomu cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL i HDL, a także trójglicerydów między 2-11 rokiem życia, a najlepiej między 9-11 rokiem życia (po ustabilizowaniu gospodarki lipidowej oraz przed okresem dojrzewania, kiedy ponownie zostają zachwiane poziomy cholesterolu we krwi). [48,90]. W przypadku, gdy stężenia lipidów są prawidłowe, należy ponownie przeprowadzić badanie lipidów w 18 roku życia. [90] Taki skринning uniwersalny rekomendowany przez Forum Ekspertów Lipidowych, pozwoliłby na wychwycenie wszystkich pacjentów z zaburzeniami lipidowymi w tym z hipercholesterolemią rodzinną jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. [90]

U dzieci z rodzin, w których została stwierdzona hipercholesterolemia rodzinna należy przeprowadzić skринning kaskadowy. U tych pacjentów powinno się oznaczyć stężenie lipidów pomiędzy 2-11 rokiem życia. Badanie to powinno zostać przeprowadzone na czczo oraz wykonane dwukrotnie w odstępie około 2- 3 tygodni. [90] W przypadku wysokich poziomów stężenia lipidów w osoczu, pacjenta powinno się skierować na badania molekularne celem określenia rodzaju mutacji.

Wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii wskazują na konieczność oznaczenia lipidogramu u dzieci powyżej 2 roku życia z rodzin, gdzie rozpoznano hipercholesterolemię rodzinną, bądź wywiad nie jest pewny, a także u dzieci z nadwagą i otyłych z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz z małą aktywnością fizyczną. [35]

National Lipid Association (NLA) oraz *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* zaleca wykonanie badań skринgowych u dzieci w wieku 9-11 lat. [48]

Zalecenia *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* oraz *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* wskazują na konieczność

wykonania skrinningu kaskadowego u krewnych I i II stopnia, nawet tuż po urodzeniu, koniecznie przed 10 rokiem życia. [34,48,143]

2.2 LIPIDY

Lipidy to grupa związków chemicznych, występujących w organizmach żywych, do której zalicza się m.in. tłuszcze, woski, sterole, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E, K), monoacyloglicerole, diacyloglicerole, fosfolipidy oraz szereg innych grup. Związki te odpowiadają za wiele znaczących funkcji w organizmie człowieka począwszy od elementów strukturalnych błony komórkowej, wpływając na jej płynność, asymetrię, przepuszczalność, aktywność enzymatyczną i właściwości receptorowe, poprzez przechowywanie energii, aż po udział w przekazywaniu fali depolaryzacyjnej w osłonce mielinowej.

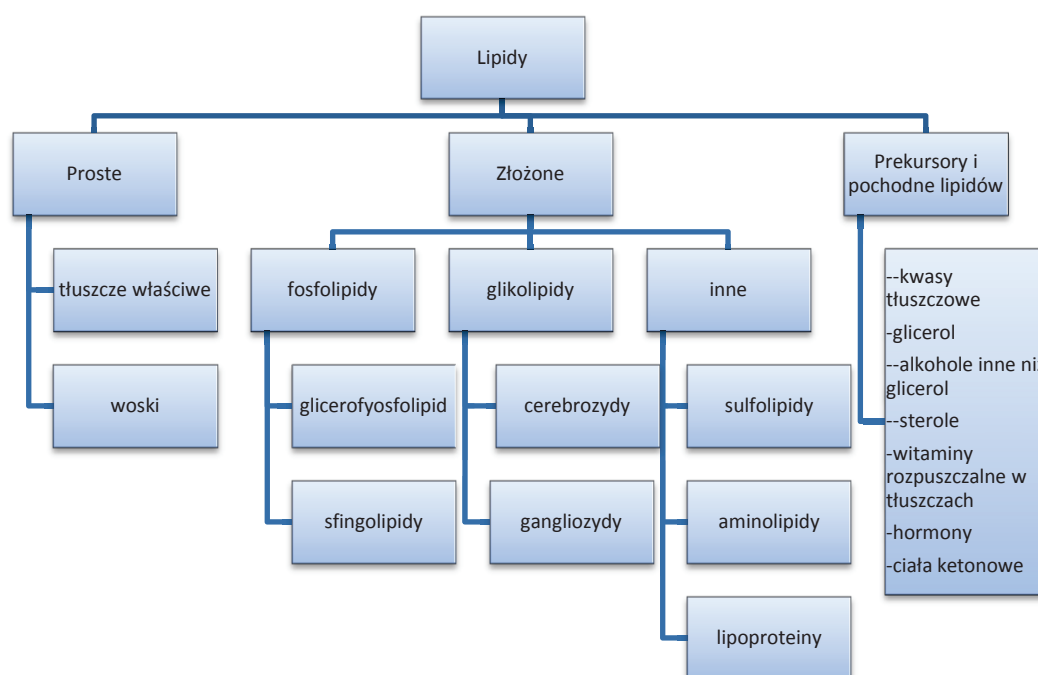
Prowadzi się następujący podział lipidów: prekursorzy, pochodne lipidów, lipidy proste oraz lipidy złożone. (*Rys. 4*)

Dwie pierwsze grupy to sterole, kwasy tłuszczowe, aldehydy, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, ciała ketonowe, glicerol i inne alkohole a także niektóre hormony.

Do lipidów prostych zaliczamy tłuszcze właściwe oraz woski.

Lipidy złożone (estry kwasów tłuszczowych z dodatkową grupą funkcyjną) dzielimy na fosfolipidy, glikolipidy oraz inne lipidy złożone (sulfolipidy, aminolipidy, lipoproteiny). [88,130]

Rysunek 4 Podział lipidów wg Bloora [88,130]



2.2.1 ROLA CHOLESTEROLU W ORGANIZMIE

Do grupy prekursorów należy przedstawiciel steroidów - cholesterol. Cholesterol w organizmie ludzkim pochodzi ze źródeł pokarmowych (egzogennych) oraz z biosyntezy (endogennych). Część cholesterolu jest wytwarzana w wątrobie, a następnie wydalana z żółcią, natomiast cholesterol występujący w żółci jest ponownie reabsorbowany z jelita.

Cholesterol występuje we wszystkich błonach biologicznych (poza błonami mitochondriów). Jest także substratem do syntezy kwasów żółciowych, hormonów steroidowych oraz witaminy D3. W cytoplazmie występuje w postaci zestryfikowanej, natomiast w płynach ustrojowych transportowany jest w lipoproteinach. [44,88,130]

2.2.2 TRANSPORT CHOLESTEROLU-LIPOPROTEINY

Struktura cholesterolu, podobnie jak triacylogliceroli oraz fosfolipidów nie pozwala na swobodne występowanie tych związków w osoczu. Dlatego ich transport odbywa się za pomocą kompleksów lipoproteinowych.

Lipoproteina zbudowana jest z hydrofobowego rdzenia triacyloglicerolowego oraz estrów cholesterolu, który umieszczony jest w otoczce fosfolipidowej oraz białkowej. Białkowa część nazywana jest apolipoproteiną (APOB, APOC, APOE). Gen, który koduje białko dla APOB znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 2 (2p24). Apoproteina B występuje w dwóch postaciach: niskomolekularna APOB-48 (produkowana w jelicie) - transportująca egzogenne lipidy z pokarmów, oraz wysokomolekularna APOB-100 (produkowana w wątrobie), charakterystyczna dla endogennego transportu lipidów z wątroby. Zdolności łączenia APOB z LDL są zależne nie tylko od sekwencji aminokwasów w białku, ale również od jej budowy przestrzennej. Ze względu na rozmiar i zawartość lipidów lipoproteiny możemy podzielić na sześć rodzajów (*Tab.7*) (*Rys.5*):

- Chylomikrony – utworzone w jelitach, transportują trójglicerydy z przewodu pokarmowego do tkanek obwodowych. Białka nośnikowe to APOB48, APOE oraz APOC (APOC-II), która aktywuje lipazę lipoproteinową. W wyniku przemian enzymatycznych trójglicerydowy rdzeń wnika do komórki, bądź staje się substratem energetycznym, ponadto powstają resztki chylomikronów.
- Resztki chylomikronów - są wiązane przez receptory lipoproteinowe znajdujące się w wątrobie oraz ulegają endocytozie. Cholesterol uwolniony z chylomikronów zmniejsza syntezę cholesterolu w wątrobie, przez hamowanie reduktazy HMG-CoA. [44,88,130]
- Lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (VLDL) - transportują lipidy z wątroby do tkanek obwodowych. Białka nośnikowe to APO B100, APOE i APOC (APOC-II), które aktywują lipazę lipoproteinową. W wyniku przemian enzymatycznych hydrolizacji ulega trójglicerydowy rdzeń. Skutkiem tych przemian są powstające przejściowo IDL.
- Lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL) - oddają fosfolipidy oraz wychwytyją estry cholesterolu utworzonego z frakcji HLD (działanie enzymu acetylotransferazy

lecytyna-cholesterol). Podczas przekształcania w LDL tracą APOE, ale białko APOB 100 pozostaje.

- Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) - dostarczają cholesterol do tkanek, które poprzez łączenie się APOB100 z receptorem LDL, ulegają internalizacji i kolejnym przemianom. Nadmiar cholesterolu w komórce hamuje ekspresję receptorów LDL, a zmodyfikowane oksydacją lipoproteiny LDL zostają wychwycone przez tzw. *scavenger receptors* monocytów oraz makrofagów, tworząc komórki piankowe, które biorą udział w tworzeniu blaszki miażdżycowej
- Lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) - stanowią magazyn APOA, APOE, APOC, które są niezbędne w transporcie lipidów

Rysunek 5 Przemiany lipoprotein [44]

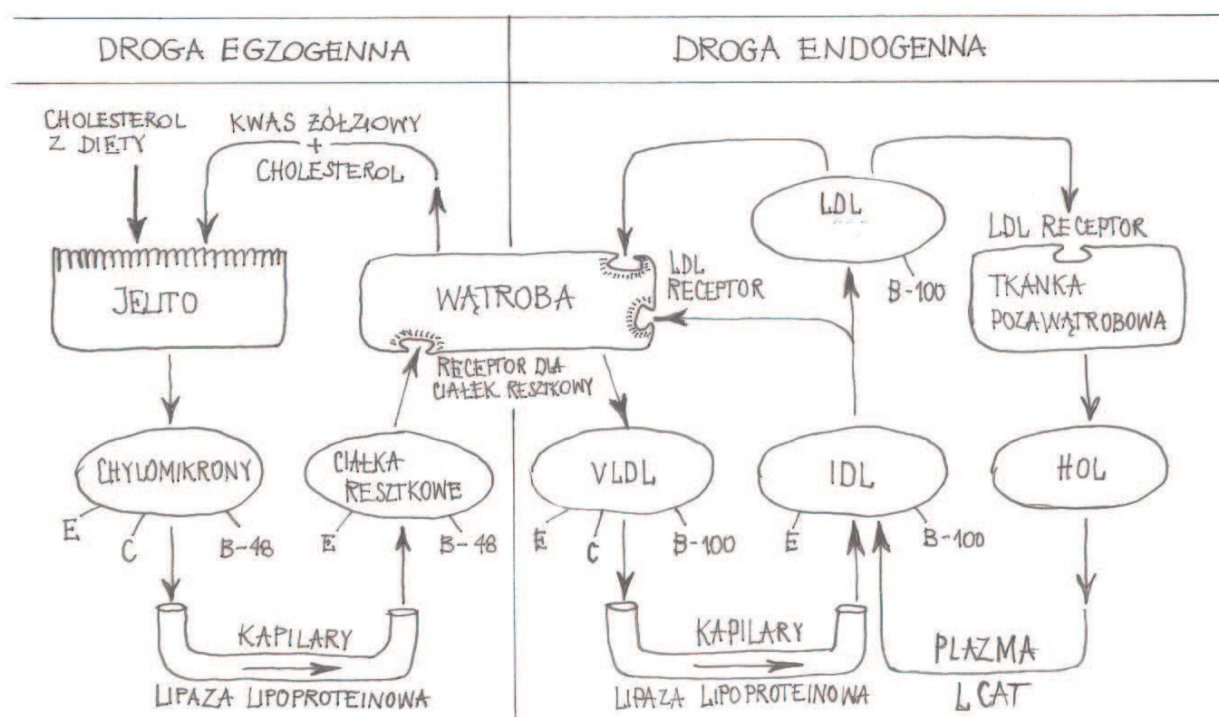


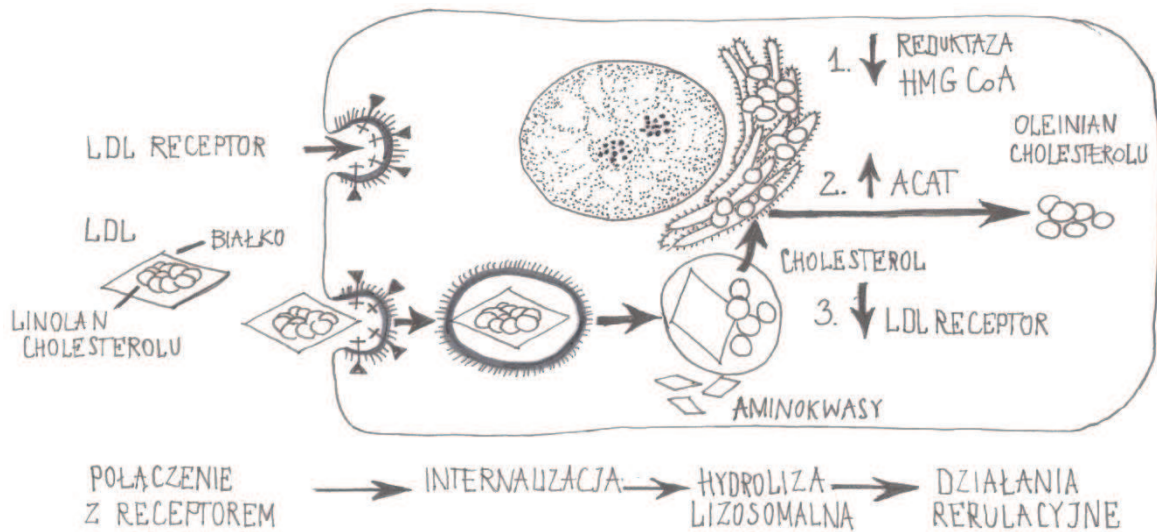
Tabela 7 Klasyfikacja lipoprotein z uwagi na rozmiar i skład [44]

Lipoproteiny	Wielkość (nm)	Skład %					Pochodzenie
		Białko	Wolny cholesterol	Estry cholesterolu	Triacylo-glicerole	Fosfolipidy	
Chylomikrony	75-1000	2	2	3	90	3	Jelito
Resztki chylomikronów	30-80	-	-	-	-	-	Naczynia Włosowate
VLDL	30-80	8	4	16	55	17	Wątroba, Jelito
IDL	25-40	10	5	25	40	20	VLDL
LDL	20	20	7	46	6	21	IDL
HDL	7,5-10	50	4	16	5	25	Wątroba, Jelito

2.2.3 REGULACJA SYNTEZY CHOLESTEROLU

Cholesterol na zasadzie sprzężenia zwrotnego reguluje swoją syntezę, poprzez hamowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (reduktaza HMG-CoA), który katalizuje tworzenie kwasu mewalonowego. Z sześciu cząsteczek kwasu mewalonowego powstaje skwalen, który następnie przekształca się w cholesterol. Część cholesterolu przetwarzana jest w inne estry cholesterolu przez acylotransferazę acetylo-CoA (ACAT) i gromadzi się w postaci chylomikronów, VLDL, oraz kropli tłuszczu. (Rys.6) [44,88,130]

Rysunek 6 Regulacja biosyntezy cholesterolu [19]



2.2.3.1 RECEPTOR LDL

W 1970 r Brown i Goldstein odkryli znaczenie fizjologiczne receptorów LDL. [16-19,47]

Gen dla receptora LDL, kodujący 860 aminokwasów, jest umieszczony na krótkim ramieniu chromosomu 19. (19p13.1-p13.3), a jego transkrypcja regulowana jest poprzez ujemne sprzężenie zwrotne.

W dojrzałym białku receptora można wyróżnić pięć domen (Rys. 7):

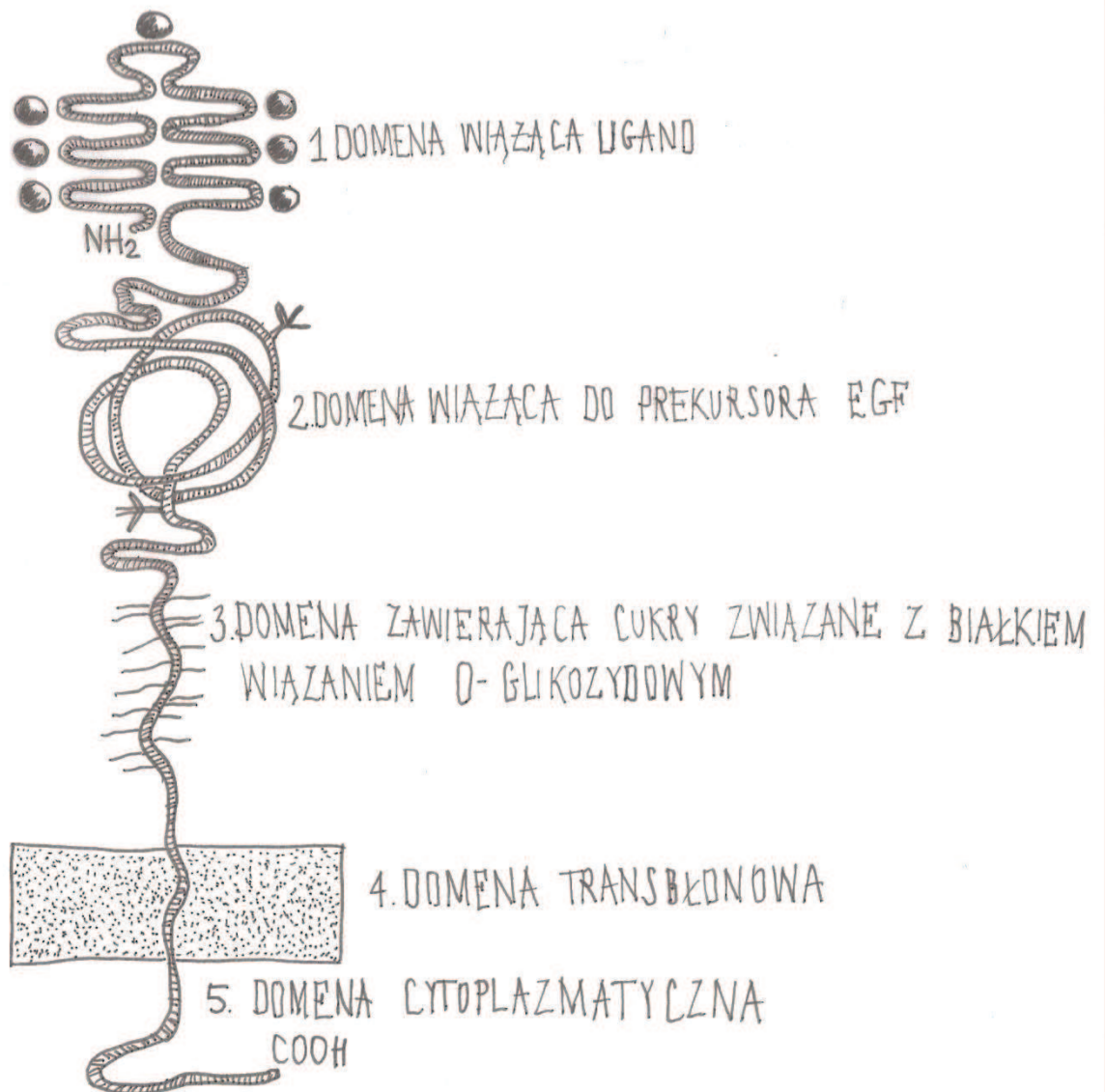
- Domena wiążąca ligand - domena receptorowa
- Domena homologiczna do prekursora EGF - jego funkcja to odłączanie lipoprotein od receptora w kwaśnym pH endosomów, oraz ponowne umieszczenie receptorów na powierzchni komórki
- Domena zawierająca cukry związane z białkiem wiązaniem O-glikozydowym - najprawdopodobniej stabilizują receptor
- Domena transbłonowa – zakotwicza receptor w błonie komórkowej
- Domena cytoplazmatyczna – kontroluje interakcje receptora z dołkami opłaszczonymi. Receptor LDL, ma zdolność łączenia się z dwoma ligandami: APOB 100 (obecnych na LDL) oraz APOE (obecnych na VLDL), tylko, gdy jest umieszczony w dołku opłaszczonym klatryną. Klatryna w cytoplazmie bardzo szybko

odłącza się. Jedna taka przemiana trwa około 10 minut i ulega powtórkom bez względu na przyłączenie kolejnego ligandu do receptora. Natomiast endocyty łącząc się tworząc endosom, w których wnętrzu pH spada poniżej 6,5. Do endosomu dołączają się lizosomy, rozkładając cząsteczki LDL. Te reakcje powodują napływ cholesterolu do cytoplazmy oraz hamowanie reduktazy HMG-CoA i aktywowanie ACAT. (*Rys.6*)

Taki sposób funkcjonowania jest zgodny z zapotrzebowaniem komórki na cholesterol.
[57,88,130]

Rysunek 7 Budowa receptora LDL [19]

RECEPTOR LDL



2.3 ROLA CHOLESTEROLU W PATOGENEZIE MIAŻDŻYCY

Cholesterol, który jest przenoszony przez zmodyfikowane lipoproteiny (głównie LDL), powoduje szkodliwe działanie na ścianę naczyń krwionośnych. [93,144] Cząsteczka LDL zostaje zmodyfikowana w procesie oksydacji. W pierwszym procesie, modyfikacji ulegają głównie składniki lipidowe. Tak zmienione lipoproteiny nadal uczestniczą w obiegu cholesterolu łącząc się z receptorem lipidowym ApoB/E. Kolejno modyfikacji ulegają części

białkowe lipoprotein - tak zmieniona cząsteczka jest nierozpoznawalna przez w/w receptory. W ścianie tętnicy następuje akumulacja zmodyfikowanych lipoprotein.

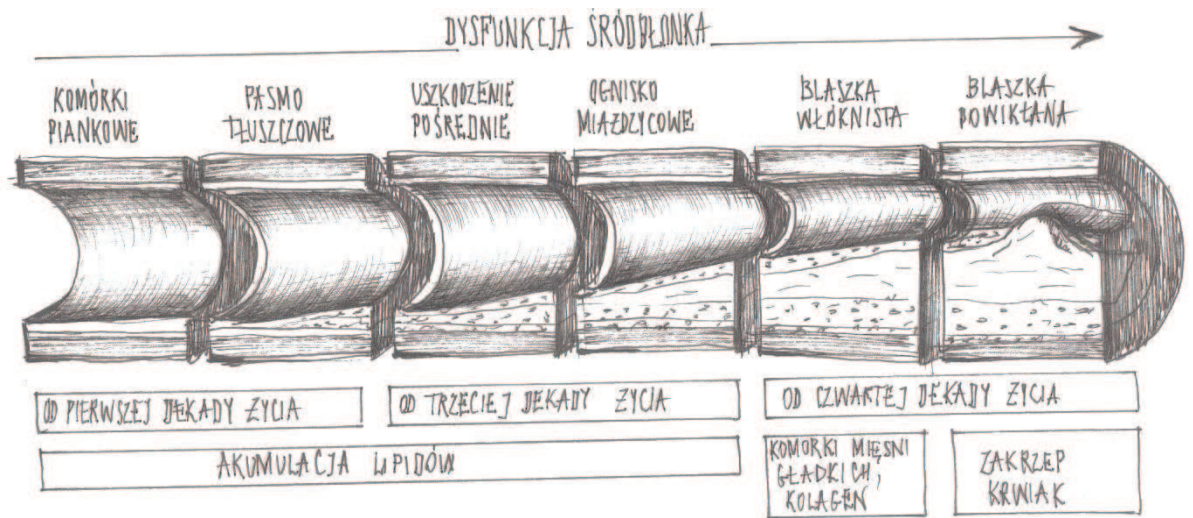
Lipoproteiny, które ulegają pierwszej części modyfikacji, wywołują liczne procesy patologiczne. Zaburzają syntezę tlenu azotu przez komórki śródbłonna, pobudzają komórki do uwolnienia czynnika chemotaktycznego dla monocytów oraz czynnika aktywującego makrofagi. Hipercholesterolemia aktywuje układ renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II poprzez aktywację oksydazy NADP/NADPH, prowadzi do powstania anionu ponadtlenkowego w ścianie naczynia krwionośnego. [93,120]

Aktywowane makrofagi gromadzą odkładające się w ścianie naczynia zmodyfikowane lipoproteiny. Komórki te tracą zdolność przemieszczania się, stając się jednocześnie częścią ściany naczynia – w ten sposób powstaje komórka piankowata.

Rozróżniamy sześć typów zmian miażdżycowych (Rys.8):

- Typ I – obecne są komórki piankowate
- Typ II – w zmianie obecne są komórki mięśni gładkich
- Typ III – obecne są pozakomórkowe złogi tłuszczowe (typ 2 i 3 to nacieczenia tłuszczowate)
- Typ IV – powstaje rdzeń lipidowy tworzony przez liczne pozakomórkowe złogi tłuszczowe; otoczka rdzenia składa się z błony wewnętrznej. Błazna wpukla się do ściany naczynia. Istotne znaczenie ma stan zapalny ściany naczynia.
- Typ V- charakteryzuje się dużym zwężeniem światła naczynia. Va- składa się z rdzenia oraz tkanki łącznej; Vb- obecne są zwapnienia; Vc- brak rdzenia, duża zawartość włókien kolagenowych
- Typ VI- błazna może ulec pęknięciu. Jest to tak zwana błazna powikłana. Krew dostając się do rdzenia aktywuje procesy krzepnięcia, a w konsekwencji zakrzep zamyka światło naczynia

Rysunek 8 Etapy rozwoju miażdżycy wg Stary'ego [120]



Nacieczenia tłuszczowate są spowodowane odpowiednio wysokim stężeniem cholesterolu w organizmie i są do zaobserwowania już w wieku dziecięcym. [128] Rozległość nacieczenia tłuszczowatego jest zależne od stężenia LDL.

Pierwsze trzy typy powstawania miażdżycy są procesem odwracalnym.

2.4 DYSLIPIDEMIA

Dyslipidemia to nieprawidłowe wartości jednej z frakcji cholesterolu, bądź trójglicerydów, w przypadku prawidłowo pobranych badań - po 9-12h przerwy po posiłku. Frakcje cholesterolu są oznaczane w laboratorium metodą bezpośrednią, wyjątek stanowi cholesterol LDL, którego wartość wylicza się przy pomocy formuły Friedewalda

$$\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG} / 2,2 \text{ (dla mmol/l)}$$

$$\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG} / 5 \text{ (dla mg/dl)}$$

W przypadku, gdy trójglicerydy przekraczają wartość 4,5mmol/l (400mg/dl), cholesterol LDL należy oznaczyć również metodą bezpośrednią. [22,33,104]

Rozróżniamy następujące postaci dyslipidemii:

- Hipercholesterolemię (podwyższony poziom cholesterolu całkowitego i/lub frakcji LDL)
- Aterogenną dyslipidemię:
 - Hipertrójglicerydemię (podwyższony poziom trójglicerydów)
 - Hiperlipemię mieszaną.
 - Obniżone stężenie frakcji HDL
- Zespół chylomikronemii – stała obecność chylomikronów w osoczu. [4]

Zaburzenia lipidowe definiujemy, jako poziom cholesterolu odbiegający od normy, który został przedstawiona w poniższych tabelach. (Tab.8, Tab.9)

Tabela 8 Normy wartości stężeń lipidów w surowicy krwi u dorosłych [131]

DOROŚLI			
CHOLESTEROL CAŁKOWITY		≤ 5 mmol/l	≤190 mg/dl
TRÓJGLICERYDY		≤ 1,7 mmol/l	≤ 150 mg/dl
LDL-CHOLESTEROL		≤ 3 mmol/l	≤ 115 mg/dl
	Kobieta	>1,2mmol/l	>45mg/dl
HDL-CHOLESTEROL	Mężczyzna	>1mmol/l	>40mg/dl

Tabela 9 Wartości stężeń lipidów i lipoprotein w osoczu wg. Panelu Ekspertów NCEP (National Cholesterol Education Program, Expert Panel on Cholesterol Levels in Children). Punkty odcięcia - 95 i 75 centyl. [90]

Kategoria	Stężenie akceptowane	Stężenie graniczne	Stężenie wysokie
Cholesterol całkowity	<170	170-199	≥ 200
LDL-cholesterol	<110	110-129	≥ 130
Nie-HDL cholesterol	– <123	123 – 143	≥ 144
Apo-B	<90	90 – 109	≥ 110
Trójglicerydy			
0-9 rż	< 75	75 – 99	≥ 100
10-19 rż	<90	90 – 129	≥ 130
HDL-cholesterol	>45	35 – 45	

2.4.1 HIPERCHOLESTEROLEMIA

Hipercholesterolemię możemy podzielić na pierwotną oraz wtórną.

Hipercholesterolemia pierwotna najczęściej ma podłoże genetyczne:

- monogenowe tj: hipercholesterolemia rodzinna, oraz hipercholesterolemia dziedziczna w sposób autosomalny recesywny (mutacje genu *ARH*, mutacje w genach *ABCG5* lub *ABCG8*, brak 7 α -hydroksylazy)
- wielogenowe - uwarunkowaną licznymi polimorfizmami w genach oraz dietą, która zawiera wiele nienasyconych tłuszczów zwierzęcych. Grupa chorych charakteryzuje się czterokrotnie wyższym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia wtórna jest najczęściej objawem innej choroby np. niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego, celiakii, przewlekłej niewydolności nerek, choroby wątroby przebiegającej z cholestazą. Jest również związana z przyjmowaniem niektórych leków:

progestageny, estrogeny, pętlowe kortykosteroidy, cyklosporyna, inhibitory proteazy. [44,55,90,132]

2.5 LECZENIE HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

Jednym z ważniejszych aspektów leczenia hipercholesterolemii rodzinnej jest edukacja chorego. Bez świadomości choroby oraz jej konsekwencji, a także zrozumienia istoty leczenia dietetycznego jak i farmakologicznego nie jest możliwy do osiągnięcia sukces terapeutyczny. [78,142]

Ważne jest, aby każdy pacjent otrzymał osobiście informacje od lekarza na temat genetycznego podłoża choroby, możliwych powikłaniach oraz konieczności stosowania diety i farmakoterapii przez całe życie. Możliwe jest również wsparcie dietetyka jak i psychologa klinicznego.

Pacjent powinien zmodyfikować styl życia, poprzez zwiększenie aktywności fizycznej, utrzymywanie prawidłowej masy ciała oraz ciśnienia tętniczego, a także rezygnację z używek (alkohol, papierosy).

Zastosowana dieta powinna być niskocholesterolowa wg NLA zawartość cholesterolu nie powinna przekraczać 200 mg/dobę (to jest < 7% pozyskiwanej energii). [48] Nasycone kwasy tłuszczowe pacjent powinien zastąpić wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, kwasami tłuszczowymi omega-3, ponadto powinien spożywać roślinne sterole oraz błonnik. Jednakże zastosowanie odpowiedniej diety pozwala obniżyć stężenie lipidów w osoczu jedynie do 15%. [109,142]

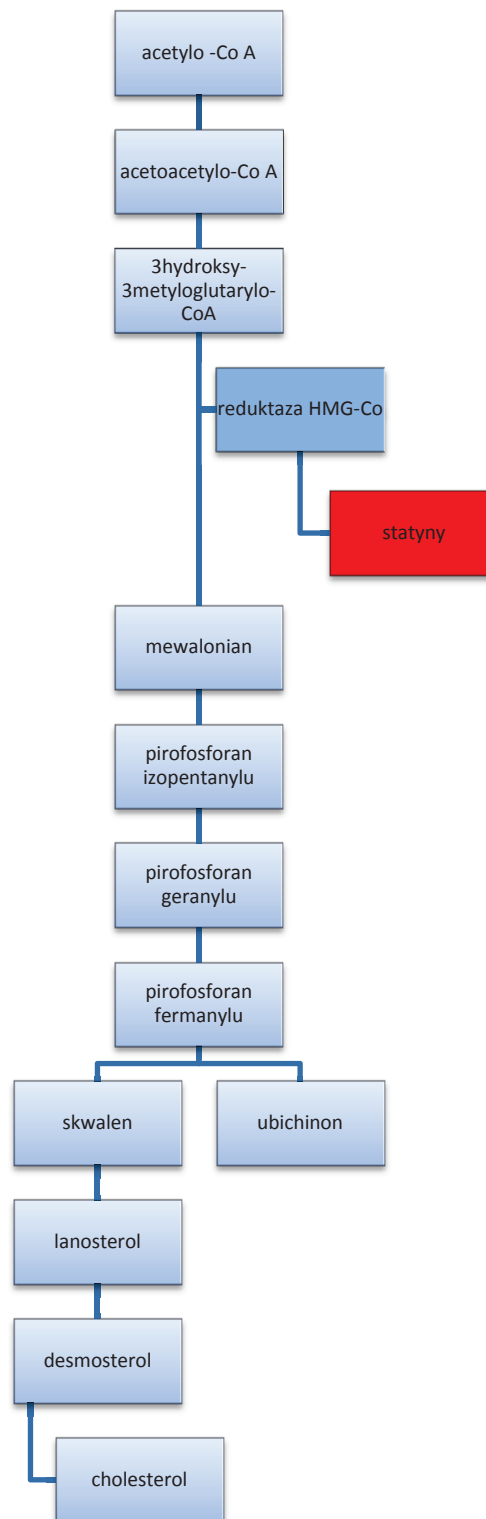
Aby jeszcze skuteczniej obniżyć poziom cholesterolu należy zastosować statyny (inhibitory reduktazy 3- hydroksy-3-metylo-glutarylokoenymuA; HMG-CoA). (Rys.9) Statyny hamują przemianę HMG-CoA do mewalonianu, prekursora steroli, powodując tym zmniejszenie syntezy cholesterolu, jednocześnie zwiększając syntezę i ekspresję receptorów LDL. [114] Zastosowanie leczenia hypolipemizującego we wczesnym okresie życia może zmniejszyć ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego o około 80%. [140] U pacjentów dorosłych zalecane są statyny, w dawkach maksymalnie tolerowanych przez pacjenta, które są w stanie uzyskać rekomendowane stężenie cholesterolu LDL. [81,122,124,125] Efekt terapeutyczny można spotęgować poprzez zastosowanie ezetynibu oraz żywic wiążących

kwasy tłuszczowe. [53,61] Leczenie wyłącznie ezety nibem bądź żywicami nie ma udowodnionego wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W przypadku, gdy leczenie farmakologiczne oraz dietetyczne okazuje się niewystarczające możliwe jest zastosowanie LDL aferezy. Taka terapia może poprawić rokowania pacjenta. [50,103,134,147] W przypadku chorych z homozygotyczną postacią leczenie aferezą jest zwykle postępowaniem koniecznym. [74]

Najnowszym leczeniem, zarejestrowanym obecnie jedynie w USA, jest terapia poprzez stosowanie lomitapidu. Lomitapid jest doustnym inhibitorem mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MDT). Bierze on udział w tworzeniu apolipoproteiny B w enterocycie i hepatocycie powodując zmniejszenie powstawania VLDL. Uzyskuje się obniżenie stężenia lipidów nawet do 44%. Jest to leczenie obarczone licznymi działaniami niepożądanymi takimi jak: biegunka, nudności, dyspepsja, wymioty, zaparcia a także podwyższenie aminotransferaz oraz stłuszczenie wątroby. [121,133]

Rysunek 9 Mechanizm działania statyn [130]



Lekiem będącym obecnie w III fazie badań klinicznych jest mipomersan - inhibitor syntezy apolipoproteiny B. Lek ten obniża stężenie cholesterolu LDL do 35%. Działaniami niepożądanymi leku są reakcje skórne po iniekcjach, objawy paragrypy, podwyższenie aminotransferaz oraz stłuszczenie wątroby. [10,84,98]

Prowadzone są badania nad białkiem PCSK9, a dokładnie nad wykorzystanie jego mutacji typu *loss-of-function*, w celu wykorzystania zmniejszenie aktywności białka PCSK9. [59,112,123]

Ostatecznym postępowaniem u chorych z hipercholesterolemią rodzinną może być przeszczep wątroby. [37,74,102] Obiecująca wydaje się również terapia genowa. [139]

2.5.1 LECZENIE DZIECI I MŁODZIEŻY Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ

Celem leczenia hipercholesterolemii u dzieci jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL minimum o 50%, lub osiągnięcie stężenia < 130mg/dl (w przypadku dzieci z cukrzycą LDL powinno być < 100mg/dl). [90]

Aby osiągnąć taki efekt terapeutyczny jednym z ważniejszych aspektów terapii podobnie jak u dorosłych jest edukacja chorego oraz wdrożenie odpowiedniej diety. Rodzice powinni być świadomi wprowadzania higienicznego i zdrowego stylu życia, z wykluczeniem innych czynników ryzyka nie tylko u dziecka, ale w całej rodzinie. Dieta z niską zawartością cholesterolu może być bezpiecznie wprowadzona już od 7 miesiąca życia, oczywiście pod kontrolą lekarza. [90] U dzieci szczególną uwagę powinno się zwrócić, by przy ograniczeniu ilości spożywanego cholesterolu, nie ograniczyć podaży wapnia, cynku, witaminy E oraz fosforu. Konieczna jest odpowiednia podaż kwasów omega 3, witaminy D, błonnika oraz roślinnych steroli. Jednakże powyższe działania, podobnie jak u pacjentów dorosłych nie są wystarczające, dlatego konieczne jest również wdrożenie farmakoterapii.

Wczesne wprowadzenie leczenia farmakologicznego wydaje się być skuteczne u chorych z hipercholesterolemią rodzinną odnośnie zmniejszenia występowania incydentów sercowo-

naczyniowych, [9] jednakże nadal brak badań stwierdzających wpływ podaży statyn w wieku dziecięcym na rozwój chorób sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym. [114]

Leczeniem pierwszego rzutu jest leczenie statynami. [35,38,63,94,104] Badania przeprowadzone z randomizacją wskazują na dużą skuteczność statyn w porównaniu z placebo. Doświadczenia przeprowadzane przez Wiegmana w stosowaniu prawastatyny u dzieci przez 24 miesiące dowiodły, że możliwe jest zmniejszenie zmian miażdżycowych w tętnicach w badaniu grubości błony wewnętrznej i środkowej (*ang. intima media thickness, IMT*) w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie zmiany miażdżycowe uległy progresji. Stąd u dzieci zastosowanie statyn ma na celu zapobieganie rozwojowi oraz dojrzewaniu blaszki miażdżycowej, a nie jak u pacjentów dorosłych zmniejszenie trombogennego potencjału istniejących blaszek. [120] W trakcie stosowania statyn u dzieci sporadycznie zostały odnotowane działania niepożądane takie jak miopatia, wzrost aminotransferaz, zaburzenia wzrastania lub dojrzewania. [38] Jednakże dane odnośnie stosowania statyn u dzieci oparte są jedynie na krótkotrwałej obserwacji, dlatego w obecnym etapie nie można przewidzieć odległych następstw stosowania powyższej terapii. [6,144]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków dopuszcza u dzieci i młodzieży stosowania lowastatyny, simwastatyny, prawastatyny, atorwastatyny i rozuwastatyny jedynie w przypadku dyslipidemii pierwotnej, w najniższej dawce, wywołującej największą redukcję cholesterolu LDL. [90,114,142] Leczenie można rozpocząć już w 8 roku życia. [90,114,142] U dziewcząt celowym byłoby włączenie statyn po wystąpieniu pierwszej miesiączki, natomiast chłopcy przed leczeniem powinni uzyskać II stopień dojrzałości w skali Tannera.

Do 2008 roku uważano, że leczenie farmakologiczne powinno być zastosowane dopiero po 6 miesiącach stosowania diety. Dziś takiej zwłoki nie uważa się za właściwą. [142]

Wg Amerykańskiej Akademii Pediatrii należy podać leki hipolipemizujące przy poziomie cholesterolu LDL >130mg/dl u dzieci z cukrzycą, >160mg/dl u dzieci z minimum dwoma czynnikami ryzyka miażdżycy lub z obciążonym wywiadem rodzinnym, oraz ≥ 190 mg u dzieci bez jakichkolwiek czynników ryzyka. [90] Statyny należy podawać u młodszych dzieci, jeśli poziom cholesterolu LDL przekracza 500mg/dl, czyli w homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. [142]

W przypadku, gdy monoterapia statynami okazuje się niewystarczająca możliwe jest dodatkowe zastosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe, bądź ezetimibu.

Colescevelam jest żywicą dość dobrze tolerowaną, dopuszczoną do stosowania u dzieci. Możliwe jest uzyskanie obniżenia stężenia LDL cholesterolu o 10-30%. Uciążliwe wydają się działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. [90]

Ezetimib hamuje wchłanianie cholesterolu ze światła jelita. Łączenie tej terapii ze statynami pozwala obniżyć poziom cholesterolu o kolejne 15-25%. [90]

2.6 MONITOROWANIE ROZWOJU MIAŻDŻYCY ORAZ EFEKTÓW LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY

Po rozpoznaniu hipercholesterolemii rodzinnej oraz po zastosowaniu leczenia hipolipemizującego u dzieci i młodzieży, pacjenta należy objąć opieką w specjalistycznych ośrodkach, w których pacjent ma dostęp do kardiologa, genetyka, pediatry, lipidologa, wykwalifikowanej pielęgniarki, dietetyka i psychologa. W Polsce nie ma wyodrębnionych ośrodków lipidologicznych. W Gdańsku w 2010 roku powstała poradnia lipidologiczna dla dzieci, w obrębie poradni diabetologicznej. [90]

Pacjent po otrzymaniu statyn powinien mieć monitorowany poziom cholesterolu oraz enzymów wątrobowych po minimum sześciu tygodniach leczenia, a następnie, co 3 miesiące w pierwszym roku otrzymywania statyn. W kolejnych latach kontrola powinna odbywać się, co pół roku. Jednak w przypadku pięciokrotnego wzrostu aminotransferaz należy odstawić leczenie farmakologiczne. [90]

Po rozpoczęciu terapii u dzieci należy regularnie oceniać stan odżywienia oraz dojrzewanie płciowe. [90]

W trakcie leczenia możliwa jest również nieinwazyjna ocena rozwoju miażdżycy. Stwierdzono, że sam wysoki poziom stężenia cholesterolu we krwi, bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, może uszkadzać naczynia. Stopień zaawansowania zmian można zaobserwować przy pomocy badania IMT oraz badania e-tracking.

IMT, czyli badanie grubości kompleksu błona środkowa - śródbłonek może uwidocznić wczesne zmiany w ścianie naczynia, w sposób prosty i nieinwazyjny. Obszarem, w którym powinno wykonywać się badanie jest tętnica szyjna. Naczynie te charakteryzuje się wyjątkową sprężystością, z niskooporowym spektrum przepływu, oraz małą średnicą warstwy

mięśniowej. Dlatego wzrost grubości kompleksu uznawane jest za rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach. [66] Stwierdzone są korelacje dodatnie między grubością IMT, a wiekiem pacjenta, płcią męską, nadwagą, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, homocysteinemią, fibrynogenem, białkiem C-reaktywnym, a także zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. [4,36,43,45,66,79,150] Powyższe badanie może być wykorzystywane w prewencji pierwotnej u osób bez objawów klinicznych choroby sercowo-naczyniowej. [14,20,23,31,51,58,66,79] Stwierdzono także związek pomiędzy grubością błony środkowej-śródbłonkiem, a powikłaniami narządowymi tj zawał mięśnia sercowego, bądź udar mózgu. [14,20,23,31,51, 66,79]

Echo-tracking to drugie równie nieinwazyjne badanie umożliwiające ocenę sztywności tętnic. W rzeczywistości zmiany struktury tętnic mogą świadczyć o zmianach miażdżycowych, długo przed pojawieniem się zaburzeń klinicznych. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikami ocenianymi w badaniu tj. wskaźnikiem sztywności beta, wskaźnikiem elastyczności Younga, wskaźnikiem podatności naczyń, szybkością fali tętna i wskaźnikiem wzmocnienia, a wiekiem pacjenta, nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią. Uważa się, że e-tracking jest badaniem bardziej precyzyjnym oraz powtarzalnym, a także może szybciej wykazać zmiany w naczyniach niż badanie IMT. [21,106]

Problemem, który stanowi przedmiotem zainteresowania klinicystów, jest poszukiwanie odpowiedzi na pytanie na ile wczesna diagnoza i odpowiednie postępowanie terapeutyczne jest w stanie pomyślnie zmienić przebieg kliniczny tych zdarzeń, oraz czy wdrożenie postępowania: zastosowania diety, ruchu fizycznego oraz leków, czyli statyn może zahamować, lub cofnąć rozwój choroby pod postacią zmian miażdżycowych w naczyniach.

3. CEL PRACY

Celem pracy była próba opracowania algorytmu postępowania diagnostycznego u pacjentów z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń gospodarki lipidowej.

Pacjenci, u których udokumentowane zostały zaburzenia gospodarki lipidowej poddani zostali dalszym badaniom diagnostycznym obejmującym badanie genetyczne w kierunku mutacji genu kodującego receptor *LDL*, *APOB*, oraz badaniom obrazującym zmiany miażdżycowe w tętnicach: IMT oraz e-tracking.

Ostatecznym celem pracy było poza udokumentowaniem istnienia u chorego rodzinnej postaci hipercholesterolemii i współistnienia objawów towarzyszących zaburzeniu - zmian naczyniowych, opracowanie postępowania terapeutycznego mającego na celu minimalizację powikłań wynikających z choroby podstawowej.

Przeprowadzone badania decydowały o kwalifikacji chorych do leczenia:

Etap pierwszy - dieta z niską zawartością cholesterolu, bogata w błonnik, roślinne sterole, z odpowiednią dla wieku podażą wapnia, cynku, witaminy E, witaminy D oraz kwasów omega3.

Etap drugi - poza leczeniem dietetycznym włączenie leczenia farmakologicznego.

Pacjenci, którzy w pierwszym badaniu wykazali nieprawidłowości w badaniu genetycznym oraz patologiczne zmiany w naczyniach, oraz spełniali kryterium wieku ≥ 8 roku życia i/lub dojrzałości płciowej rozpoczęli leczenie od włączenia statyn.

Realizacja całokształtu zamierzonego celu pozwoliło na sprecyzowanie algorytmu postępowania dla wszystkich pacjentów z rozpoznaniem hipercholesterolemii, mającego celu minimalizację powikłań choroby zasadniczej.

Główna hipoteza badawcza:

Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych dotyczące postępowania w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży jest przydatne w diagnostyce oraz leczeniu młodych pacjentów w warunkach polskich.

Dodatkowa hipoteza badawcza:

Wdrożenie leczenia statynami u dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną pozwala spowolnić rozwój miażdżycy, a tym samym zmniejsza ryzyko wczesnego wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo- naczyniowych.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1 CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Grupę badaną stanowili pacjenci, u których stwierdzono wrodzone zaburzenia genetyczne. Było to 57 dzieci w wieku $9,57 \pm 3,26$ lat. W chwili zgłoszenia do Poradni Lipidowej najmłodsze dziecko miało 1 1/12 roku, a najstarsze 17 i 2/12 lat.

Kryterium włączenia do grupy badanej stanowił obciążający wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń sercowo-naczyniowych (zawał serca, nagły zgon sercowy, udar mózgu u ojca dziecka przed 50 rokiem życia oraz u matki dziecka przed 60 rokiem życia). Liczebność grupy pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym wynosiła 49 osób (85,96%).

Natomiast 8 osób (14,04%) zostało włączonych do badania w oparciu, o przypadkowe wykazanie, w kontrolnych badaniach laboratoryjnych, zaburzeń gospodarki lipidowej. Stan odżywienia pacjentów oceniany był w oparciu o wartości BMI od $11,7 \text{ m}^2/\text{kg}$ (<3pc) do $28,6 \text{ m}^2/\text{kg}$ (>97pc) średnio $18,67 \pm 4,15 \text{ m}^2/\text{kg}$

Tabela 10 Charakterystyka badanej grupy

Wskaźnik	Wynik
Wiek zgłoszenia do poradni (lata)	$9,57 \pm 3,26$
Płeć K:M	57,9%: 42,1% (33:24)
BMI	$18,67 \pm 4,15$

We wstępnej ocenie dokonywano także wykluczenia bądź potwierdzenia u badanych, znanych czynników mogących mieć wpływ na gospodarkę lipidową takich jak: zaburzenia gospodarki węglowodanowej (poziom glikemii, poziom insulinemii, poziom hemoglobiny glikowanej), funkcji tarczycy (poziom TSH, fT4) oraz upośledzenia wchłaniania (przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej).

Tabela 11 Choroby współistniejące mające wpływ na gospodarkę lipidową

	Liczebność (n)	%
Niedoczynność tarczycy	6	10,5%
Celiakia	1	1,75%
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	7	12,28%

Hipercholesterolemię rodzinną udokumentowano i rozpoznano na podstawie wytycznych *The Dutch Lipid Clinic Network (WHO)*. (Tab.12)

Do badania zakwalifikowano chorych jedynie z potwierdzoną genetycznie mutacją genu *LDLR* lub *APOB*.

Tabela 12 Kryteria The Dutch Lipid Clinic Network (WHO). [39]

Wywiad rodzinny	Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1ptk
	Krewni I stopnia z cholesterolem LDL > 95pc	2ptk
	Krewni I stopnia z żółtakami i/lub rąbkami rogówkowym	2ptk
	Dzieci i młodzież <18 r.ż. z cholesterolem LDL >95pc	2ptk
Wywiad	Przedwczesna choroba wieńcowa	2ptk
	Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1ptk
Badanie	Żółtaki ścięgien	6ptk
przedmiotowe	Rąbek rogówkowy	4ptk
Badania	Cholesterol LDL >8,5mmol/l (325mg/dl)	8ptk
laboratoryjne	Cholesterol LDL 6,5-8,4mmol/l(250-325mg/dl)	5ptk
	Cholesterol LDL 5-6,4mmol/l (193-250mg/dl)	3ptk
	Cholesterol LDL 4-4,9mmol/l(155-193mg/dl)	1ptk
Badania genetyczne	Mutacja genu receptora LDL	8ptk
Rozpoznanie FH:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pewne >8ptk ▪ Wysoce prawdopodobne 6-8ptk ▪ Prawdopodobne 3-5ptk 		

Na realizację badania uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym NKBBN 35/2013

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki: nr decyzji 2013/09/B/N25/02786 oraz ze środków Unii Europejskiej „Dotacje na innowacje” „Inwestujemy w Waszą przyszłość” w ramach projektu Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej.

4.2 METODY

4.2.1 DANE KLINICZNE

U wszystkich badanych pacjentów został przeprowadzony szczegółowy wywiad chorobowy oraz wywiad rodzinny dotyczący chorób sercowo naczyniowych oraz występowania hipercholesterolemii w rodzinie.

W przeprowadzonym wywiadzie zebrano następujące dane: wiek, płeć, masa ciała, wysokość ciała, występowanie chorób współistniejących, występowanie w rodzinie incydentów sercowo naczyniowych u kobiet przed 60 rokiem życia oraz u mężczyzn przed 55 rokiem życia, występowanie hipercholesterolemii u pozostałych członków rodziny, stwierdzenie hipercholesterolemii rodzinnej u pozostałych członków rodziny.

Wykonane zostały pomiary ciśnienia tętniczego za pomocą sfigmomanometru automatycznego Omron M2. Rękaw do badania ciśnienia tętniczego dobierano w zależności od obwodu ramienia osoby badanej. Ciśnienie tętnicze mierzono na tętnicy ramiennej. Wartości pomiarów odnoszono do siatek centylowych ciśnienia tętniczego w odniesieniu do wzrostu pacjenta. [75] Wykonano pomiary antropometryczne przed i po włączeniu diety oraz leczenia hipolipemizującego, które odnoszono do siatek centylowych wzrostu, masy ciała oraz indeksu masy ciała chłopców i dziewcząt warszawskich z 2002 roku. [97]

W grupie pacjentów, u których analizę danych przeprowadzano w sposób retrospektywny na podstawie wywiadu oraz analizy dokumentacji medycznej zebrano dane na temat sposobu diagnostyki oraz leczenia. Były to badania oceniające poziom aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej oraz kinazy kreatyninowej. Powyższe badania były wykonane w mniejszej grupie (32, 29 i 17 osoby). Zebrano dane dotyczące poziomów enzymów wątrobowych oraz kinazy kreatyninowej przed włączeniem farmakoterapii oraz po 6 tygodniach leczenia statynami. Żaden z pacjentów nie zgłaszał dolegliwości w trakcie leczenia farmakologicznego.

4.2.2 PARAMETRY BIOCHEMICZNE

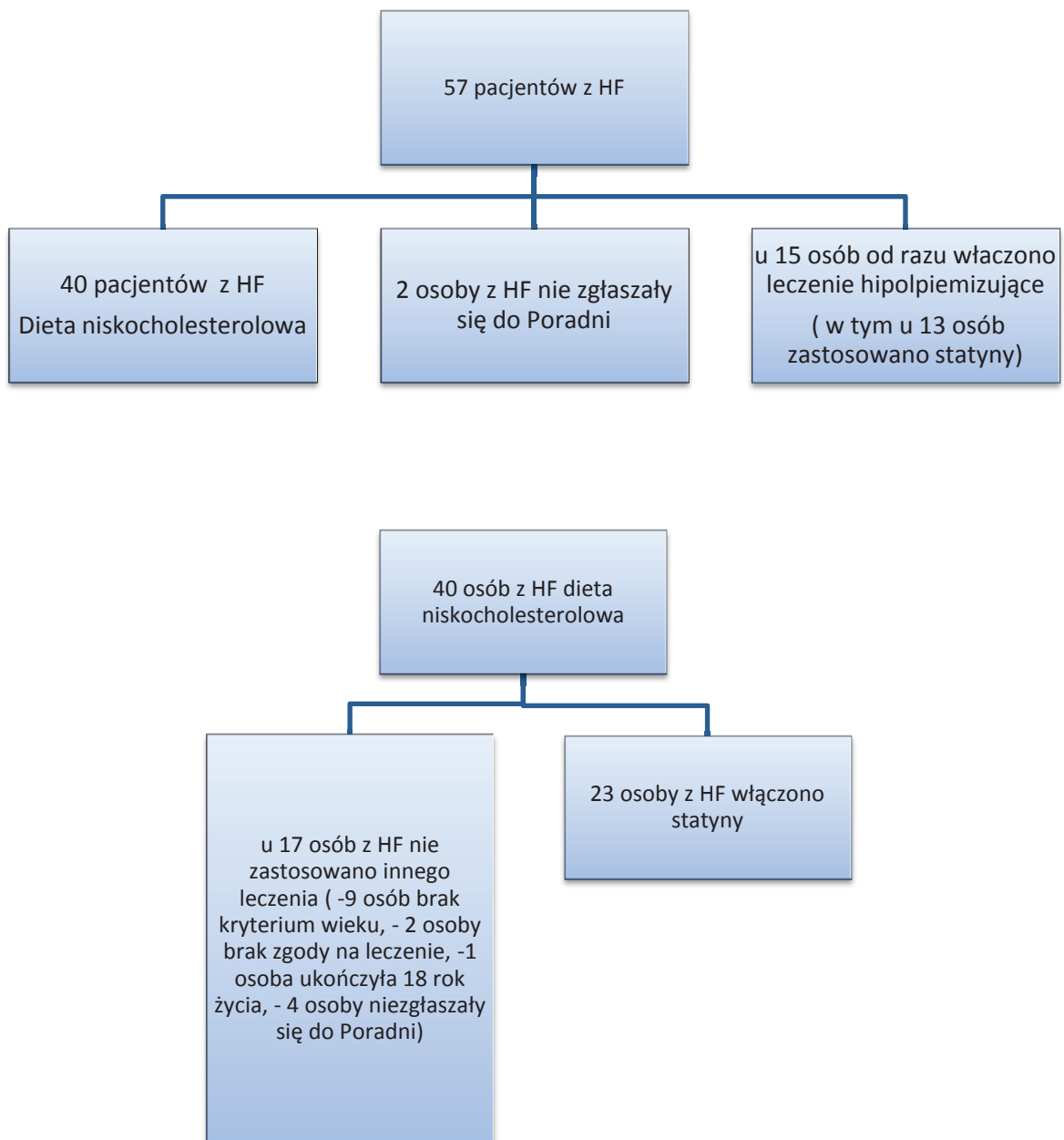
U wszystkich pacjentów oznaczono standardowymi metodami analityki medycznej w Centralnym Laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku poziom cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji HDL, trójglicerydów, apolipoproteiny A i B. Stężenie frakcji LDL cholesterolu było wyliczane z formuły Friedewalda, przy zachowanym poziomie stężenia trójglicerydów nieprzekraczającym 350 mg/dl. Wykonane zostały również badania w powyższej grupie celem wykluczenia innych przyczyn hipercholesterolemii takich jak celiakia, niedoczynność tarczycy: oznaczono TSH, fT4 oraz przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Badanie immunologiczne było wykonywane w Zakładzie Immunopatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

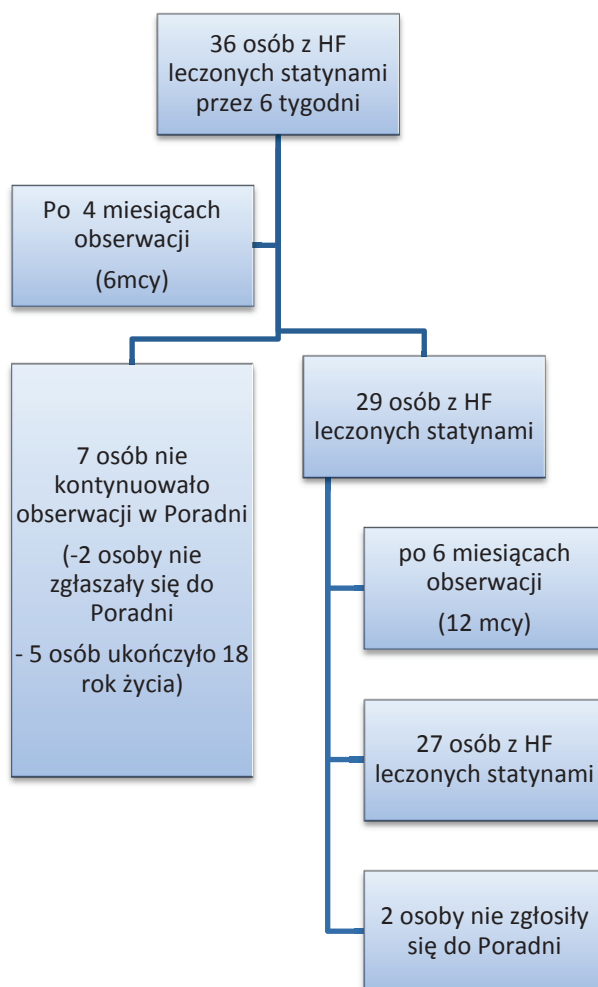
W grupie pacjentów z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej i utrzymującym się poziomem LDL-cholesterolu powyżej 190 mg/dl, pomimo stosowanej diety i bez innych obciążeń rodzinnych w kierunku chorób sercowo naczyniowych, oraz przy poziomie LDL-cholesterolu powyżej 159 mg/dl u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, zostało wykonane badanie genetyczne w kierunku mutacji genu kodującego receptor LDL, APOB. Mutacje w tych genach oznaczane były metodą PCR oraz sekwencjonowania bezpośredniego w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

W celu monitorowania leczenia została ponownie oceniona gospodarka lipidowa, po pół roku od włączenia leczenia dietetycznego oraz po 6 tygodniach od włączenia leczenia farmakologicznego. Kolejne kontrole odbywały się w odstępach 4 miesięcy i następnie 6 miesięcy. Skuteczność leczenia dietetycznego obserwowano u 40 pacjentów. U 15 pacjentów włączono od razu leczenie farmakologiczne, w tym dwie osoby miały podane inne preparaty niż statyny. Ponadto dwie osoby nie zgłaszały się do Poradni. Leczenie farmakologiczne włączono łącznie u 36 pacjentów, w tym u 23 pacjentów, u których przed włączeniem statyn zastosowano półroczną terapię dietą z niską zawartością cholesterolu i obserwowano ich przez 6 tygodni. 17 pacjentów nie otrzymało leczenia farmakologicznego: 9 osób nie osiągnęło 8 roku życia, 1 osoba ukończyła 18 lat, 2 osoby nie wyraziły zgody na włączenie statyn oraz 4 osoby nie zgłaszały się do Poradni na wizyty kontrolne. Po kolejnych 4 miesiącach leczenia statynami obserwacje leczenia kontynuowano u 29 pacjentów, gdyż 5 pacjentów ukończyło 18 lat, a 2 pacjentów nie zgłaszało się do Poradni na kontrole.

Natomiast po kolejnym pół roku leczenie farmakologiczne kontynuowało 27 osób, 2 osoby nie zgłosiły się na badania kontrolne. (Rys. 10)

Rysunek 10 Schemat przedstawiający grupy pacjentów leczonych za pomocą diety z niską zawartością cholesterolu oraz statyn





4.2.3. PARAMETRY OBRAZOWE

W badanej grupie została zmierzona grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej naczynia (IMT) przy pomocy badania USG tętnic szyjnych przed terapią, bądź w trakcie jej trwania, oraz po roku leczenia dietetycznego bądź farmakologicznego. Badana osoba była po 5 minutowym okresie spoczynku, w pozycji leżącej z głową w osi ciała zwróconą nieznacznie w kierunku przeciwnym do strony badanej. Badanie przeprowadzono przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka Alpha 6, głowicą liniową 8 MHz. Ogniskowe były stałe, a wzmocnienie obrazu dobierano, tak, aby uzyskać jak najmniejszą liczbę artefaktów w świetle naczynia. Głowicę przykładano prostopadle do tętnicy szyjnej wspólnej. Pomiaru dokonywano 2 cm od opuszki tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej, następnie wyciągano wartość średnią z obu pomiarów. Wyniki średniej grubości kompleksu intima media odnoszono do norm opracowanych przez C. Jourdana i współpracowników. (Tab.13)

Tabela 13 Normy grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa w odniesieniu do wieku oraz wzrostu. [66]

cIMT								
Wiek (lata)	L	M	S	Wzrost (cm)	L	M	S	
10	0,13	0,384	0,099	140	1,10	0,374	0,097	
11	-0,04	0,386	0,099	145	0,61	0,378	0,096	
12	-0,21	0,387	0,098	150	0,13	0,382	0,094	
13	-0,38	0,389	0,098	155	-0,36	0,385	0,094	
14	-0,56	0,390	0,097	160	-0,80	0,388	0,093	
15	-0,73	0,392	0,096	165	-1,18	0,391	0,093	
16	-0,9	0,394	0,096	170	-1,50	0,394	0,093	
17	-1,07	0,395	0,095	175	-1,75	0,397	0,093	
18	-1,24	0,397	0,094	180	-1,94	0,400	0,092	
19	-1,41	0,398	0,094	185	-2,09	0,402	0,092	
20	-1,58	0,400	0,093	190	-2,22	0,404	0,091	

M-mediana, S- współczynnik zmienności, L- współczynnik asymetrii

W powyższej grupie zostało także wykonane badanie echo-tracking (e-tracking), umożliwiające wczesne i nieinwazyjne wykrycie zmian miażdżycowych poprzez ocenę sztywności naczyń. Pomiary wykonano przed terapią, lub w trakcie jej trwania, oraz po roku leczenia dietetycznego bądź farmakologicznego. Badana osoba była po 5 minutowym okresie spoczynku, w pozycji leżącej z głową w osi ciała zwróconą nieznacznie w kierunku przeciwnym do strony badanej. Badanie przeprowadzono przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka Alpha 6, głowicą liniową do 11 MHz, oraz sfigmomanometru automatycznego Omron M2. Rękaw do badania ciśnienia tętniczego dobierano w zależności od obwodu ramienia osoby badanej. Ciśnienie tętnicze mierzono na tętnicy ramiennej. Głowicę ultrasonografu przykładano prostopadle do tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej, następnie wyciągani średnią wartość z obu pomiarów. Pomiaru dokonywano 2 cm od opuszki tętnicy. Analizowane parametry to:

- Wskaźnik wzmocnienia (*augmentation index*, AI) – jest to parametr odbicia fali, który obrazuje różnicę między drugim a pierwszym szczytem skurczowym fali tętna (ΔP). Wskaźnik wzmocnienia przedstawiony jest, jako procent ciśnienia PP. AI to

proporcja fali odbitej do ciśnienia tętna. Wartość zależna jest od czasu wyrzutu lewej komory i czasu powrotu odbitej fali.

$$AI = \Delta P / PP$$

($\Delta P = P_2 - P_1$; PP -ciśnienie fali tętna)

- Współczynnik sztywności beta (β -index) jest to stosunek logarytmu naturalnego zmian ciśnienia do zmian średnicy naczynia. Współczynnik wzrasta przy wzroście sztywności naczyń.

$$\beta = \frac{\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)}{\frac{D_s - D_d}{D_d}}$$

(P_s – ciśnienie skurczowe, P_d - ciśnienie rozkurczowe, D_s - średnica tętnicy podczas skurczu serca, D_d - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca)

- Lokalna jednopunktowa szybkość fali tętna ($PWV\beta$) jest to parametr obrazujący właściwości elastyczne tętnicy i może być różny w innych obszarach naczyniowych. Obliczany przy użyciu wskaźnika β .

$$PWV\beta = \sqrt{\frac{\beta P}{2\rho}}$$

(P -ciśnienie skurczowe krwi, ρ -gęstość krwi (1050 kg/m^3))

- Wskaźnik podatności naczyń (*arterial compliance*, AC) jest obliczany ze zmian pola przekroju poprzecznego naczynia i ciśnienia krwi

$$AC = \frac{\pi(D_s^2 - D_d^2)}{4(P_s - P_d)}$$

(P_s – ciśnienie skurczowe, P_d - ciśnienie rozkurczowe, D_s - średnica tętnicy podczas skurczu serca, D_d - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca)

- Wskaźnik elastyczności naczyń Younga (E_p) jest parametrem w większym stopniu zależnym od ciśnienia krwi w porównaniu ze wskaźnikiem β .

$$E_p = \frac{(P_s - P_d)}{\frac{D_s - D_d}{D_d}}$$

(P_s – ciśnienie skurczowe, P_d - ciśnienie rozkurczowe, D_s - średnica tętnicy podczas skurczu serca, D_d - średnica tętnicy podczas rozkurczu serca)

Wyniki parametrów e-trackingu porównywano z normami opracowanych przez M.Calabro i współpracowników. (Tab.14)

Tabela 14 Normy e-trackingu w odniesieniu do wieku. [21]

e-tracking				
Wiek	β	Ep	AC	PWV- β
3	2,19±0,80	22,4±5,3	1,82±0,59	2,90±0,33
4	2,25±1,02	23,1±10,07	1,84±0,96	2,98±0,36
5	2,30±0,99	22,4±8,6	2,23±1,06	3,03±0,45
6	2,56±1,19	27,1±13,2	1,97±1,04	3,14±0,78
7	2,60±1,30	26,1±14,7	2,06±1,25	3,08±0,82
8	2,64±1,44	29,1±15,6	2,21±1,65	3,24±0,97
9	2,89±1,30	33,1±12,7	1,71±0,98	3,49±0,56
10	3,01±1,50	32,3±13,5	2,12±1,15	3,46±0,74
11	3,09±1,23	33,9±11,8	1,86±0,62	3,60±0,59
12	2,98±1,35	34,2±17,9	2,03±1,56	3,55±0,86
13	3,02±1,41	35,0±15,2	1,82±0,83	3,57±0,84
14	3,33±1,18	39,8±18,1	1,58±0,41	3,76±0,75
15	3,38±1,35	40,3±10,2	1,68±0,81	3,09±0,56
16	3,60±1,45	44,1±15,2	1,58±0,49	4,02±0,64

β - wskaźnik sztywności beta, Ep- wskaźnik elastyczności Younga, AC- wskaźnik podatności naczyń, PWV- β –szybkość fali tętna

Badania obrazowe zostały wykonane w Zakładzie Radiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, przez jednego ultrasonografistę.¹

4.2.4. BADANIA GENETYCZNE

Do badań molekularnych została wykorzystana krew obwodowa (5ml), pobrana do próbek w etylenodwuaminoczeroctanem (EDTA), z której leukocytów wyizolowano DNA, przy użyciu metody trawienia proteinazą K, ekstrakcji fenol/chloroform i precypitacji etanolem.

Celem wykrycia wariantów genetycznych w obrębie genów *LDLR* ich ekzony oraz introny zostały zamplifikowane metoda PCR, oraz poddane sekwencjonowaniu przy użyciu

¹ Dr n. med. Dominik Świętoń- szkolenie „Badanie sztywności tętnic w ocenie subklinicznego uszkodzenia naczyń w chorobach cywilizacyjnych. eTracking- nowa nieinwazyjna metoda w ocenie funkcji naczyń” 8.12.2012. Organizator: Miro Sp .z o.o.

sekwenatora automatycznego. W obrębie genu *APOB* został zsekwencjonowany tylko fragment 26, gdyż obejmuje on zdecydowaną większość mutacji tego genu. Analiza sekwencji została przeprowadzona za pomocą oprogramowania Sequencher v.4.9 DNA Software (*Gene Codes Corporations*).

W trakcie badań została również wykorzystana technika MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) (MRC- Holland), celem wykrycia dużych rearanżacji genu *LDLR*.

Każda obecność mutacji została potwierdzona niezależnym testem PCR oraz analizą sekwencjonowania bezpośredniego lub MLPA. Wszystkie warianty genetyczne zostały opisane wg wytycznych *Human Genom Variation Society*. (hgvs.org)

W przypadku pacjentów z hipercholesterolemią, u których nie została stwierdzona mutacja w genach *LDLR*, *APOB*, poddano analizie molekularnej inne geny odpowiedzialne za hipercholesterolemię takie jak: *APOE*, *LPL*, *LIPC*.

Celem stwierdzenia potencjalnego wpływu mutacji na strukturę i funkcję białka została przeprowadzona analiza bioinformatyczna za pomocą oprogramowania Alamut package version 2.1 (*Interactive Biosoftware*). [24]

Badania genetyczne zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

4.2.5 ANALIZA STATYSTYCZNA

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej celem weryfikacji postawionych hipotez. Dla wszystkich grup zostały wyliczone liczba przypadków (N), wartości średnie (X), mediany (M), zakres (min-max), dolny i górny kwartył (25Q-75Q) i odchylenia standardowe (SD) badanych parametrów ciągłych. Weryfikację hipotezy o równości średnich poszczególnych prób przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o niejednorodnej wariancji lub o małej liczbie przypadków testem nieparametrycznym sumy rang Kruskala-Wallisa (jednorodność wariancji sprawdzano testem Bartlett'a)

Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w próbkach zależnych (przed – po leczeniu) przeprowadzono testem t-Studenta dla par dla grup o rozkładzie normalnym a dla grup o rozkładzie dalekim od normalnego testem nieparametrycznym kolejności par Wilcoxon (normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka).

Dla wybranych par parametrów przeprowadzono analizę korelacji wyliczając współczynnik korelacji Pearsona r .

Analizę wieloczynnikową przeprowadzono wykorzystując regresję wielokrotną wsteczną.

$P \leq 0.05$ uznawano za znaczące statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowy pakiet programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.1.1.14 (z dnia 2-07-2013).

5. WYNIKI

5.1 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWYCH

W badanej grupie (n= 57) średnie stężenie cholesterolu całkowitego w chwili zgłoszenia do Poradni wynosiła 287 ± 67 mg/dl, frakcji LDL cholesterolu 213 ± 73 mg/dl, cholesterolu HDL $55,9\pm 26,5$ mg/dl, trójglicerydów $94,8\pm 48$ mg/dl. Uzyskane wyniki w odniesieniu do norm fizjologicznych charakteryzowały się podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL, przy zachowanych prawidłowych wartościach cholesterolu HDL oraz trójglicerydów.

Tabela 15 Średnie wartości stężenia lipidów w surowicy krwi w badanej grupie w chwili zgłoszenia do Poradni (n=57)

Wskaźnik	Wynik	Norma
Cholesterol całkowity (mg/dl)	287±67	<199
Cholesterol LDL (mg/dl)	213±73	<129
Cholesterol HDL (mg/dl)	55,9±26,5	>35
Trójglicerydy (mg/dl)	94,8±48	<129

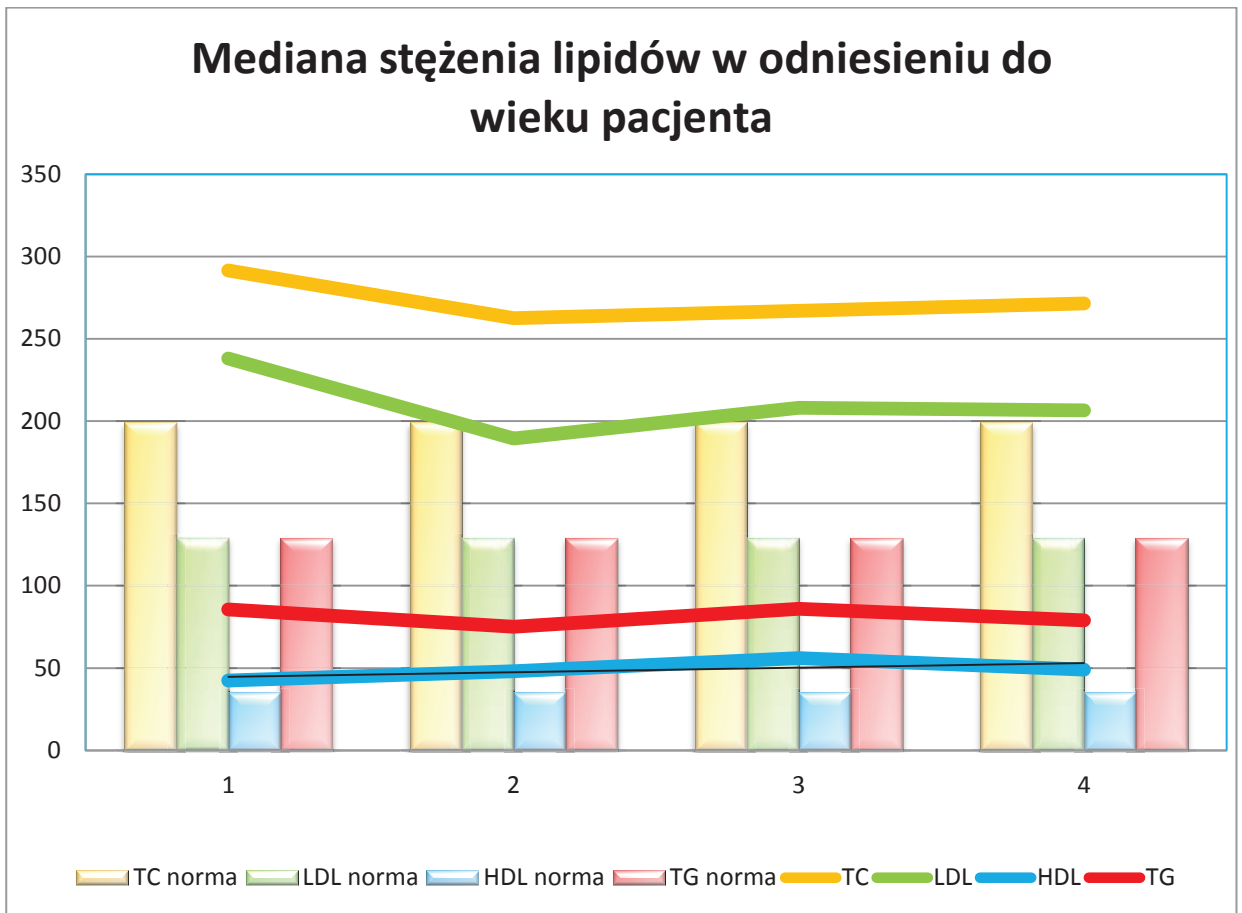
5.1.1 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO WIEKU PACJENTA

Tabela 16 Analiza stężeń lipidów badanej grupy w odniesieniu do wieku pacjenta w chwili zgłoszenia do Poradni (n=57)

Grupa	Wiek pacjentów	Liczebność N=57	Cholesterol całkowity	LDL	HDL	Trójglicerydy	
1	<6 lat	8	291,0	238,0	42,5	85,5	
2	6-10	22	262,5	189,5	48,0	75,0	
3	10-15	19	267,0	208,0	56,0	86,0	
4	>15	8	271,5	206,5	49,0	79,0	

<i>P</i>	<i>Grupa 1 vs 2 vs 3 vs 4</i>	<i>Grupa 1 vs 2</i>	<i>Grupa 1 vs 3</i>	<i>Grupa 1 vs 4</i>	<i>Grupa 2 vs 3</i>	<i>Grupa 2 vs 4</i>	<i>Grupa 3 vs 4</i>
<i>TC</i>	<i>0,488</i>	<i>0,111</i>	<i>0,353</i>	<i>0,208</i>	<i>0,638</i>	<i>0,851</i>	<i>0,791</i>
<i>TG</i>	<i>0,611</i>	<i>0,189</i>	<i>0,791</i>	<i>0,401</i>	<i>0,440</i>	<i>0,851</i>	<i>0,457</i>
<i>LDL</i>	<i>0,559</i>	<i>0,159</i>	<i>0,339</i>	<i>0,345</i>	<i>0,565</i>	<i>0,760</i>	<i>0,853</i>
<i>HDL</i>	<i>0,119</i>	<i>0,336</i>	<i>0,0524</i>	<i>0,494</i>	<i>0,0439</i>	<i>0,981</i>	<i>0,288</i>

Rysunek 11 Graficzna analiza stężeń lipidów w odniesieniu do wieku pacjenta w badanej grupie



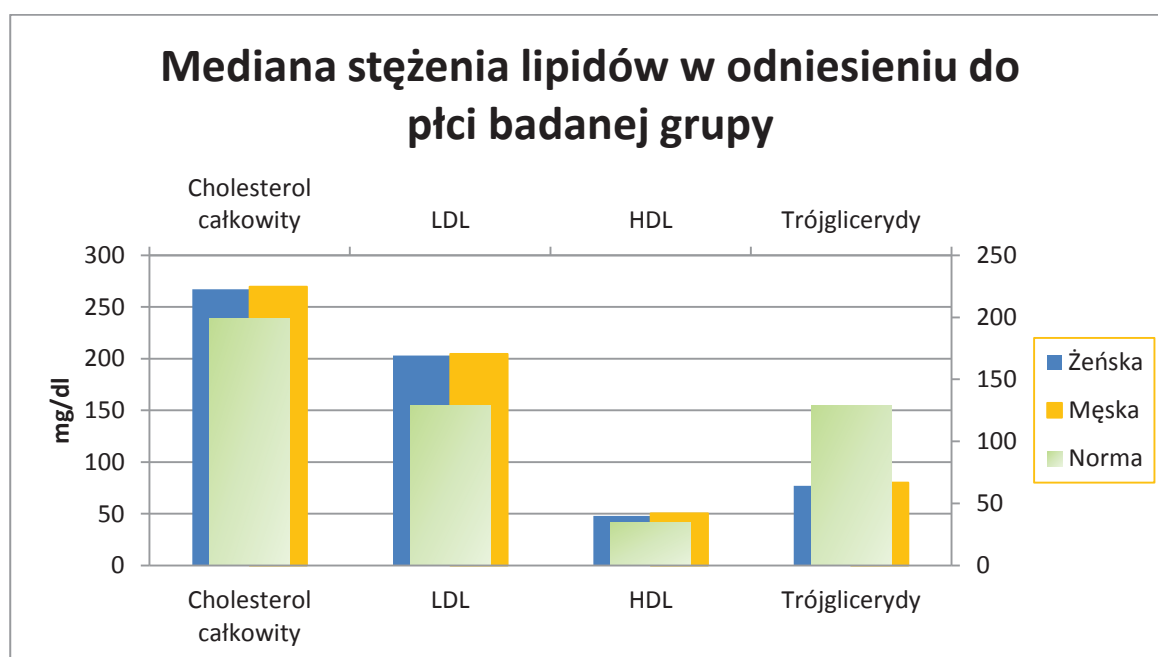
Analiza statystyczna nie wykazała istotnych współzależności pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniem cholesterolu całkowitego i jego poszczególnych frakcji za wyjątkiem frakcji HDL cholesterolu w grupie 3 i 4. U wszystkich badanych stężenie cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu były znacznie podwyższone. Największe odchylenie cholesterolu całkowitego oraz LDL cholesterolu od normy stwierdzono u dzieci poniżej 6 roku życia. W tej grupie wiekowej stwierdzono także najniższą wartość frakcji HDL cholesterolu, ale nie były to różnice istotne statystycznie. Najmniejsze odchylenie od normy cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL stwierdzono u dzieci między 6-10 rokiem życia, w tej grupie wiekowej było również najniższe stężenie trójglicerydów. Najwyższe stężenie trójglicerydów stwierdzono w grupie 3 (10-15 lat), w tej grupie również najwyższe stężenie stwierdzono w wartościach cholesterolu HDL.

5.1.2 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO PŁCI PACJENTA

Tabela 17 Analiza stężenia lipidów w odniesieniu do płci pacjenta (n=57)

Płeć	Cholesterol całkowity mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	Trójglicerydy mg/dl
Żeńska (n=33)	267	203	48	77
Męska (n=24)	269,5	204,5	50,5	80
p	0,487	0,312	0,974	0,370
Norma	<199	<129	>35	<129

Rysunek 12 Graficzna analiza zaburzenia gospodarki lipidowej w odniesieniu do płci pacjenta pacjenta (n=57)



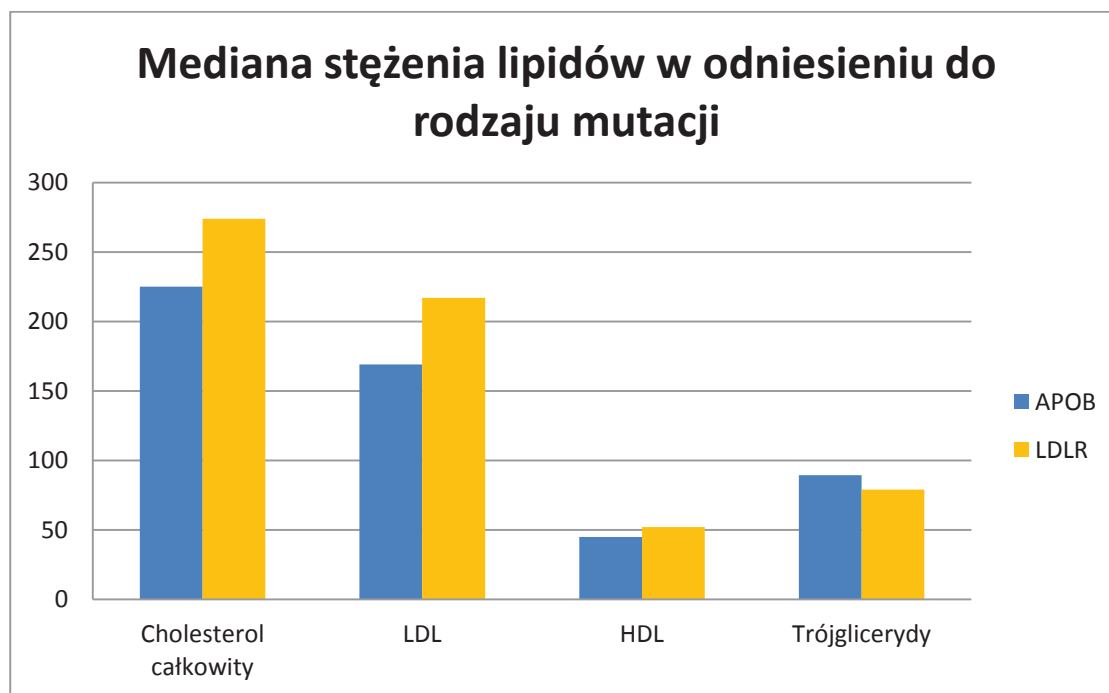
Analizując zaburzenia gospodarki lipidowej w odniesieniu do płci pacjenta stwierdzono nieznacznie niższe stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz trójglicerydów u dziewcząt, ale różnice te nie były istotne statystycznie.

5.1.3 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO MUTACJI GENETYCZNEJ

Tabela 18 Analiza stężenia lipidów w odniesieniu do rodzaju mutacji genetycznej (n=57)

Mutacja	Cholesterol całkowity mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	Trójglicerydy mg/dl
APOB (n=10)	225	169	45	89,5
LDLR (n=47)	274	217	52	79
p	0,0018	0,0077	0,0617	0,0952

Rysunek 13 Graficzna analiza stężenia lipidów w odniesieniu do rodzaju mutacji



Stwierdzono współzależność pomiędzy typem mutacji genetycznej a towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej. Wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL u osób z mutacją w genie *APOB*. Wykazane różnice były istotne statystycznie.

5.2 CHARAKTERYSTYKA GENETYCZNA

Analiza genetyczna wykazała u 47 pacjentów (82,46%) mutacje w genie LDLR, natomiast u 10 pacjentów (17,54%) mutacje w genie APOB. Wszyscy badani byli heterozygotami prostymi.

Stwierdzono znaczną dominantę mutacji LDLR. Bez względu na specyfikę mutacji nie stwierdzono istotnych różnic w wywiadach rodzinnych, bowiem u 100% pacjentów (całość grupy badanej n =57) stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania hipercholesterolemii rodzinnej.

Rysunek 14 Diagram obrazujący procentowy rozkład mutacji genetycznych u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (n=57)

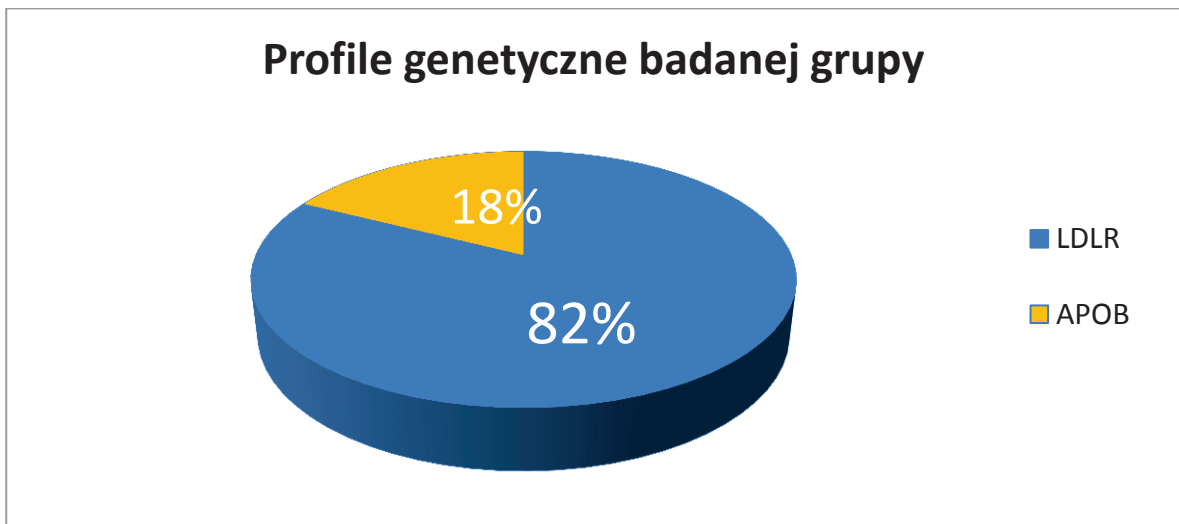


Tabela 19 Współzależność profilu genetycznego od wywiadów rodzinnych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej

Mutacja LDLR: Mutacja APOB	
Wywiad rodzinny w kierunku	
hipercholesterolemii	100% (57)
Heterozygoty proste	100% (57)
Heterozygoty złożone	0
Homozygoty	0

5.4 ANALIZA WYWIADU RODZINNEGO

W celu poszukiwania postaci rodzinnych u wszystkich 57 badanych prześlędzono wywiady w kierunku występowania wrodzonych zaburzeń lipidogramu. Szczegółowej analizy do wywiadów rodzinnych z rozrysowaniem drzewa genealogicznego dokonano u 40 rodzin. (Dane zawarto w załączniku do pracy: Suplement Rys. 36)

Występowanie choroby w obrębie pierwszego pokolenia stwierdzono u 100% badanych.

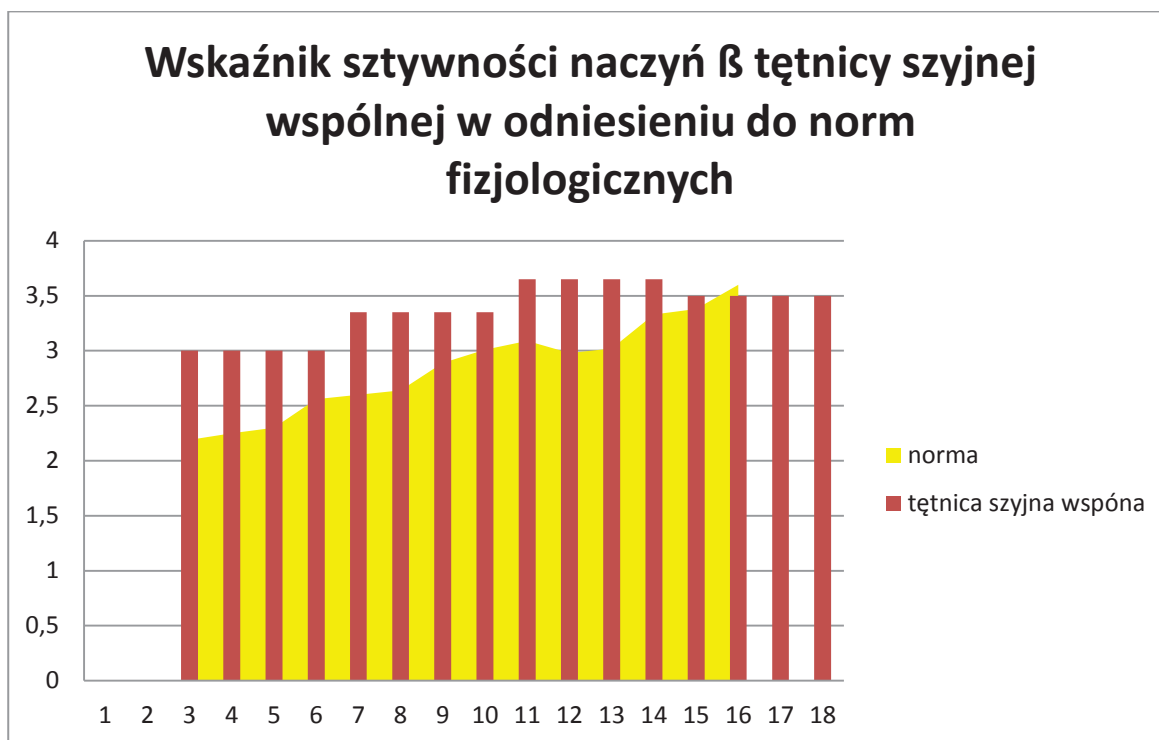
Spośród 40 badanych rodzin u 30 (75%) stwierdzono w trzech pokoleniach dodatni wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń gospodarki lipidowej oraz incydentów sercowo naczyniowych. Natomiast występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej u członków rodziny spokrewnionych stwierdzono u 17 (42,5%) spośród 40 badanych rodzin.

5.5 OCENA UKŁADU NACZYNIOWEGO BADANEJ GRUPY.

Oceny ultrasonograficznej grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa tętnicy szyjnej wspólnej dokonano u 51 badanych. Natomiast pomiaru sztywności naczyń β tętnicy szyjnej wspólnej (badanie e-tracking) dokonano u 40 badanych.

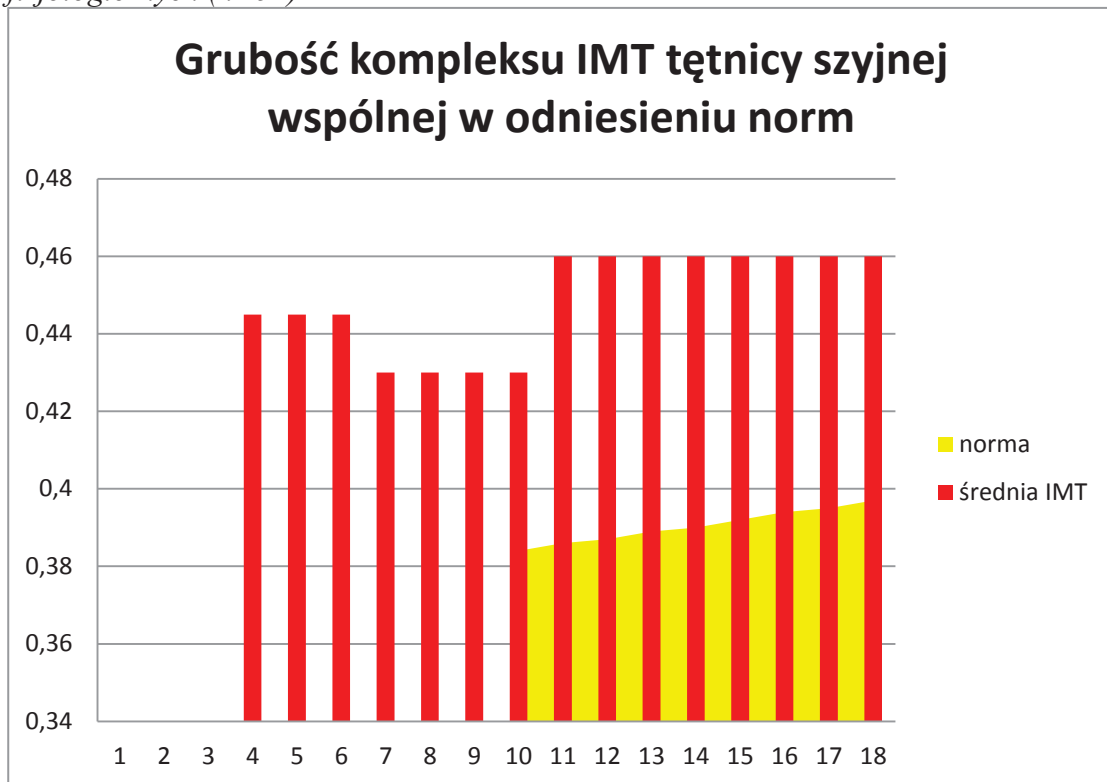
Nieprawidłowości w układzie naczyniowym ocenione przy pomocy wskaźnika sztywności β oraz badania grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa wykazano u 100% badanych.

Rysunek 15 Analiza zmiany wskaźnika sztywności naczyń β w tętnicy szyjnej w odniesieniu do norm fizjologicznych, w odniesieniu do wieku pacjenta. (n=40)



W przeprowadzonych badaniach obrazowych zaobserwowano tendencje wzrostowe sztywności naczyń wraz z wiekiem pacjenta do 15 roku życia, oraz nieznaczny spadek sztywności w przedziale wiekowym pomiędzy 15 a 18 rokiem życia. W 16 roku życia wartość współczynnika sztywności β osiąga normą dla wieku pacjenta.

Rysunek 16 Analiza Zmiany grubości IMT w tętnicach szyjnych w odniesieniu do norm fizjologicznych (n=51)



Wszystkie średnie wartości IMT w badanej grupie pacjentów były powyżej normy dla wieku. Obserwowano nieznaczny spadek grubości błony środkowej – wewnętrznej u dzieci w przedziale wiekowym pomiędzy 6 a 10 rokiem życia.

5.5.1 ZALEŻNOŚĆ ZMIAN NACZYNIOWYCH A WIEK BADANYCH PACJENTÓW

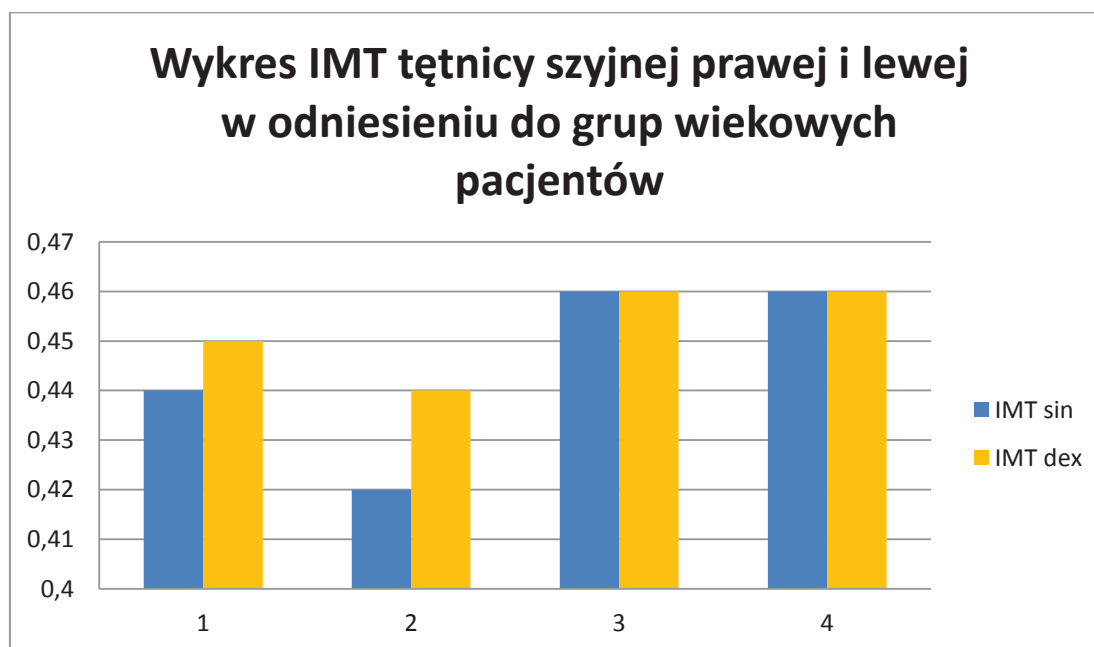
Grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa tętnicy szyjnej wspólnej prawej i lewej w badanej grupie (n=51) zmieniała się nieistotnie statystycznie z wiekiem pacjenta, jednakże prawa tętnica szyjna charakteryzowała się większą grubością kompleksu IMT do 10 roku życia.

Tabela 20 Mediana grubości IMT tętnic szyjnych w odniesieniu do grupy wiekowej pacjentów (n=51)

Grupa	Wiek pacjentów	Liczebność N	IMT lewa	IMT prawa
1	<6 lat	7	0,440	0,450
2	6-10	19	0,420	0,440
3	10-15	18	0,460	0,460
4	>15	7	0,460	0,460

<i>p</i>	Grupa 1 vs 2 vs 3 vs 4	Grupa 1 vs 2	Grupa 1 vs 3	Grupa 1 vs 4	Grupa 2 vs 3	Grupa 2 vs 4	Grupa 3 vs 4
<i>Imt lewa</i>	0,173	0,307	0,274	0,195	0,0926	0,0882	0,831
<i>Imt prawa</i>	0,602	0,523	0,761	0,603	0,228	0,336	0,783

Rysunek 17 Grubość IMT tętnic szyjnych w odniesieniu do grupy wiekowej pacjentów



W badanej grupie (n=40) stwierdzono istotnie statyczną korelację pomiędzy wiekiem pacjentka a wskaźnikami sztywności β .

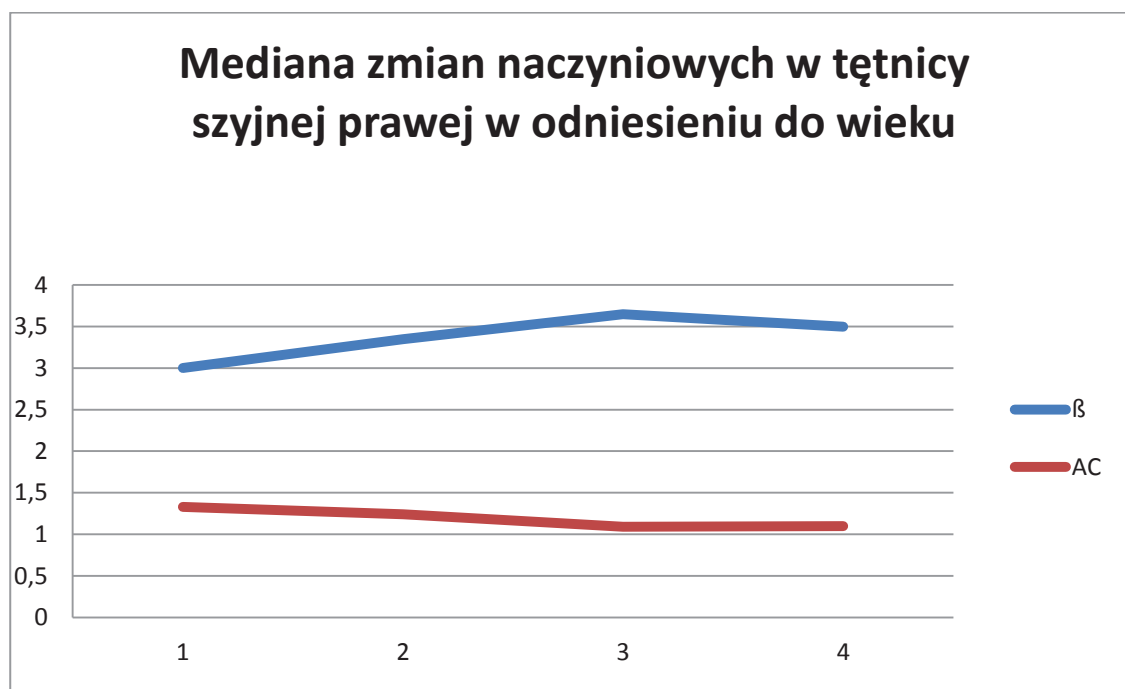
Zaobserwowano, że sztywność naczyń wzrastała, natomiast podatność naczyń zmniejszała się wraz z wiekiem pacjenta. W grupie pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 18 rokiem życia (n=5) zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie sztywności oraz zwiększenie podatności naczyń. Dzieci poniżej 6 roku życia (n=7) charakteryzowały się najniższą sztywnością oraz najwyższą podatnością, natomiast pacjenci pomiędzy 10 a 15 rokiem życia (n=13) osiągnęli największą sztywność i najmniejszą podatność naczyń.

Tabela 21 Mediana zmian naczyniowych w tętnicy szyjnej wspólnej w odniesieniu do wieku pacjenta (n=40)

Grupa	Wiek pacjentów	Liczebność N	β	AC
1	<6 lat	7	3,0	1,33
2	6-10	15	3,35	1,24
3	10-15	13	3,65	1,09
4	>15	5	3,5	1,10

<i>p</i>	<i>Grupa 1 vs 2 vs 3 vs 4</i>	<i>Grupa 1 vs 2</i>	<i>Grupa 1 vs 3</i>	<i>Grupa 2 vs 3</i>
β	0,522	0,307	0,166	0,489
AC	0,587	0,456	0,291	0,411

Rysunek 18 Mediana zmian naczyniowych w tętnicy szyjnej wspólnej w odniesieniu do wieku pacjenta (n=40)



5.5.2 ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA ZMIAN NACZYNIOWYCH

Charakter zmian naczyniowych w badaniu e-tracking odniesiono do wieku, płci, stopnia odżywiania pacjenta, oraz gospodarki lipidowej. (Szczegółowe tabele w Suplemencie: Tab. 27, Tab.27)

Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy współczynnikiem sztywności β tętnicy szyjnej w badanej grupie (n=40) a wiekiem pacjenta.

Z kolei oceniając wskaźnik podatności (AC) naczyń tętnicy wykazano nieistotną dodatnio korelację ze stężeniem frakcji LDL cholesterolu.

W dalszej analizie statystycznej stwierdzono nieistotną dodatnią korelację pomiędzy wzmocnieniem (AI) a wiekiem pacjenta, oraz istotną dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem elastyczności naczyń Younga (Ep) i lokalną jednopunktową szybkością fali tętna (PWV- β) a indeksem masy ciała.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej przeprowadzonej, wykorzystując regresję wielokrotną wsteczną stwierdzono, że wiek pacjenta jest jedynym czynnikiem wpływającym na współczynnik sztywności beta. Ponadto niezależnym czynnikiem wpływającym na lokalną jednopunktową szybkość fali tętna jest wskaźnik masy ciała.

Powyższe dane wskazują, że pacjenci młodszy, charakteryzują się mniejszą sztywnością naczyń.

Tabela 22 Korelacja wieloczynnikowa w badaniu e-tracking

	β n=40	AC n=37	AI% n=40	PWV β n=37	Ep n=37
Wiek	+	-	+		
	$p=0,046$	$p=0,089$	$p=0,078$		
HDL-C		-			
		$p=0,083$			
LDL-C		+			
		$p=0,073$			
BMI				+	+
				$p=0,005$	$p=0,005$

5.6 OCENA WPŁYWU LECZENIA PACJENTÓW Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ

Dokonano analizy porównawczej w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL cholesterolu oraz trójglicerydów u 40 pacjentów na początku leczenia oraz po 6 miesiącach zastosowania diety niskocholesterolowej.

Rysunek 19 Schemat postępowania w grupie badanych n=40, u których zastosowano dietę z niską zawartością cholesterolu przez okres 6 miesięcy.

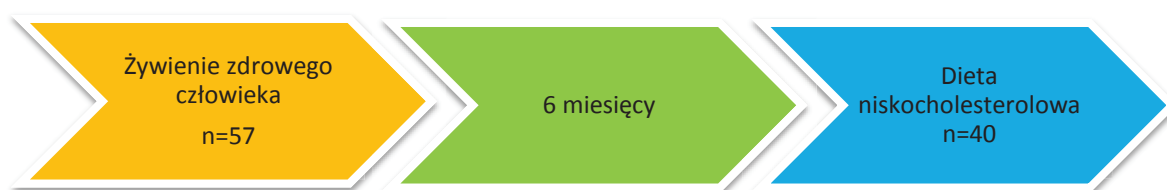


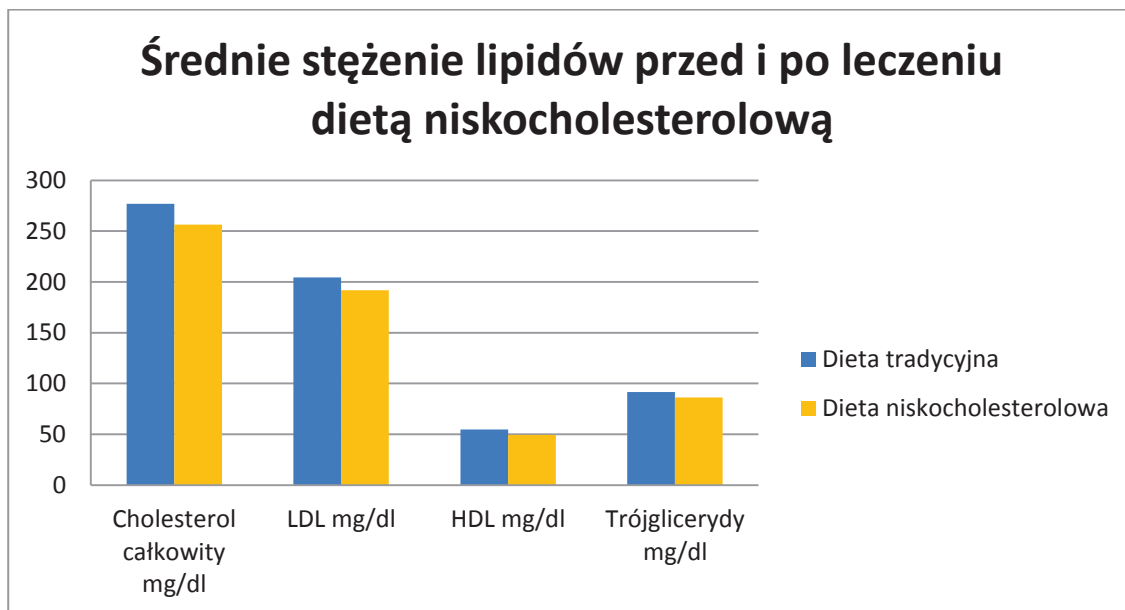
Tabela 23 Analiza stężenia cholesterolu przed i po zastosowaniu diety z niską zawartością cholesterolu n=40

	Cholesterol całkowity mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	Trójglicerydy mg/dl
Żywnienie zdrowego człowieka	276,9±54,1	204,5±62,1	54,6±27,6	91,5±37,7
Dieta niskocholesterolowa	256,5±49,1	191,9±46,5	49,4±9,9	86,3±39,4
p	<i>0,00093</i>	<i>0,1</i>	<i>0,727</i>	<i>0,394</i>

Zaobserwowano spadek średniej wartości cholesterolu całkowitego o 20mg/dl (7,2%), cholesterolu LDL o 12,6mg/dl (6,2%), wartość średnia cholesterolu HDL obniżyła się o 5,2mg/dl (9,5%), oraz trójglicerydów o 5,2mg/dl (5,7%). Tylko różnica stężenia cholesterolu całkowitego przed i po zastosowaniu diety z niską zawartością cholesterolu była istotna statystycznie (p 0,00093).

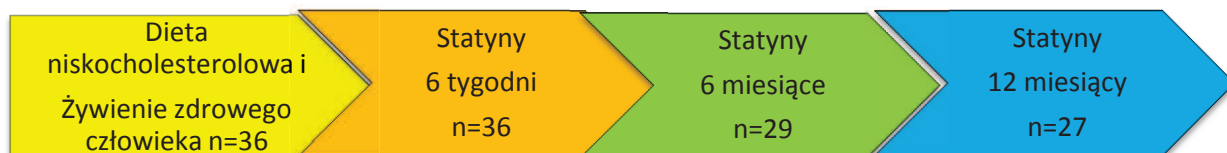
Pomimo spadku stężenia, wartości cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL były one nadal powyżej górnej granicy normy wiekowej.

Rysunek 20 Graficzna analiza stężeń lipidów przed i po zastosowaniu diety z niską zawartością cholesterolu.



W dalszym etapie badania dokonano ocenę porównawczą poszczególnych parametrów gospodarki lipidowej u pacjentów z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej w trakcie stosowania diety i statyn trzykrotnie: po 6 tygodniach od włączenia leczenia, kolejno po 4 miesiącach (5-6 miesięcy od włączenia leczenia) oraz po 6 miesiącach (rok od włączenia leczenia).

Rysunek 21 Schemat postępowania w grupie badanych, u których zastosowano statynami przez okres 6 tygodni (n=36), 6 miesięcy (n=29), oraz 12 miesięcy (n=27).



Zastosowano terapię statynami początkowo u 36 pacjentów w dawce od 5 do 20 mg na dobę średnio 10,42±2,49mg.

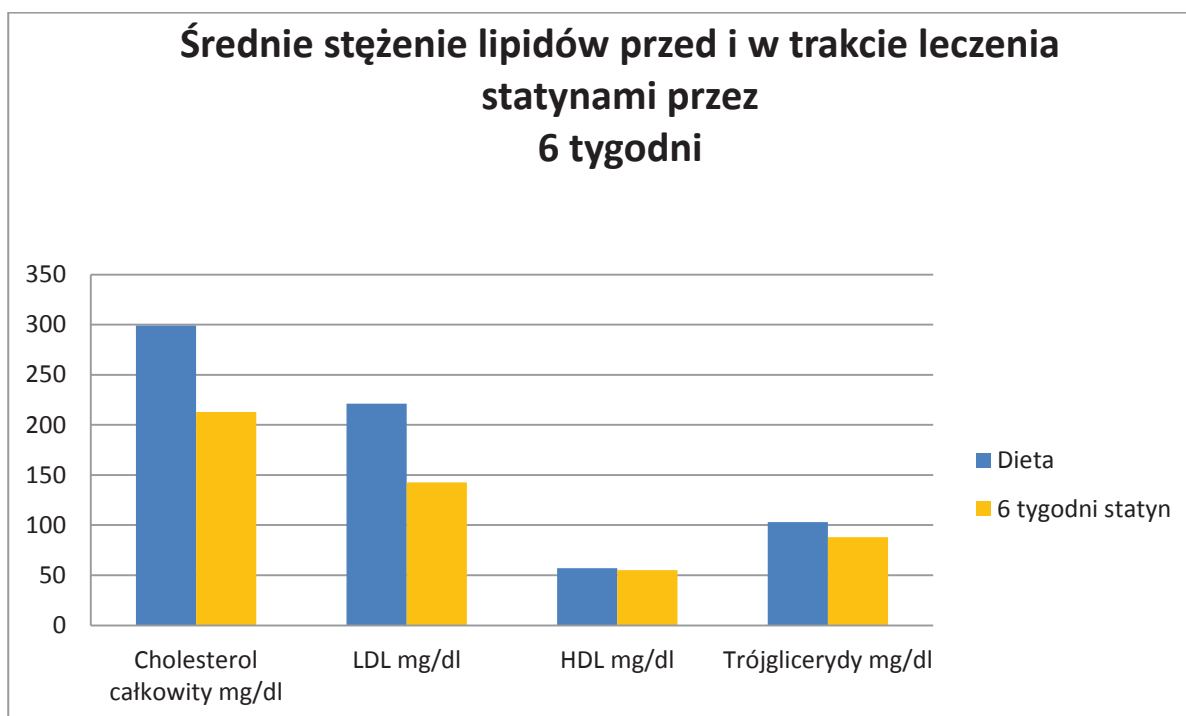
Tabela 24 Analiza stężeń cholesterolu przed i w trakcie leczenia statynami przez 6 tygodni (n=36)

	Cholesterol całkowity mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	Trójglicerydy mg/dl
Żywienie zdrowego człowieka	299,1±75,1	221,1±80,2	56,9±28,7	103,1±57,7
6 tygodni statyn	213,1±47,4	142,6±46,1	55,0±33,1	87,9±56,4
<i>p</i>	<i>0,00000</i>	<i>0,00000</i>	<i>0,179</i>	<i>0,00504</i>

Po zastosowaniu statyn przez okres 6 tygodni u pacjentów z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej średnia stężenie cholesterolu całkowitego obniżyło się o 86mg/dl (28,8%), średnie stężenie frakcji LDL cholesterolu obniżyło się o 78,5mg/dl (35,5%), średnie stężenie frakcji HDL cholesterolu obniżyło się o 1,9mg/dl (3,3%), oraz trójglicerydów o 15,2mg/dl (14,7%). Różnica stężeń lipidów przed i po zastosowaniu statyn przez okres 6 tygodni była istotna statystycznie w odniesieniu do stężeń cholesterolu całkowitego (p 0,00000), frakcji LDL cholesterolu (p 0,00000), oraz trójglicerydów (p 0,00504).

Pomimo spadku stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL nadal były one powyżej górnej granicy normy.

Rysunek 22 Graficzna analiza stężeń lipidów przed i w trakcie leczenia statynami przez 6 tygodni



Po kolejnych 4 miesiącach obserwowano zmiany wartości stężenia lipidów w grupie 29 pacjentów. Statyny były przyjmowane w dawce od 5-20mg średnio $11,03 \pm 3,04$ mg.

Tabela 25 Analiza stężenia cholesterolu przed i po zastosowaniu leczenia statynami 5-6 miesiącach od włączenia farmakoterapii (n=29)

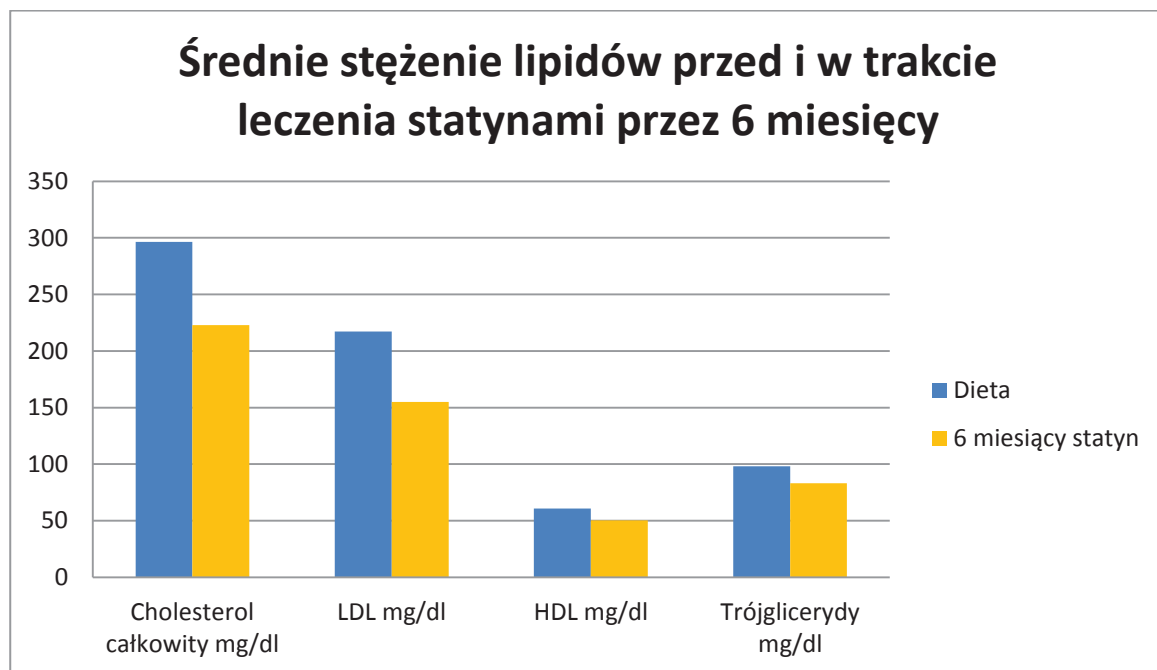
	Cholesterol całkowity mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	Trójglicerydy mg/dl
Dieta	296,5±81,7	217,3±88,7	60,8±30,8	98,1±57,9
6 miesięcy statyn	222,8±51,9	154,9±48,7	50,4±10,6	83,2±43,9
p	0,00000	0,00003	0,0685	0,0382

Analizy porównawczej dokonano po 4 miesiącach obserwacji to znaczy po zastosowaniu statyn przez 5,5-6 miesięcy. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego obniżyło się o 73,7mg/dl (24,8%), średnie stężenie frakcji LDL cholesterolu obniżyło się o 62,4 mg/dl (28,7%), frakcji HDL cholesterolu obniżyło się o 10,4mg/dl (17,1%), oraz trójglicerydów o 14,9mg/dl (15,2%). Różnica stężeń lipidów przed i po zastosowaniu statyn przez okres niespełna 6 miesięcy była istotna statystycznie dla cholesterolu całkowitego (p 0,00000),

cholesterolu LDL (p 0,00003), trójglicerydów (p 0,0382), oraz cholesterolu HDL na granicy istotności (p 0,0685)

Stężenie cholesterolu oraz jego frakcji LDL były nadal powyżej górnej granicy normy.

Rysunek 23 Analiza graficzna stężeń lipidów przed i w trakcie leczenia statynami przez 5,5- 6 miesięcy



Po kolejnych 6 miesiącach obserwowano zmiany wartości stężenia lipidów w grupie 27 pacjentów, u których zmodyfikowano leczenia statynami poprzez zwiększenie dawek, bądź zmianę leku u 5 pacjentów. Dawki przyjmowanych statyn przyjmowały wartość od 5mg do 40mg, średnio $12,63 \pm 7,321$

Tabela 26 Analiza stężenia cholesterolu przed i w trakcie leczenia statynami przez 12 miesięcy n=27

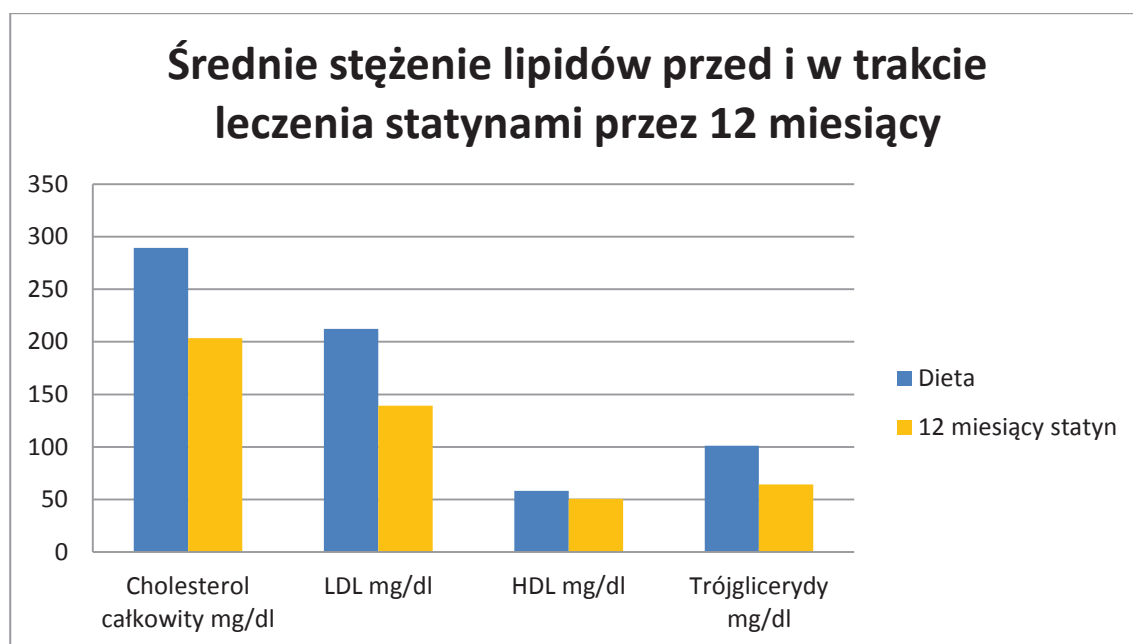
	Cholesterol całkowity mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	Trójglicerydy mg/dl
Dieta	289,4±59,84	212,2±71,16	58,22±31,9	101,2±64,3
12 miesięcy statyn	203,5±34,8	139,1±32,1	50,55±9,65	72,6±33,37
p	0,0000006	0,0000006	0,455903	0,001453

W kolejnym etapie badania po zastosowaniu statyn przez 12 miesięcy średnie stężenie cholesterolu całkowitego obniżyła się o 85,9mg/dl (29,6%), średnie stężenie frakcji LDL

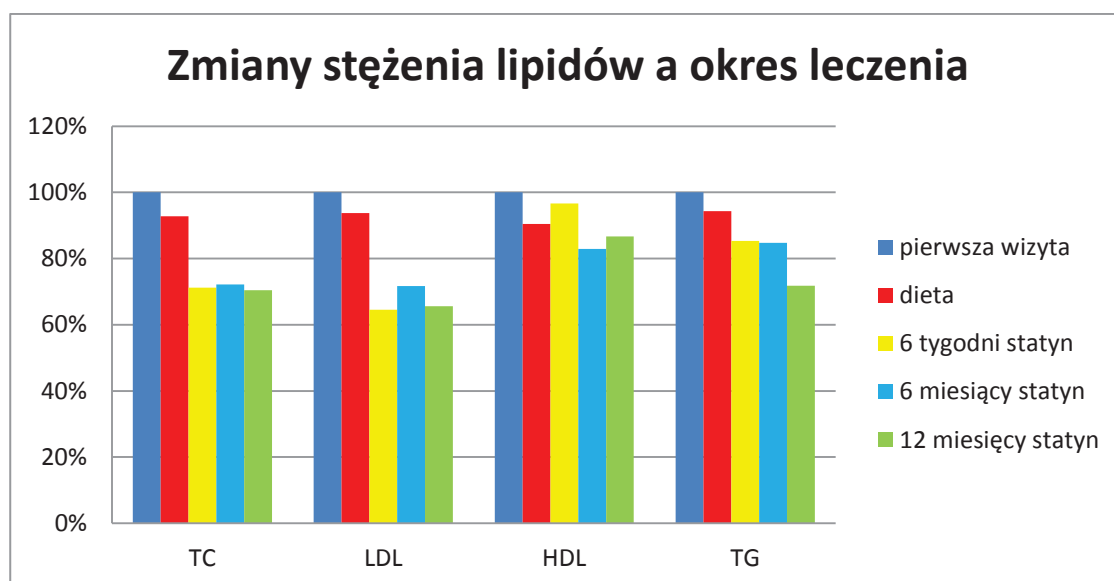
obniżyło się o 73,08 mg/dl (34,4%), średnie stężenie frakcji HDL cholesterol o 7,65 mg/dl (13,13%), oraz trójglicerydów o 28,6 mg/dl (28,2%). Różnica stężeń lipidów przed i po zastosowaniu statyn przez okres 12 miesięcy była istotna statystycznie dla cholesterolu całkowitego (p 0,0000006), cholesterolu LDL (p 0,0000006), trójglicerydów (p 0,001453), oraz nie istotna statystycznie dla cholesterolu HDL (p 0,455903).

Wartości cholesterolu oraz jego frakcji LDL były nadal powyżej górnej granicy normy.

Rysunek 24 Graficzna analiza stężeń lipidów przed i w trakcie leczenia statynami przez 12 miesięcy n=27



Rysunek 25 Graficzna analiza zmian stężenia lipidów w okresie leczenia dietą oraz statynami.



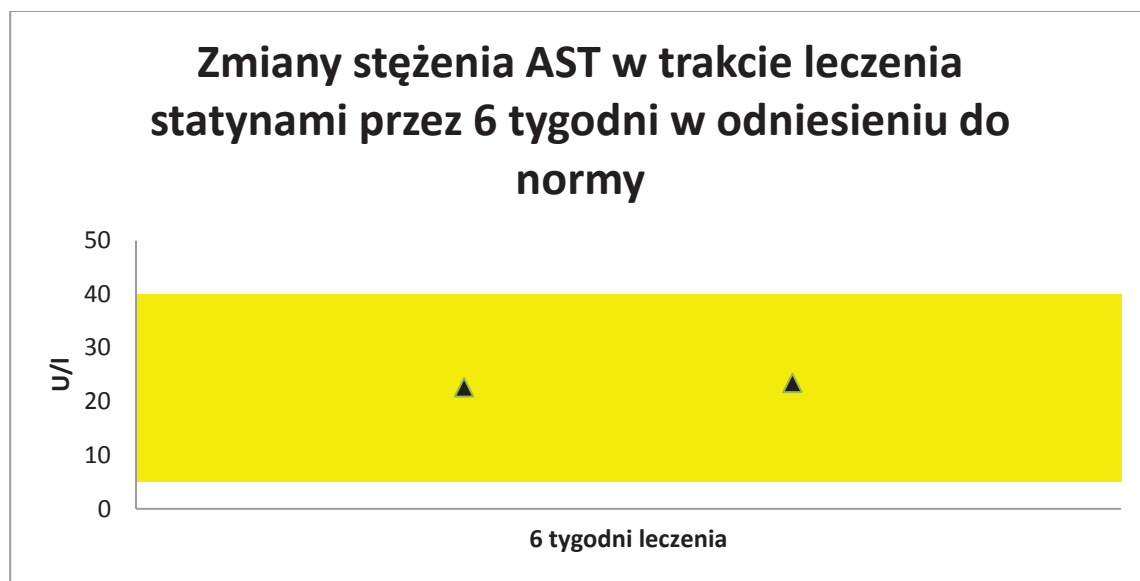
W trakcie leczenia farmakologicznego oprócz spadku stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, zaobserwowano także spadek stężenia trójglicerydów jak i frakcji HDL cholesterolu.

5.7 OCENA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LECZENIA STATYNAMI

Ocenie poddano także skutki uboczne leczenia statynami. Funkcję wątroby oraz funkcję komórki mięśniowej w identycznych przedziałach czasowych

W badanej grupie (n=29) oceniono zmianę stężenia aminotransferazy asparaginianowej w ciągu 6 tygodni przyjmowania statyn.

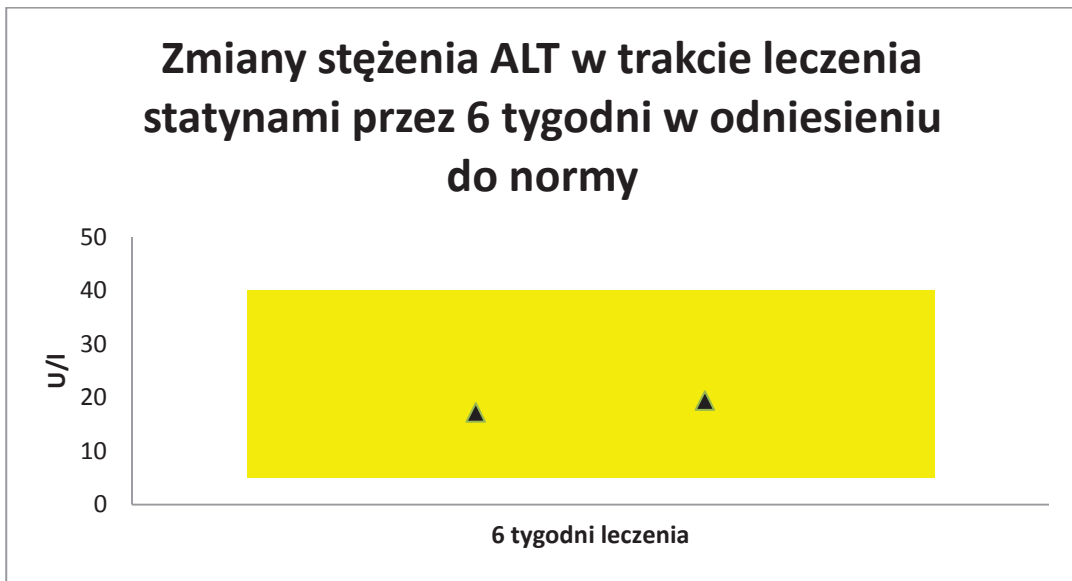
Rysunek 26 Analiza graficzna zmian stężenia AST w trakcie leczenia statynami przez okres 6 tygodni



Średnia wartość aminotransferazy asparaginianowej wzrosła z 22,6±5,5U/l do 23,4±7,3U/l. Wartość minimalna (13U/l) oraz wartość maksymalna (34U/l) przed leczeniem mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. Natomiast po leczeniu statynami przez okres 6 tygodni u jednego pacjenta zaobserwowano wzrost wartości powyżej normy (54U/l). Wzrost stężenia AST w badanej grupie nie był znamieny statystycznie.

W badanej grupie (n=32) oceniono zmianę stężenia aminotransferazy alaninowej w ciągu 6 tygodni przyjmowania statyn.

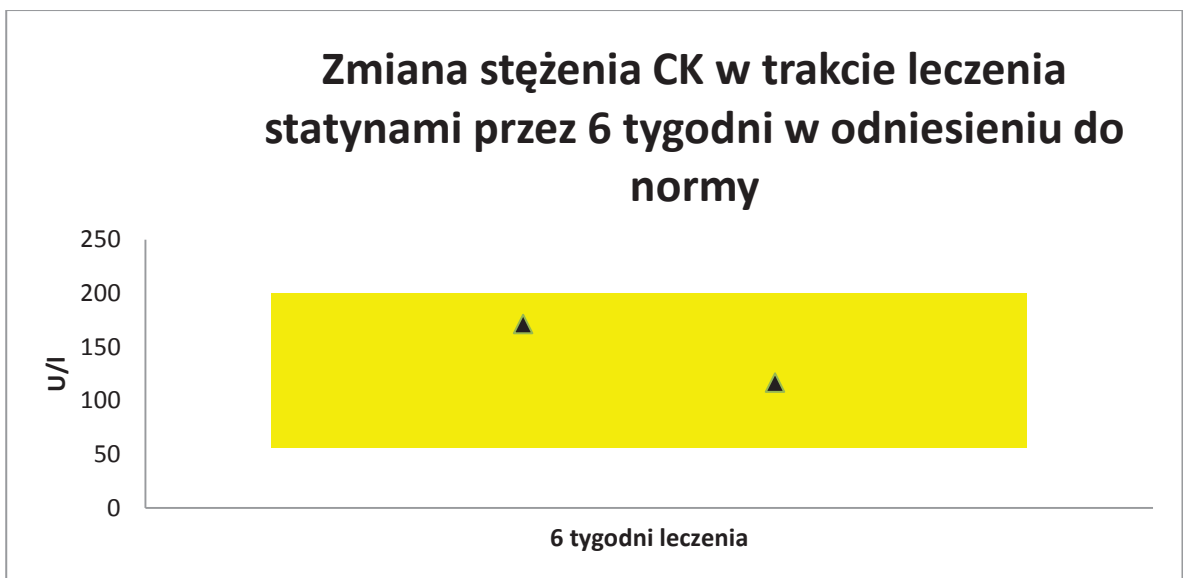
Rysunek 27 Graficzna analiza zmiana stężenia ALT w trakcie leczenia statynami przez okres 6 tygodni



Średnia wartość aminotransferazy alaninowej wzrosła z $17,2 \pm 8,5 \text{ U/l}$ do $19,4 \pm 10,0 \text{ U/l}$. Wartości minimalne (9U/l, 10U/l) przed i po leczeniu mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. Natomiast wartości maksymalne (41U/l, 53U/l) przed i po leczeniu statynami były powyżej granicy normy. Wzrost stężenia ALT w badanej grupie był istotny statystycznie.

W badanej grupie (n=17) oceniono komórki mięśniowe poprzez zmianę stężenia kinazy kreatyninowej w ciągu 6 tygodni przyjmowania statyn.

Rysunek 28 Graficzna analiza zmiana stężenia CK w trakcie leczenia statynami przez okres 6 tygodni



Średnia wartość kinazy kreatyninowej zmniejszyła się z $171,1 \pm 180,9 \text{ U/l}$ do $116,5 \pm 58,6 \text{ U/l}$. Wartości minimalne (30 U/l , 30 U/l) przed i po leczeniu mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. Natomiast wartości maksymalne (708 U/l , 219 U/l) u jednego pacjenta przed i po leczeniu statynami były większe niż norma laboratoryjna. Pomimo włączenia statyn stężenie CK u badanego uległo znacznej poprawie. Zmiana stężenia CK nie była wartością znamioną statystycznie.

5.8 WSPÓLCZYNNIK APOB/APOA.

Przeprowadzono także prognozę ryzyka wystąpienia zaburzeń kardiologicznych w odniesieniu do stężenia wskaźnika apoB/apoA

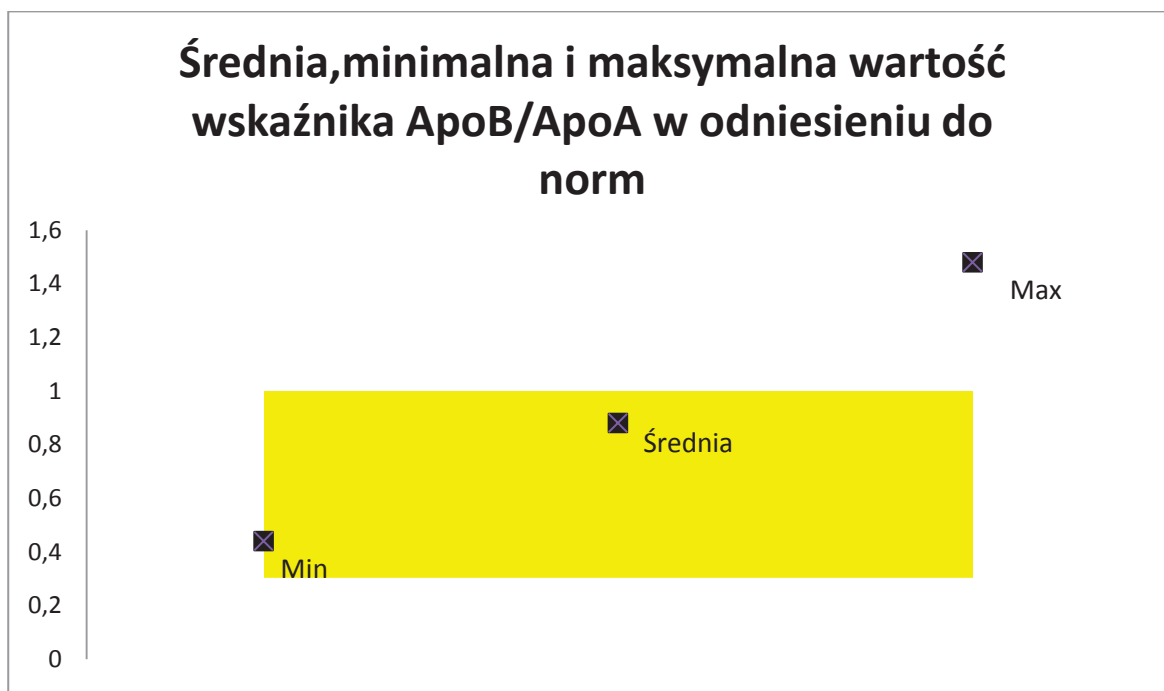
Przebadano 32 pacjentów pod względem stężenia ApoA i ApoB. Obliczono współczynniki ApoB/ApoA, w których wartość minimalna wynosiła 0,44 a wartość maksymalna 1,48, średnio $0,88 \pm 0,26$. Wartość średnia mieściła się w granicach norm laboratoryjnych. U 11 badanych wartość wskaźnika przekroczyła normę laboratoryjną.

Wykazano istotną dodatnią korelację pomiędzy współczynnikiem ApoB/ApoA a cholesterolem całkowitym oraz jego frakcją LDL, oraz istotną korelację ujemną z frakcją cholesterolu HDL w badaniach laboratoryjnych..

W dalszej analizie statystycznej wykazano istotną korelację pomiędzy współczynnikiem ApoB/ApoA ($n=17$), a wskaźnikiem elastyczności Younga oraz z lokalną jednopunktową szybkość fali tętna.

Współczynnik ApoB/ApoA wskazuje zaawansowanie zmian miażdżycowych. W badanej grupie ($n=32$) u 34,37% (11 osób) stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Rysunek 29 Wartość średnia, minimalna i maksymalna wskaźnika ApoB/ApoA w odniesieniu do norm (0,3-1) (n=32)



5.9 WPŁYW LECZENIA NA ZMIANY NACZYNIOWE

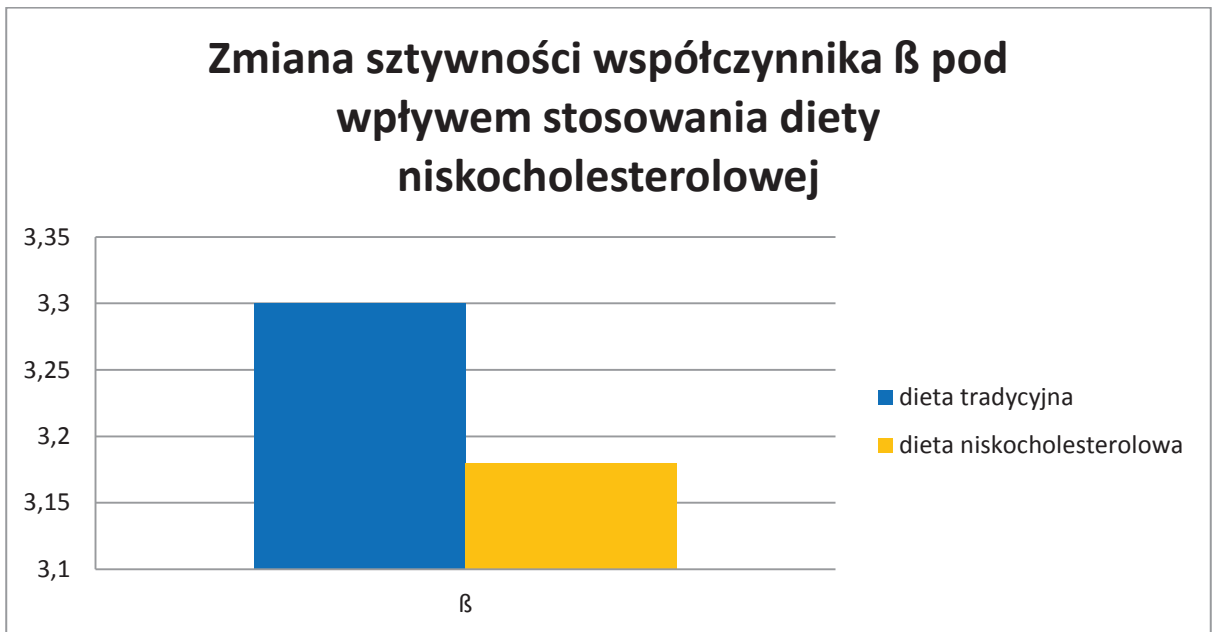
Podsumowaniem obserwacji była ocena zmian w naczyniach w odniesieniu do stosowanego leczenia dietą oraz dietą ze statynami.

Badań dokonywano w następujących przedziałach: badanie wstępne i po roku leczenia dietą lub dietą niskocholesterolową i statynami. Badanie wstępne było wykonane w trakcie stosowania tylko diety z niską zawartością cholesterolu.

5.9.1 ZMIANY NACZYNIOWE POD WPŁYWEM LECZENIA DIETĄ NISKOCHOLESTEROLOWĄ

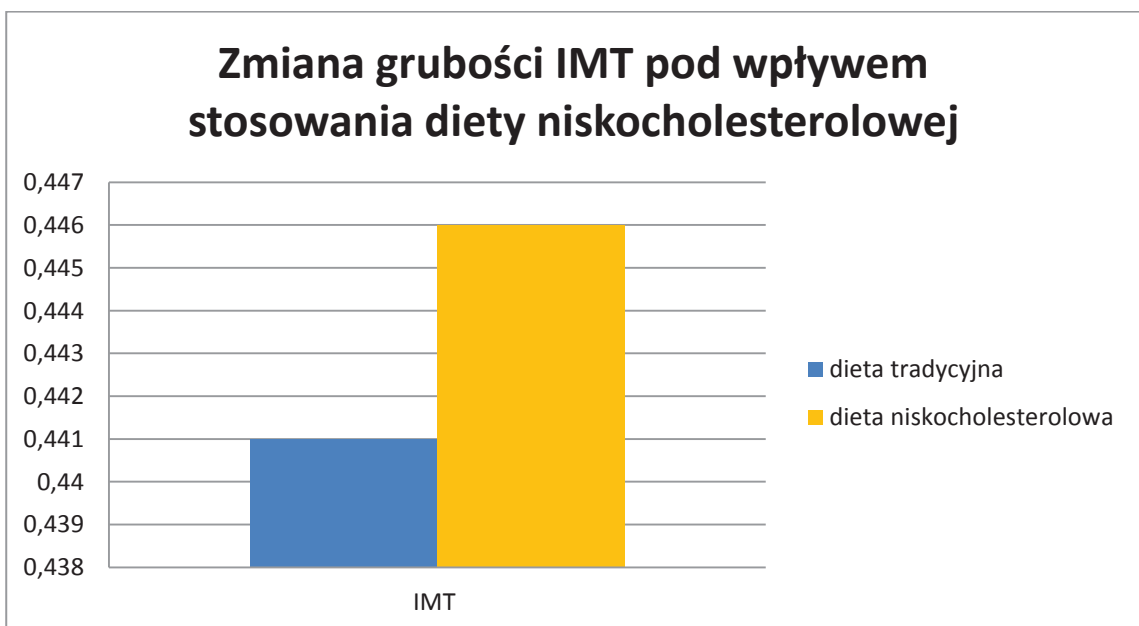
W grupie pacjentów (n=11) stosujących jedynie dietę z niską zawartością cholesterolu wykazała się spadkiem sztywności współczynnika β w tętnicy szyjnej wspólnej, ale nie były istotne statystycznie.

Rysunek 30 Graficzna analiza zmian sztywności tętnicy szyjnej wspólnej w trakcie stosowania diety z niską zawartością cholesterolu. (n=11).



Również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie różnicy grubości kompleksu błona wewnętrzna- środkowa w grupie pacjentów (n=12) stosując jedynie dietę z niską zawartością cholesterolu.

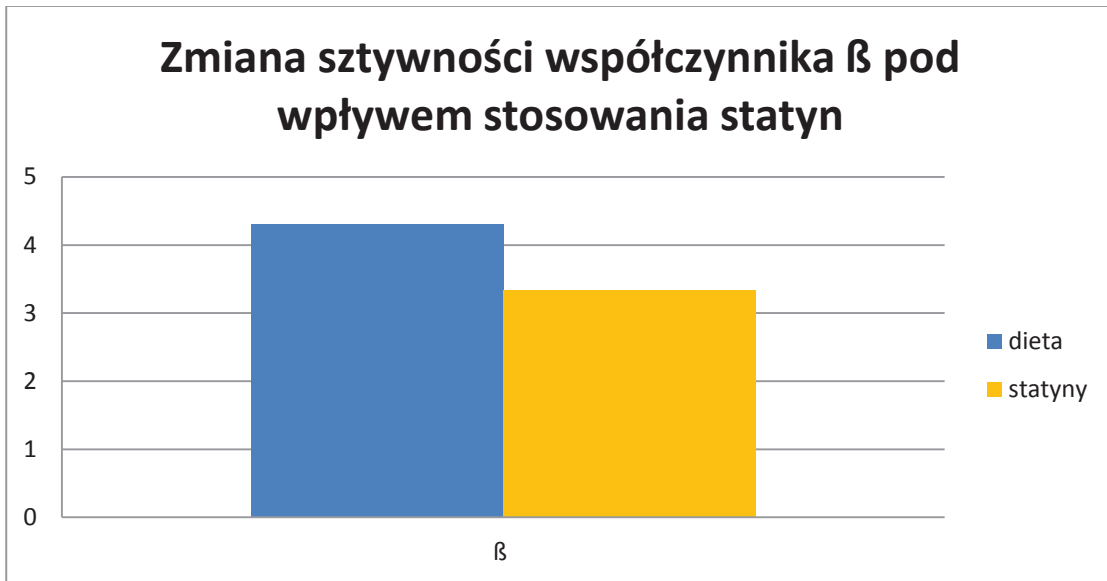
Rysunek 31 Graficzna analiza grubości kompleksu IMT pod wpływem stosowania diety z niską zawartością cholesterolu (n=12)



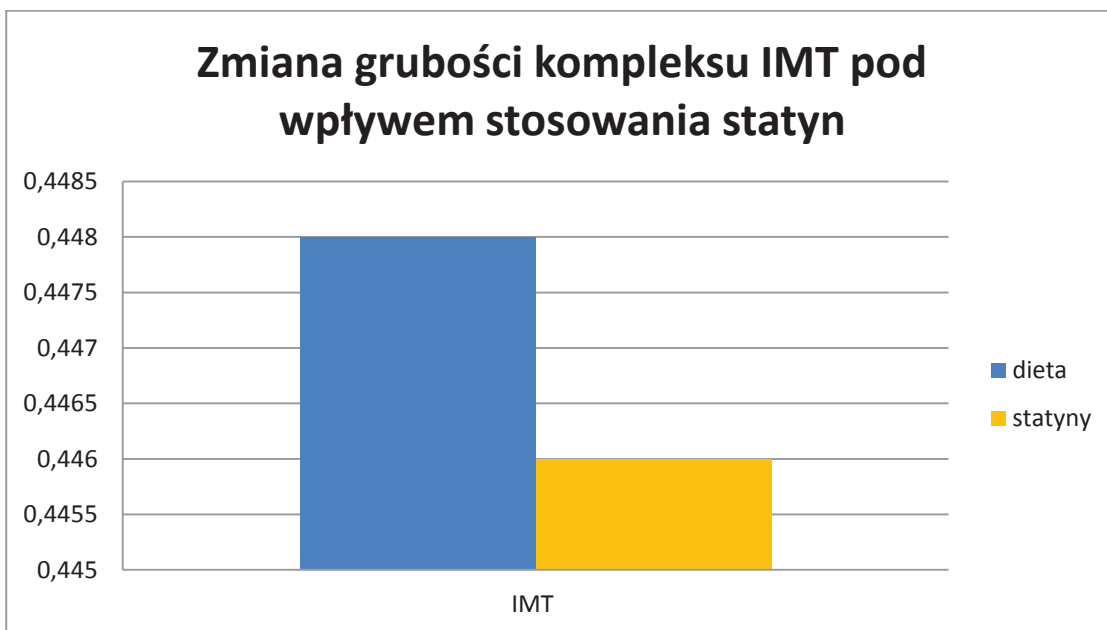
5.9.2 ZMIANY NACZYNIOWE POD WPŁYWEM LECZENIA STATYNAMI

W grupie pacjentów (n=15) stosujących leczenie farmakologiczne wykazano istotne zmniejszenie sztywności współczynnika β w tętnicy szyjnej wspólnej.

Rysunek 32 Graficzna analiza zmian sztywności tętnic szyjnych w trakcie stosowania statyn (n=15)



Rysunek 33 Graficzna analiza grubości kompleksu IMT pod wpływem stosowania statyn (n=20)



W badanej grupie (n=20) w trakcie stosowanej farmakoterapii, grubość kompleksu IMT zmniejszyła się, ale nie były to zmiany istotne statystycznie.

6. DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW

W większości krajów wysoko rozwiniętych najczęstszą przyczyną zgonów są choroby sercowo-naczyniowe. Najczęściej podłożem tych chorób jest miażdżyca, która rozwija się u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej już od wczesnego dzieciństwa. [119] Hipercholesterolemia rodzinna jest jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych w sposób autosomalny dominujący. Konsekwencją mutacji w genie LDLR, APOB lub PCSK9 jest podwyższone stężenie cholesterolu LDL. Powikłania i objawy powstającej miażdżycy dostrzegamy dopiero u dorosłych pacjentów. Przebieg miażdżycy we wczesnych okresach życia jest najczęściej bezobjawowy, jednakże istnieją czynniki mające wpływ na przyspieszenie tempa powstania powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study (PDAY) stwierdzono istotny wpływ czynników ryzyka takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, stężenie lipoprotein i hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi, na rozwój zmian miażdżycowych i pojawienie się związanych z nim powikłań. Aby im zapobiec należałoby doprowadzić do zmniejszenia długotrwałej ekspozycji na działanie frakcji cholesterolu LDL. U osób, które w genetyczny sposób mają zmniejszoną funkcję bądź ekspresję receptora LDL, podanie statyn prowadzi do zmniejszenia stężenia cholesterolu, co może przynieść niemal 90% obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. [27,42,126,138] Wykrycie i monitorowanie stopnia nasilenia wczesnych zmian miażdżycowych możliwe jest przy pomocy badań ultrasonograficznych naczyń. Dlatego dzieci z rodzin obciążonych rodzinną hipercholesterolemią powinny zostać objęte wczesną opieką specjalistyczną, celem przeprowadzenia takich badania i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

6.1 CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

W niniejszej pracy poddano analizie 57 osób płci obojga, z nieznaczną przewagą płci żeńskiej, u których genetycznie potwierdzono hipercholesterolemię rodzinną. W Polsce, pomimo międzynarodowego uznania badań genetycznych za skuteczny sposób rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej, badania molekularne nie są wykonywane zbyt często, z uwagi na wysokie koszty. Obecnie jedynie w ramach uzyskanych grantów naukowych są wykonywane badania genetyczne, w ograniczonej populacji osób z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej, które pozwolą na ostateczne postawienie

diagnozy w tej grupie chorych. Wykonanie tych badań szczególnie w grupie pacjentów pediatrycznych ma daleko idące implikacje kliniczne, ponieważ pozwalają one na wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia farmakologicznego, tym samym zmniejszając ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Stwierdzono, że wśród badanych przeważali pacjenci powyżej 9 roku życia. Średnio $9,57 \pm 3,26$. Tak stosunkowo późny wiek badanych dzieci, może wynikać z faktu, że poddani zostali oni w większość badaniom genetycznym dopiero po stwierdzeniu w Poradni Kardiologicznej dla dorosłych, powikłań sercowo-naczyniowych u ich rodziców. Dopiero po potwierdzeniu u rodziców, poprzez badania genetyczne hipercholesterolemii rodzinnej w ramach badań kaskadowych wykonywane były także badania molekularne u 49 dzieci. Średni wiek dorosłych, w tym rodziców, poddanych badaniom genetycznym wynosił powyżej 48 lat, dlatego w badaniu przeważała grupa dzieci starszych.

W chwili zgłoszenia do Poradni najmłodsze dziecko miało 1 1/12 roku, wartość jego stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy wynosiła 272mg/dl, a cholesterolu LDL 220mg/dl. Wg piśmiennictwa zdrowe noworodki rodzą się ze stężeniem cholesterolu LDL $>35\text{mg/dl}$ [96,138] i następnie poziom cholesterolu wrasta i stabilizuje się koło 2 roku życia. [7] Nie znaleziono piśmiennictwa określającego poziom cholesterolu u noworodków i małych dzieci z udokumentowaną hipercholesterolemią rodzinną. Stwierdzone wartości lipidów, najmłodszego w badanej grupie pacjenta, znacznie przewyższały normy dla zdrowych dzieci. W tej grupie wiekowej długi okres ekspozycji na wysokie wartości cholesterolu, stanowi duże ryzyko wczesnego rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Oceniając inne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy m.in. stan odżywienia pacjentów oceniany w oparciu o wartości BMI, można stwierdzić, że w badanej grupie pacjenci charakteryzowali się prawidłową masą ciała średnio $18,67 \pm 4,15$. Siedmioro pacjentów miało niedobór masy ciała BMI $<3\text{pc}$, czworo pacjentów było otyłych $>97\text{pc}$, stąd można wysunąć wniosek, iż zaburzenia w gospodarce lipidowej nie pozostają w związku ze złymi nawykami żywieniowymi. Z uwagi jednak na fakt, iż otyłe dziecko, podobnie jak otyły dorosły obarczony jest zwiększonym ryzykiem wystąpieniem powikłań, takich jak hiperinsulinizm, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz nadciśnienie tętnicze, [70,119,126] wskazanym jest, aby dzieci z hipercholesterolemią rodzinną utrzymywały prawidłową masę ciała.

We wstępnej ocenie dokonywano także wykluczenia bądź potwierdzenia u badanych innych czynników mogących mieć wpływ na gospodarkę lipidową takich jak: zaburzenia gospodarki

węglowodanowej (poziom glikemii, poziom insuliny, poziom hemoglobiny glikowanej), funkcji tarczycy (poziom TSH, fT4) oraz upośledzenia wchłaniania (rozpoznanie celiakii).

W badanej grupie 57 pacjentów, sześćcioro pacjentów miało zdiagnozowaną niedoczynność tarczycy, ale pomimo wyrównywania hormonów tarczycy, wartości lipidów nadal utrzymywały u nich wyższe wartości. Pacjentka, u której rozpoznano celiakię, mimo zastosowanej diety bezglutenowej nie uzyskiwała normalizacji lipidogramu. Pacjenci (7 osób) z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (hiperinsulinizm, cukrzyca typu 1), pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia i wyrównania glikemii nie uzyskiwali obniżenia stężenia cholesterolu. U tych pacjentów najpierw zastosowano leczenie choroby podstawowej, a gdy zaobserwowano brak poprawy w lipidogramie, wówczas również w tej grupie pacjentów wykonano badanie genetyczne, uzyskując potwierdzenie molekularne rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej.

6.2 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ

Kryteria określające normy lipidowe u dzieci nie są jednoznaczne. Wg NCEP dzieci, których stężenie cholesterolu całkowitego przekroczyło 240 mg/dl, oraz frakcji LDL \geq 160 mg/dl, są obciążone ryzykiem hipercholesterolemii rodzinnej. [35,48,90]

Wg Kryterium Simon Broom Register Group, które jest uznane przez Forum Ekspertów Lipidowych za najbardziej przydatne w populacji dziecięcej, cholesterol całkowity u dziecka >260 mg/dl lub cholesterol LDL >155 mg/dl wraz z dodatnim wywiadem rodzinnym może skłaniać do postawienia diagnozy hipercholesterolemii rodzinnej. [106]

W badanej grupie (n= 57) średnia wartość cholesterolu całkowitego w chwili zgłoszenia do Poradni wynosiła 287 ± 67 mg/dl, frakcji LDL cholesterolu 213 ± 73 mg/dl, czyli spełniała oba powyższe kryteria. Istotne z punktu widzenia diagnostycznego hipercholesterolemii rodzinnej wydaje się, że w tej grupie chorych zaobserwowano prawidłowe wartości HDL cholesterolu oraz trójglicerydów. Badania powyższej grupy są zgodne z obserwacjami innych badaczy.

Wigman i wsp. w wykonanych badaniach początkowych u 214 pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną określili średnią wartość cholesterolu całkowitego 300 ± 47 mg/dl, frakcji LDL cholesterolu 237 ± 46 mg/dl, przy zachowanych prawidłowych stężeniach frakcji HDL cholesterolu oraz trójglicerydów. [144]

6.2.1 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO WIEKU PACJENTA.

Do 2 roku życia poziom stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL w surowicy wrasta i osiąga w miarę stałą wartość, następnie w okresie dojrzewania ponownie ulega obniżeniu i stabilizuje się po okresie pokwitania. [48,65,76,90]

Z uwagi na taki przebieg fizjologii stężeń lipidów w populacji wieku rozwojowego Forum Ekspertów Lipidowych zaleca oznaczenie poziomu cholesterolu oraz jego frakcji, a także trójglicerydów pomiędzy 2 a 11 rokiem życia, ze wskazaniem na zawężenie przedziału wiekowego między 9-11 rokiem życia. U dzieci z rodzin, w których została stwierdzona hipercholesterolemia rodzinna należy przeprowadzić skринning kaskadowy i oznaczyć stężenie lipidów pomiędzy 2-11 rokiem życia. [90]

Wytyczne Amerykańskiej Akademii Pediatrii wskazują na konieczność oznaczenia lipidogramu u dzieci powyżej 2 roku życia z rodzin, gdzie rozpoznano hipercholesterolemię rodzinną, bądź, gdy dane z wywiadu budzą wątpliwość, a także w grupie dzieci z nadwagą i otyłych z udokumentowanym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz z towarzyszącą małą aktywnością fizyczną. [35]

National Lipid Association (NLA) oraz *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* zaleca wykonanie badań skринningowych u dzieci w wieku 9-11 lat. [48]

Zalecenia *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* oraz *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* wskazują na konieczność wykonania skринningu kaskadowego u krewnych I i II stopnia, nawet w krótkim okresie po urodzeniu, nie później niż przed ukończeniem 10 roku życia. [34,48,143]

Wszystkie powyższe wytyczne wskazują wiek, jako czynnik mogący doprowadzić do uzyskania wyników badań interpretowanych, jako fałszywie ujemne w grupach pacjentów do 2 roku życia oraz w okresie pokwitania. Jednak najmłodszy pacjent w badanej grupie był w wieku 1 i 1/12 roku z podwyższonym stężeniem cholesterolu, może skłaniać do przyjęcia zaleceń zaproponowanych przez *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* oraz *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*.

Tym bardziej, że dieta z niską zawartością cholesterolu, mogłaby u takiego pacjenta zostać wprowadzona pod kontrolą lekarską już od 7 miesiąca życia. [90]

W badanej grupie wiek dziecka w czasie udzielenia pierwszej porady specjalistycznej nie wykazywał korelacji z jego specyfiką lipidogramu. Nie zaobserwowano również obniżenia stężenia cholesterolu w surowicy krwi w trakcie pokwitania (grupa wiekowa 3). Tonstad i wsp. opisali grupę pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną, w której pacjenci w wieku 14 lat po osiągnięciu dojrzałości na poziomie 3-5 stopnia w skali Tannera, wykazywali niższe wartości cholesterolu całkowitego oraz LDL cholesterolu w porównaniu do grupy dzieci, których dojrzałość płciowa była określana na 1-2 stopień w skali Tannera. [137]

Analizując materiał własny u wszystkich badanych pacjentów stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi były znacznie podwyższone. Największe odchylenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu od normy stwierdzono u dzieci poniżej 6 roku życia, co może świadczyć o tym, że dzieci z hipercholesterolemią rodzinną charakteryzują się wysokimi stężeniami cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL w surowicy krwi już od wczesnego dzieciństwa. W tej grupie wiekowej stwierdzono także najniższą wartość stężenia cholesterolu HDL. Najmniejsze odchylenie od normy poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy krwi oraz frakcji LDL cholesterolu stwierdzono u dzieci pomiędzy 6 a 10 rokiem życia. Nie zaobserwowano obniżenia poziomu stężenia lipidów, ale stwierdzono najwyższe stężenie trójglicerydów oraz HDL cholesterolu w grupie w wieku 10-15 lat.

Uzyskane wyniki badań w niniejszej pracy są zgodne z wynikami opisywanymi w innych publikacjach. Już od wczesnego dzieciństwa obserwowano wysokie wartości cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL cholesterolu. [96]

Zastanawiający jest brak obniżenia wartości stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w surowicy u dzieci w wieku 10-15 lat w materiale własnym. Być może nieliczna badana grupa w tym przedziale wiekowym nie pozwala zaobserwować zjawiska obniżenia stężenia cholesterolu wykazanego w innych badaniach w większej grupie pacjentów.

6.2.2 SPECYFIKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDIDOWEJ W ODNIESIENIU DO PŁCI

Uzależnienie stężenia lipidów od płci badanego opisuje Hardel, obserwując wyższe stężenie cholesterolu całkowitego u nowonarodzonych dziewczynek w ich krwi pępowinowej. [54] Podobne obserwacje opisuje Pac-Kożuchowska, która podkreśla istotnie statystycznie wyższe stężenie cholesterolu oraz jego frakcji u dziewczynek w krwi pępowinowej, sugerując, że płeć może mieć znaczenie na przemiany lipidowe już od urodzenia. [96] Są to badania wykonywane na populacji zdrowych noworodków.

W badaniach na populacji dorosłych pacjentów, po ostrych incydentach sercowo-naczyniowych, Spinarova i wsp. opisują uzależnienie od płci badanego wysokości stężenia cholesterolu całkowitego. Stwierdzono, iż płeć żeńska charakteryzowała się znacznie wyższym poziomem cholesterolu całkowitego niż płeć męska. Natomiast kobiety, aby rozwinąć powikłania sercowo naczyniowe muszą uzyskać znacznie wyższy poziom cholesterolu, co można częściowo tłumaczyć ochronnym wpływem estrogenów na naczynia. [118]

W zbadanych populacjach pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, Miserez i wsp dzieląc grupę badaną dodatkowo na pacjentów z mutacją *APOB* oraz z mutacją *LDLR*, również opisuje w każdej z tych grup wyższe stężenia cholesterolu oraz jej frakcji LDL u płci żeńskiej. [86]

Dwa niezależne badania prowadzone na pacjentach pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną przez Hill i wsp., a także przez Tonstand i wsp. wykazują także na podobną zależność. [56,137]

Analizując materiał własny stwierdzono nieznacznie niższe stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów u dziewcząt, w stosunku do płci męskiej, ale różnice stężeń nie były istotne statystycznie. Płeć wydaje się nie być czynnikiem wpływającym na stężenia lipidów u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną.

6.2.3 CHARAKTERYSTYKA ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ W ODNIESIENIU DO MUTACJI GENETYCZNEJ

Analizując materiał własny wykazano niższe stężenie cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL u osób z mutacją w genie *APOB*. Stwierdzone różnice były istotne statystycznie. Powyższe obserwacje są zgodne z obserwacjami przedstawionymi w piśmiennictwie.

Miserez i wsp. w swoich badaniach opisali różnice dotyczące obu grup pacjentów. Pacjenci z rodzinnym defektem apolipoproteiny B- 100 (FBD), charakteryzowali się niższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL. [86] Podobne wyniki uzyskał Pimstone i wsp. porównując lipidogramy dzieci z FDB oraz z mutacją w genie *LDLR*. [100]

6.3 CHARAKTERYSTYKA GENETYCZNA

Występowanie poszczególnych mutacji hipercholesterolemii rodzinnej, może się różnić w zależności od regionu świata, jednakże molekularne podłoże hipercholesterolemii rodzinnej jest w większości heterogenne.

W badaniach na populacji polskich pacjentów Chmara i wsp. wykryła u 51% badanych ze stwierdzoną klinicznie hipercholesterolemią rodzinną mutacje *LDLR/APOB*, w tym 6,6% stanowiły mutacje *APOB*. [24]

W analizowanym materiale własnym wykonane u wszystkich (57 osób) badanych profile genetyczne wykazywały u 82,46% pacjentów (47 osób) mutacje w genie *LDLR* oraz u 17,54% pacjentów (10 osób) mutacje w genie *APOB*. Znaczna przewaga w badanej grupie pacjentów z mutacji *LDLR*, jest zgodna z badaniami przeprowadzonymi przez Chmarę i wsp. Obserwacje naukowe i kliniczne wykazały, że mutacja *APOB* charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem choroby oraz niższymi wartościami cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL, niż w przypadku pacjentów z mutacją *LDLR*. Część pacjentów z mutacją *APOB*, [86,99] nie spełnia kryteriów rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej, a tym samym pozbawiona jest możliwości skierowania do poradni specjalistycznych, celem ewentualnej weryfikacji molekularnej.

Wszyscy badani byli heterozygotami prostymi. Postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej występuje bardzo rzadko (1: 1000000) i charakteryzuje się stężeniem cholesterolu całkowitego nawet do 1200mg/dl. Tak wysokie stężenia cholesterolu dają bardzo wczesne

objawy kliniczne m.in. jak choroba wieńcowa, stenoza aortalna, udary. [60,90] Pacjenci ci wymagają wysoko specjalistycznej intensywnej opieki od wczesnego dzieciństwa i tylko wczesna diagnoza genetyczna przed ujawnieniem się objawów klinicznych może pozytywnie zmienić los tych chorych.

Mutacje w genie PCSK9 są bardzo rzadkie, i występują z częstością 1: 2500, co stanowi około 2% pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Niska częstość występowania tego zaburzenia może powodować ograniczenia we włączeniu chorych z tego typu mutacji do badań przesiewowych i dlatego należy uznać, iż nie wszystkie przypadki są poprawnie zdiagnozowane.

U wszystkich pacjentów (n=57) wywiad rodzinny w kierunku występowania hipercholesterolemii rodzinnej był dodatni. Może to wynikać z faktu, iż kluczem kierowania pacjentów do Poradni, oraz na badania molekularne, była potwierdzona genetycznie, w ramach badań kaskadowych u krewnego, hipercholesterolemia rodzinna. Tylko nieznaczna mniejszość (8 osób) była kierowana na badania, po stwierdzeniu podwyższonego stężenia cholesterolu w badaniach biochemicznych wykonywanych w trakcie innych badań diagnostycznych, aczkolwiek po dokładnym przeprowadzeniu wywiadu rodzinnego w kierunku chorób sercowo-naczyniowych istniało wskazanie do wykonania badań genetycznych. Skąpo objawowy przebieg hipercholesterolemii rodzinnej u pacjentów z mutacją w genie *APOB*, wykazuje iż brak dodatniego wywiadu klinicznego nie może wykluczyć wskazań do badań genetycznych. [86,100]

6.4 ANALIZA WYWIADU RODZINNEGO

Wywiad rodzinny, zaraz po oznaczeniu profilu lipidowego pacjenta spełnia kluczową rolę w postawieniu wstępnej diagnozy hipercholesterolemii rodzinnej oraz potwierdzenia tej diagnozy badaniem genetycznym.

Wg kryterium ustalonym przez Simon Broom Register Group oraz przez WHO wywiad rodzinny powinien zawierać udokumentowane podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL u krewnych I lub II stopnia lub wystąpienie żółtaków, lub przedwczesnej choroby wieńcowej, bądź naczyniowej, lub wystąpienie zawału przed 50- 60 rokiem życia u krewnych. [106] MedPed Program podkreśla również istotność wywiadu rodzinnego, w którym kluczową rolę odgrywa zdiagnozowana hipercholesterolemia rodzinna

u krewnych pacjenta. [30]

W pracy własnej wszyscy pacjenci byli obciążeni dodatnim wywiadem rodzinnym. Odnośnie krewnych I stopnia, wywiad był dodatni u wszystkich badanych. W szczegółowej analizie 40 rodzin, wywiad dotyczący krewnych II stopnia był w 75% dodatni.

Wywiad zwykle dotyczył występowania podwyższonych wartości cholesterolu u jednego rodzica, bądź obu, a także dotyczył występowania incydentów wieńcowych, nagłych zgonów sercowych, bądź udaru u krewnych I lub II stopnia przed 50- 60 rokiem życia.

Powyższe wyniki w połączeniu z piśmiennictwem, wskazują na konieczność przeprowadzania szczegółowego wywiadu przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz kierowania dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym przez pediatrów na badania lipidogramu, celem potwierdzenia bądź wykluczenia zaburzeń lipidowych u pacjenta.

6.5 OCENA UKŁADU NACZYNIOWEGO BADANEJ GRUPY

W hipercholesterolemii rodzinnej cennym narzędziem jest badanie ultrasonograficzne, dzięki którym możliwe jest monitorowanie rozwoju miażdżycy, bądź ocena zahamowania tego procesu poprzez leczenie farmakologiczne. Stwierdzono, że już sam wysoki poziom stężenia cholesterolu we krwi, bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, może powodować uszkodzenie naczyń. Stopień zaawansowania zmian można zaobserwować przy pomocy badania IMT oraz badania e-treking.

W badaniu IMT, tętnica szyjna charakteryzuje się wyjątkową sprężystością, z niskooporowym spektrum przepływu, oraz małą średnicą warstwy mięśniowej, dzięki czemu wzrost grubości kompleksu uznawany jest za rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach tętnicznych. Ocena grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa należy do standardowego badania ryzyka sercowo-naczyniowego u dorosłych. U dzieci prowadzone są badania, umożliwiające wyłonienie grupy ryzyka wczesnych incydentów sercowo-naczyniowych wśród dzieci chorujących na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, niewydolność nerek, otyłość, dyslipidemię, oraz homocysteinurię. [66,79]

Jourdan i wsp. wykonali badanie ultrasonograficzne tętnic u 250 zdrowych dzieci i dorosłych w wieku pomiędzy 10 a 19 lat, wyciągając średnią z obu tętnic szyjnych ustalili normy odnośnie do wieku lub wzrostu. W badaniu tym stwierdzono, że grubość kompleksu IMT w

populacji zdrowych dzieci zależna jest i rośnie wraz z wiekiem, BMI oraz ciśnieniem skurczowym. [66]

Natomiast w badaniach prowadzonych przez Calebro i wsp. w grupie 130 zdrowych dzieci w wieku 3-16 lat nie wykazano korelacji grubości kompleksu IMT z wiekiem badanych. [21]

W materiale własnym nieprawidłowości w układzie naczyniowym w odniesieniu do normy opracowanej przez Jourdana i wsp. wykazano u 100% badanych. Cechowały je m.in. zwiększenie grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa. Obserwowano również nieznaczny spadek grubości błony środkowej – wewnętrznej w przedziale wiekowym 6-10 lat. Natomiast grubość IMT zmieniała się z wiekiem, ale były to wartości nieistotne statystycznie, podobnie jak w badaniach Calebro i wsp. [21,66]

Prawa tętnica szyjna charakteryzuje się większą grubością kompleksu IMT do 10 roku życia, co może wynikać z budowy anatomicznej. Naczynia dogłowe odchodzą od łuku aorty w sposób niesymetryczny tak, iż z prawej strony mamy więcej odgałęzień tj. od aorty odchodzi pień ramienno- głowowy, który następnie rozgałęzia się na tętnice podobojczykową prawą oraz tętnicę szyjną prawą. Z lewej zaś strony tętnica szyjna lewa odchodzi bezpośrednio od łuku aorty. Większa liczba odgałęzień może powodować szybsze odkładanie się blaszek miażdżycowych w tych miejscach, stąd może wynikać różnica w grubości naczyń do 10 roku życia, która następnie wyrównuje się w kolejnych grupach wiekowych.

E-tracking, to drugie, równie nieinwazyjne badanie, umożliwiające ocenę sztywności tętnic, które pozwala na ocenę zmian struktury tętnic, mogących świadczyć o zmianach miażdżycowych, długo przed pojawieniem się zaburzeń klinicznych. W piśmiennictwie wykazano dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikami ocenianymi w badaniu tj wskaźnikiem sztywności beta, wskaźnikiem elastyczności Younga, wskaźnikiem podatności naczyń, szybkością fali tętna i wskaźnikiem wzmocnienia, a wiekiem pacjenta, nadciśnieniem tętniczym oraz hipercholesterolemią. Uważa się, że e-tracking jest badaniem bardziej precyzyjnym oraz powtarzalnym, a także może szybciej wykazać powstające zmiany w naczyniach niż badanie IMT. [21]

Calebro i wsp. opisali badanie przeprowadzone w grupie 130 dzieci zdrowych w wieku 3-16 lat. Na podstawie tych badań stworzono normy dla wieku. [21]

Riggio i wsp. zasugerowali, że badanie e-tracking może być badaniem umożliwiającym wczesne wykrycie zmian miażdżycowych, a zarazem podali, iż współczynniki w badaniu e-tracking korelują dodatnio z wartościami cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. [106]

Zgodnie z piśmiennictwem w przeanalizowanym materiale własnym zaobserwowano wzrost sztywności naczyń wraz z wiekiem do 15 roku życia. Zastanawiający jest nieznaczny spadek sztywności w przedziale wiekowym od 15-18 roku życia, co spowodowało, że pacjenci w wieku 16 lat uzyskali wartość sztywności współczynnika mieszczącą się w normach wiekowych. Możliwe, iż w tym okresie wiekowym współuczestniczył również inny czynnik mający wpływ na sztywność naczyń, który nie został przeanalizowany w badaniu, np. wzrost poziomu hormonów płciowych w surowicy krwi. Zaobserwowano, że sztywność naczyń wzrastała, natomiast podatność naczyń zmniejszała się wraz z wiekiem, co jest zgodne z obserwacjami innych badaczy. W grupie wiekowej 15-18 lat następowało nieznaczne zmniejszenie sztywności oraz zwiększenie podatności. Dzieci najmłodsze <6 roku życia charakteryzowały się najniższą sztywnością oraz najwyższą podatnością, natomiast dzieci między 10-15 rokiem życia osiągały największą sztywności i najmniejszą podatność naczyń.

6.5.1 ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA ZMIAN NACZYNIOWYCH

W badaniach Calebro i wsp. podano, iż wiek pacjenta jest czynnikiem wpływającym na sztywność naczyń (współczynniki β , AI, PWV β). [21]

Z kolei Riggio i wsp. oprócz wieku podaje dodatkowo wartość stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu, jako czynnik silnie korelujący ze sztywnością naczynia. [106]

W materiale własnym charakter zmian naczyniowych w badaniu e-tracking odniesiono w stosunku do wieku, płci, stopnia odżywiania, specyfiki lipidogramu, ale również poszukiwano współzależności pomiędzy charakterem zmiany naczyniowej a funkcją tarczycy, oceną komórki mięśniowej, transaminazy i glikemią na czczo.

Wiek jest czynnikiem wpływającym na sztywność naczynia, szczególnie na współczynnik β , co jest zgodne z piśmiennictwem. [21] Nie odnotowano natomiast silnej korelacji wymienionych współczynników z wartościami lipidów.

Na podstawie uzyskanych wyników, można wyciągnąć wniosek, iż naczynia tętnicze będą osiągały mniej korzystne parametry wraz z wiekiem pacjenta..

6.6 WPŁYW LECZENIA

W Narodowym Programie POLKARD stwierdzono, że w naszym kraju najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych są zaburzenia w gospodarce lipidowej. Wydaje się koniecznym wczesne wykrycie, oraz możliwie szybkie wdrożenie leczenia hipercholesterolemii, celem prewencji rozwoju miażdżycy i jej powikłań naczyniowych. [146]

Panel Ekspertów NCEP proponuje wartości graniczne u dzieci stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi w przedziale 170-199mg/dl, cholesterolu LDL 110-129 mg/dl, oraz cholesterolu HDL 35-45mg/dl. [90]

W przypadku przekroczenia tych norm i stwierdzeniu zaburzeń lipidowych pierwszą metodą leczenia może być dieta z niską zawartością cholesterolu.

Dieta w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej spełnia od dawna ustalone znaczenie, jednakże wydaje się być niedoceniana przez pacjentów, ale również przez lekarzy. Najbardziej istotnym zaleceniem dietetycznym w celu redukcji cholesterolu LDL jest ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych oraz unikanie izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych. Powyższe składniki są produktami mocno podnoszącymi stężenie cholesterolu LDL w surowicy krwi. Spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych u pacjentów z hipercholesterolemią powinno być ograniczone do 7% ogółu energii (około 15g/dzień). Izomery trans oprócz zwiększenia stężenia LDL cholesterolu, powodują także zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL. [32] Dieta pacjenta z hipercholesterolemią rodzinną powinna być najbardziej zbliżona do diety śródziemnomorskiej, gdzie spożywa się nieduże ilości tłuszczu zwierzęcych, a charakteryzuje się ona dużą ilością warzyw, owoców oraz oliwy z oliwek. [32] Pacjent powinien unikać takich produktów jak jaja, podroby, mięso tłuste, sery żółte, oraz zwiększyć podaż błonnika w diecie.

Wskazane w diecie pacjentów z hipercholesterolemią są jednonienasycone kwasy tłuszczowe (kwas oleinowy: olej z oliwek, olej rzepakowy) oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-6

(kwas linolowy: olej kukurydziany, krokoszowy, sojowy, słonecznikowy). Kwas linolowy nie powinien być używany do smażenia z uwagi na powstawanie w trakcie takiego procesu szkodliwych nadtlenków. [32,142]

W diecie, mającej na celu redukcję stężenia frakcji LDL cholesterolu, mają udział także stenole, bądź sterole roślinne, które mając podobną budowę do cholesterolu, dzięki temu blokują jego wchłanianie w jelitach. [32]

W profilaktyce chorób niedokrwienych serca zalecane są także kwasy tłuszczowe wielonienasycone n-3, obecne w tłustych rybach morskich, które nie mają właściwości obniżających stężenie cholesterolu w surowicy krwi, ale mają działanie antyagregacyjne, przeciwzapalne, rozkurczowe i antyarytmiczne, co może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka nagłych zgonów sercowych. [32]

Dieta z niską zawartością cholesterolu może być bezpiecznie wprowadzona już od 7 miesiąca życia, oczywiście pod kontrolą lekarza. [90] U dzieci szczególną uwagę powinno się zwrócić, aby przy ograniczeniu ilości spożywanego cholesterolu, nie ograniczyć podaży wapnia, cynku, witaminy E oraz fosforu. Należy rozważyć dodatkową suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach tj witamina D, witamina E oraz witamina A.

Do rozważenia pozostaje również długość karmienia piersią. W badaniu Strbak i wsp obserwacja dzieci od urodzenia do 10 roku życia wykazała, iż stężenie cholesterolu było wyższe u dzieci, które były karmione piersią dłużej niż 6 miesięcy. Grupa ta odznaczała się również wyższymi wskaźnikami miażdżycowymi takimi jak indeks cholesterol całkowitego do cholesterolu HDL, oraz indeks apolipoproteiny B do apolipoproteiny A. [129]

Akeson i wsp. opisał grupy niemowląt karmionych piersią oraz karmionych mlekiem modyfikowanym zawierającym kwasy jednonienasycone oraz wielonienasycone. Najniższe wartości cholesterolu uzyskiwano wśród pacjentów karmionych mlekiem modyfikowanym z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, najwyższe stężenia były stwierdzone u dzieci karmionych mlekiem matki. [2]

Karmienie piersią ma bardzo dużo zalet i pozytywne znaczenie dla dziecka jak i dla matki, dlatego powyższe badania powinny skłaniać do rozważenia odstawienia dziecka od piersi jedynie w ciężkich przypadkach hipercholesterolemii rodzinnej np. w postaci homozygotycznej.

W trakcie stosowania diety można uzyskać redukcję cholesterolu o 10-15 %. [142]

Analizie poddano stwierdzone zaburzenia gospodarki lipidowej do diety wstępnej tradycyjnej stosowanej przez 40 chorych, po zastosowaniu diety z niską zawartością cholesterolu przez 6 miesięcy. Średnia wartość poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy krwi obniżyła się o 7,2% i była to wartość istotna statystycznie, obniżenie frakcji LDL cholesterolu wyniosło 6,2%, wartość średnia stężenia frakcji HDL cholesterolu obniżyła się o 9,5%, oraz trójglicerydów o 5,7%. Wartość stężenia cholesterolu obniżyła się znacznie mniej niż przewiduje piśmiennictwo. Zastanawiające również jest obniżenie frakcji HDL cholesterolu. Możliwe, iż należałoby zwrócić większą uwagę na jeszcze większą i wnikliwą edukację pacjenta odnośnie diety z niską zawartością cholesterolu. Pomimo spadku stężenia, wartości cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL w surowicy krwi były one nadal znacznie powyżej górnej granicy normy. Leczenie wyłącznie dietą jest niewystarczające u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną, podobnie jak u pacjentów dorosłych, dlatego konieczne jest również wdrożenie farmakoterapii już na wczesnym etapie leczenia.

Udowodniono duże znaczenie w stosowaniu statyn w prewencji pierwotnej jak i wtórnej, wobec incydentów sercowo naczyniowych na populacji osób dorosłych. Duże próby kliniczne takie jak AFCAPS/Tex CAPS (*AirForse/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) z lowastatyną [112], WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) z prawastatyną, HPS (*Heart Protection Study*) z simwastatyną i ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) z atorwastatyną wykazały znaczną redukcję śmiertelności oraz występowania incydentów sercowo-naczyniowych. [114]

Statyny w zależności od dawki mogą powodować redukcję stężenia LDL cholesterolu od 10-60%. Największą skuteczność udokumentowaną ma rozuwastatna. W badanej grupie zastosowane było leczenie atorwastatyną jak i simwastatyną w dawkach początkowych średnio $10,42 \pm 2,49$ mg. Powyższe dawki leku obniżyły stężenie cholesterolu od 20-30% (simwastatyna) do 30-40% (atorwastatyna). [114]

Podaż statyn wśród dzieci budzi ciągle wiele kontrowersji. FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) zatwierdziła podaż statyn jedynie u dzieci z dyslipidemią pierwotną. Natomiast Amerykańska Akademia Pediatrii zezwala na podaż niektórych statyn już od 8 roku życia, w przypadku, gdy stężenie frakcji LDL cholesterol wynosi >130 mg/dl u dzieci chorych na cukrzycę, >160 mg/dl u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym, bądź z dwoma czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, oraz u dzieci, u których LDL

cholesterol przekracza 190mg/dl. Możliwe jest również podanie statyn u dzieci młodszych np. z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, gdy cholesterol LDL przekracza 500mg/dl. [35,48,90]

Wczesne wprowadzenie leczenia farmakologicznego wydaje się być skuteczne u chorych z hipercholesterolemią rodzinną odnośnie zmniejszenia występowania incydentów sercowo-naczyniowych, [105] jednakże nadal brak badań stwierdzających wpływ podaży statyn w wieku dziecięcym na rozwój chorób sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym. [142]

Statynami dopuszczonymi do stosowania u dzieci i młodzieży są lowastatyna, simwastatyna, prawastatyna, atorwastatyna i rozuwastatyna. Wskazane jest podanie najniższej dawki, wywołującej największą redukcję cholesterolu LDL. [142] Do 2008r uważano, że leczenie farmakologiczne powinno być zastosowane po minimum 6 miesiącach stosowania diety. Obecnie wprowadzenie leczenia farmakologicznego u dzieci z rozpozną hipercholesterolemią rodzinną nie musi być poprzedzone leczeniem dietetycznym. [142]

Badania przeprowadzone z randomizacją wskazują na dużą skuteczność statyn w porównaniu z placebo. Doświadczenia przeprowadzane przez Wiegmana w stosowaniu prawastatyny u dzieci przez 24 miesiące dowiodły, że możliwe jest zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL uzyskując jednocześnie zmniejszenie zmian miażdżycowych w tętnicach w badaniu grubości błony wewnętrznej i środkowej (IMT) w porównaniu z grupą kontrolną, w której zmiany miażdżycowe uległy progresji. U dzieci zastosowanie statyn ma na celu zapobieganie rozwojowi oraz dojrzewaniu blaszki miażdżycowej, a nie jak u pacjentów dorosłych zmniejszenie trombogenego potencjału istniejących blaszek. [144]

W materiale własnym poddano analizie wyniki leczenia statynami w okresach 6 tygodni, po kolejnych 4 miesiący i po kolejnym pół roku od włączenia leczenia. Największą istotną statystycznie redukcję stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi uzyskano dopiero po prawie roku leczenia farmakologicznego tj o 32,5%. Jednakże wartość stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy krwi po roku leczenia statynami wynosiła wówczas $201 \pm 41,4$ mg/dl i nadal przekraczała granicę normy.

Natomiast frakcja LDL cholesterolu uzyskała najniższe stężenie już po 6 tygodniach leczenia statynami. Redukcja stężenia wynosiła aż 35,5%. Uzyskany wynik jest zgodny z doniesieniami z piśmiennictwa. Obniżenie wartości stężenia cholesterolu LDL było istotne

statystycznie. Zastanawiający może być mniejszy spadek stężenia frakcji LDL cholesterolu po 12 miesiącach leczenia. Może on wynikać z niestosowania się pacjenta do zaleceń dietetycznych po wprowadzeniu leczenia farmakologicznego. Najniższa średnia uzyskana wartość stężenia frakcji LDL cholesterolu wynosiła 217mg/dl i znacznie przekraczała górną granicę normy

Wg piśmiennictwa stosowanie statyn powoduje wzrost stężenia cholesterolu HDL o 5-16% [113]. W badaniu Koeijvoets i wsp. w trakcie stosowania prawastatyny u dzieci przez okres 24 miesięcy uzyskano wzrost stężenia cholesterolu HDL. [72] W materiale własnym zastanawiający jest spadek stężenia cholesterolu HDL w trakcie trwania leczenia przez blisko rok o 13,13%

Trójglicerydy, które przez cały okres prowadzonych badań wykazywały prawidłową wartość, również zostały zredukowane, jednakże była to redukcja tylko o 28,2% po 12 miesiącach leczenia statynami, co jest zgodne z piśmiennictwem, w którym określa się najmniejsze działanie redukcyjne statyn na poziom trójglicerydy.

Statyny okazały się znacznie bardziej skuteczne niż wyłączenie zastosowanie diety z niską zawartością cholesterolu. Najbardziej korzystny efekt terapeutyczny na spadek stężenia cholesterolu LDL, uzyskano po zastosowaniu średnio 10-12 mg/dobę dawki leku. Jednakże w trakcie leczenia farmakologicznego konieczna jest stała edukacja pacjenta. W dalszej obserwacji na większej liczbie pacjentów należy rozważyć czy obniżenie cholesterolu HDL, było powikłaniem zastosowania leczenia farmakologicznego. Należy również rozważyć czy zwiększenie dawki statyn nie pozwoliłoby uzyskać wartości prawidłowych dla cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL.

Z analiz ekspertów i raportu WHO wynika, że około 80% przypadków chorób sercowo naczyniowych i udarów mózgu można uniknąć, o ile uda się wyeliminować czynniki ryzyka. (Raport WHO, Gainig Health, 2006). [138] Dlatego tak ważne jest wdrożenie leczenia hipolipemizującego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną już w dzieciństwie.

6.7 OCENA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LECZENIA STATYNAMI

Skuteczność statyn w osiągnięciu zalecanego stężenia lipidów może być zależna od dawki leku. Dawka leku może mieć także znaczenie w występowaniu działań niepożądanych leczenia. Statyny na ogół są dobrze tolerowanymi lekami. Działanie niepożądane, które mogą wystąpić po ich zastosowaniu to objawy dyspeptyczne, bóle brzucha, wzdęcia oraz bóle głowy- dotyczy to około 3-5% leczonych. Istnieje również ryzyko wynoszące około 0,5-2% uszkodzenia komórek wątroby, dlatego tak ważne przed włączeniem leczenia jest oznaczenie transaminaz wątrobowych. W przypadku, gdy stężenie AST i ALT przekracza 3-krotnie górną granicę normy należy odstąpić od podaży statyn. U około 0,2% leczonych, może rozwinąć się miopatia. Dlatego leczenie statynami koniecznie musi zostać przerwane, w przypadku, kiedy pojawią się silne bóle mięśni, a stężenie CK wzrośnie 5- 10-krotnie. W bardzo ciężkich przypadkach może dojść do rabdomiolizy z mioglobinurią i ostrą niewydolnością nerek. [114] Do wystąpienia działań niepożądanych leczenia statynami, mogą przyczynić się inne leki hamujące metabolizm statyn oraz choroby współistniejące takie jak niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niedoczynność tarczycy, zaawansowany wiek, oraz ciężkie zakażenia. [114] W piśmiennictwie w 2010 r ukazał się artykuł sugerujący zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy u osób leczonych statynami. [138] Nie są znane także długoletnie obserwacje leczenia statynami i ich wpływu na dojrzewanie płciowe. Stąd leczenie statynami u dzieci, wymaga jeszcze wieloletnich obserwacji.

W trakcie stosowania statyn u dzieci, w badaniu przeprowadzonym przez Wiegmana i wsp. nie zostały odnotowane działania niepożądane takie jak miopatia, wzrost aminotransferaz, zaburzenia wzrastania lub dojrzewania. [144] Jednakże dane odnośnie stosowania statyn u dzieci oparte są jedynie na krótkotrwałej obserwacji, dlatego nie da się przewidzieć odległych następstw stosowania powyższej terapii. [6,144]

W badaniu SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) bóle mięśniowe wystąpiły u 0,9% pacjentów, którzy byli leczeni wyższą dawką simwastany (80mg) w porównaniu do grupy leczonych dawką 20mg, gdzie bóle mięśniowe zgłosiło 0,2%. Badania te wskazywały na bardziej korzystne leczenie skojarzone np. simwastatyną w mniejszej dawce oraz ezetynibem, niż leczenie wyższą dawką simwastatyny. [46]

W badaniu Braamskamp i wsp. obserwowano pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną przyjmujących statyny, którzy byli włączeni jeszcze w okresie dzieciństwa do terapii. U 9,3% pacjentów zgłaszane były bóle mięśniowe, bez wzrostu stężenia CK w surowicy krwi, oraz 6,8% zgłaszało objawy dyspeptyczne, ale u nikogo nie odnotowano rabdomiolizy bądź wzrostu enzymów wątrobowych. [15]

W badaniu McCridla i wsp. w czasie półrocznej obserwacji leczenia statynami dzieci z hipercholesterolemią rodzinną stwierdzono u 1% pacjentów 3-krotny wzrost stężenia enzymów wątrobowych w surowicy krwi, podczas gdy w grupie otrzymujących placebo tego wzrostu nie odnotowano. [83]

Z kolei w badaniu Claussa i wsp. nie zaobserwowano istotnych zmian stężeń AST i ALT oraz CK w surowicy krwi w porównaniu do grupy placebo w trakcie leczenia lowastatyną przez 24 tygodnie. [26]

Jedynie w badaniu Avis i wsp. oceniającym efektywność rosuwastatyny u dzieci zaobserwowano wzrost stężenia CK > 10-krotny u 4 pacjentów (3%), przyjmujących dawkę od 10-20 mg na dobę. Objawy mialgii ustępowały po odstawieniu leczenia i nie ponawiały się po ponownym włączeniu rosuwastatyny. W badaniu tym zaobserwowano także wzrost aminotransferaz 3-krotnie przekraczających górną granicę normy u 3 pacjentów. [7]

W materiale własnym poddano analizie skutki uboczne leczenia statynami. Żaden z pacjentów nie zgłaszał bóli mięśniowych, objawów dyspeptycznych, bądź bólu głowy. Stężenie aminotransferazy asparaginianowej w surowicy w trakcie 6 tygodni przyjmowania statyn wzrosło z $22,6 \pm 5,5 \text{U/l}$ do $23,4 \pm 7,3 \text{U/l}$. Wartości stężenia AST minimalna oraz maksymalna przed leczeniem mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. Natomiast po leczeniu statynami przez okres 6 tygodni u jednego pacjenta zaobserwowano wzrost poziomu ALT powyżej normy (54U/l). Obserwowany wzrost stężenia AST w badanej grupie nie był znamieny statystycznie.

Stężenia aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi w ciągu takiego samego okresu farmakoterapii wzrosły z $17,2 \pm 8,5 \text{U/l}$ do $19,4 \pm 10,0 \text{U/l}$. Wartości stężeń ALT minimalne przed i po leczeniu mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. Natomiast wartości stężeń ALT maksymalne przed i po leczeniu statynami były powyżej granicy normy. Wzrost stężenia ALT w badanej grupie był istotny statystycznie. Jednakże u żadnego z pacjentów nie

odnotowano zwiększenia stężenia ALT 3-krotnie powyżej normy, a tym samym nie wymagał odstawienia leczenia statynami.

W badanej grupie oceniono także komórki mięśniowe poprzez zmianę stężenia kinazy kreatyninowej w ciągu 6 tygodni przyjmowania statyn. Średnia wartość kinazy kreatyninowej mieściła się w normie i dodatkowo nastąpiło zmniejszenie jej stężenia z $171,1 \pm 180,9 \text{ U/l}$ do $116,5 \pm 58,6 \text{ U/l}$. Wartości stężenia CK minimalne przed i po leczeniu mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. Natomiast wartości stężenia CK maksymalne kinazy kreatyniny (708 U/l , 219 U/l) u jednego pacjenta przed i po leczeniu statynami były większe niż norma laboratoryjna. Pomimo włączenia statyn stężenie CK u badanego pacjenta uległo normalizacji.

Powyższe wyniki zgodne są z piśmiennictwem i wskazują na niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wywołanych leczeniem statynami. Może wynikać to z faktu, że dzieci leczone są najniższymi skutecznymi dawkami leku. Należy podkreślić, że korzyści podejmowanej terapii są większe niż potencjalne negatywne skutki leczenia

Pomimo braku obserwacji w badaniach Avis i wsp, McCridla i wsp oraz Claussa i wsp zaburzeń dojrzewania płciowego, wskazane jest przeprowadzenie długoterminowej obserwacji dojrzewania, w trakcie leczenia statynami, w celu wczesnej diagnozy zaburzeń w dojrzewaniu pacjenta i ewentualnej modyfikacji terapii. [7,26,83]

Dotychczasowe obserwacje sugerują, iż leczenie statynami obarczone jest niskim ryzykiem działań niepożądanych u dzieci w trakcie terapii, zaś skutki odległe wymagają dalszych badań.

6.8 WSPÓŁCZYNNIK APOB/APOA.

Apolipoproteina B jest aterogenną składową cząstką frakcji cholesterolu LDL, podczas gdy apolipoproteina A jest białkiem połączonym z HDL cholesterol. Apolipoproteina ma działanie antyoksydacyjne jak i również przeciwzapalne. Wydaje się, że oznaczenie stężeń apolipoprotein w surowicy ma większe znaczenie diagnostyczne niż badanie stężenia cholesterolu oraz jego frakcji. Oznaczenie apolipoprotein jest badaniem oceniającym ich stężenie rzeczywiste, podczas gdy oznaczenie frakcji LDL cholesterolu jest wyliczane za pomocą formuły Friedwalda.

Wskaźnik aterogenności ApoB/ApoA wskazuje na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo naczyniowych. Wg piśmiennictwa wskaźnik miażdżycowy ApoB/ApoA ma również silniejszą korelację ze wzrostem grubości kompleksu IMT niż lipidy, bądź inne wskaźniki.

W badaniach Wallidiusa i wsp. wykazano większą przydatność badania ApoB/ApoA niż stężenie cholesterolu LDL w ocenie ryzyka wystąpienia udaru. [141]

Podobne korelacje w ocenie ryzyka sercowo naczyniowego stwierdzono w badaniach AFCAPS/TexCAPS (*AirForse/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) [49], LIPID (*the Long-term intervention with Pravastatin in the Ischaemic Disease*) [112], CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) [29], IDEAL. [99]

W materiale własnym przeprowadzono także prognozę ryzyka wystąpienia zaburzeń kardiologicznych w odniesieniu do stężenia wskaźnika ApoB/ApoA

Wartość średnia wskaźnika całej grupy mieściła się w granicach norm laboratoryjnych. Niemniej u 11 badanych wartość wskaźnika przekroczyła normę laboratoryjną.

Ponadto współczynnik ApoB/ApoA w badaniu istotnie statystycznie korelował dodatnio ze stężeniem cholesterolu całkowitego oraz jego frakcją LDL, oraz ujemnie z frakcją cholesterolu HDL w badaniach laboratoryjnych.

Wykazano również istotną statystycznie korelację dodatnią współczynnika ApoB/ApoA ze wskaźnikiem elastyczności Younga oraz z lokalną jednopunktową szybkość fali tętna.

W materiale własnym u 34,37% badanych pacjentów zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wskazuje na konieczność szybkiego potwierdzenia hipercholesterolemii rodzinnej, celem włączenia leczenia farmakologicznego, aby obniżyć w tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zawału serca, bądź udaru.

6.9 ZMIANY NACZYNIOWE POD WPLYWEM LECZENIA DIETĄ I STATYNAMI

Wpływ leczenia dietą lub statynami można również zaobserwować w badaniach ultrasonograficznych.

W piśmiennictwie na szczególną uwagę zasługuje badanie przeprowadzone przez Wiegmana i wsp. gdzie w grupie 106 pacjentów pediatrycznych leczonych prawastatyną przez okres 24

miesiący odnotowano znaczny spadek grubości kompleksu IMT, podczas gdy w grupie kontrolnej 108 pacjentów wskaźnik ten wręcz wzrósł. [144] W trakcie leczenia spadek stężenia cholesterolu LDL jak i grubość IMT był istotny statystycznie.

W badaniu Koeijvaets i wsp. przebadano 193 pacjentów pediatrycznych z mutacją LDLR typu null oraz z zaburzeniami funkcji receptora LDL. Grupy te charakteryzowały się istotną statystycznie różnicą stężeń cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL jak i również grubością kompleksu IMT. Po zastosowaniu leczenia prawastatyną przez okres 2 lat zaobserwowano obniżenie parametrów w obu grupach, jednakże znacznie lepsze efekty uzyskano w grupie z zaburzeniami funkcji receptora LDL. [72]

W materiale własnym obserwacja leczenia farmakologicznego w grupie badanej trwała rok. W grupa pacjentów stosujących jedynie dietę z niską zawartością cholesterolu stwierdzono wzrost grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa, natomiast grupa stosująca farmakoterapię, uzyskała zmniejszenie grubości kompleksu IMT, co było zgodne z obserwacjami innych badaczy, jednakże były to zmiany nie istotne statystycznie.

W badaniu przeprowadzonym przez Riggio i wsp. wykazano, iż e-tracking jest badaniem pozwalającym na ocenę nie tylko bardzo wczesnych zmian miażdżycowych, ale mogącym również w sposób bardziej czuły niż badanie IMT stwierdzić zmiany zachodzące w naczyniach. Porównywał on pacjentów nie tylko z podwyższonymi wartościami stężenia cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu w surowicy krwi z grupą pacjentów zdrowych, ale również rozróżnił w pierwszej grupie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną od pacjentów z hipercholesterolemią spowodowaną inną przyczyną. Wykazał on, iż pacjenci różnią się nie tylko pod względem stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL (pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną charakteryzowali się znacznie wyższym stężeniem cholesterolu), ale także różnili się pod względem sztywności naczyń. W badaniu IMT, w grupie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i z hipercholesterolemią z innego powodu nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Zgodnie z obserwacjami w piśmiennictwie, również w materiale własnym zaobserwowano, iż pod wpływem leczenia statynami przez okres roku nie tylko zaobserwowano spadek stężenia cholesterolu, ale także istotne statystycznie zmniejszenie sztywności naczyń. Sztywność naczyń obniżyła się również pod wpływem diety, lecz była to zależność nieznamienne statystycznie. [105]

Dotychczas nie ma danych w piśmiennictwie, opisujących zmiany sztywności naczyń pod wpływem stosowania statyn u pacjentów z hipercholesterolemią.

Na podstawie uzyskanych wyników i obserwacji, można stwierdzić, że bardziej przydatnym badaniem oceniającym przebieg zmian miażdżycowych jest badanie e-tracking. Zaletą tego badania może być nie tylko nieinwazyjność, ale i powtarzalność badania, a także możliwość wykrycia zmian już we wczesnym etapie choroby. Badanie IMT, które również potrafi zobrazować zmiany w naczyniach jest badaniem mniej czułym i mniej powtarzalnym, a widoczne zmiany obserwowane są po dłużej ekspozycji czynnika niekorzystnego.

6.10 PROPOZYCJA ALGORYTMU POSTĘPOWANIA DIAGNOZTYCZNEGO I TERAPEUTYCZNEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ

Powyższe obserwacje skłaniają do zaproponowania algorytmu postępowania diagnostycznego jak i terapeutycznego u pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną (Rys.33, Rys.34, Rys.35)

Istotne jest przeprowadzanie wywiadu rodzinnego u dzieci przez pediatrów w podstawowej opiece zdrowotnej. W tym celu korzystne byłoby zastosowanie Kryterium opracowanego przez Simone Broom Register Group. W przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego konieczne jest oznaczenie stężenia lipidów. Przy stwierdzeniu nieprawidłowości ich poziomu przekazanie pacjenta do poradni specjalistycznej np. Poradni Lipidowej dla Dzieci.

Badanie lipidogramu powinno zostać wykonane u dzieci z rodzin z hipercholesterolemią rodzinną w ciągu pierwszego półrocza życia dziecka. U pozostałych dzieci, należy przeprowadzić szczegółowy wywiad rodzinny w gabinecie pediatrycznym, tak aby przy stwierdzeniu obciążenia rodzinnego u pacjenta wykonać profil lipidowy między 2 a 11 roku życia dziecka.

Bardzo korzystne byłoby wykonanie badań molekularnych, celem ostatecznego potwierdzenia rozpoznania.

W przypadku potwierdzenia hipercholesterolemii rodzinnej należy wykonać badania u innych członków rodziny.

U dzieci z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej powyżej 6 miesięcy, a poniżej 8 roku życia konieczne jest włączenie diety z niską zawartością cholesterolu, pod kontrolą dietetyka i lekarza.

U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których zaobserwowano cechy pokwitania (Tanner 2/ wystąpienie menarche), po ukończeniu 8 roku życia, należy włączyć statynę w najniższej skutecznej dawce. Początkowo 10mg/dobę. Istotne jednak jest uzyskanie cholesterolu LDL poniżej górnej granicy normy. Efekt ten można osiągać zwiększając dawkę statyn, bądź włączając Ezety nib do leczenia skojarzonego.

Przed włączeniem leczenia korzystne jest oznaczenie współczynnika ApoB/ApoA, celem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

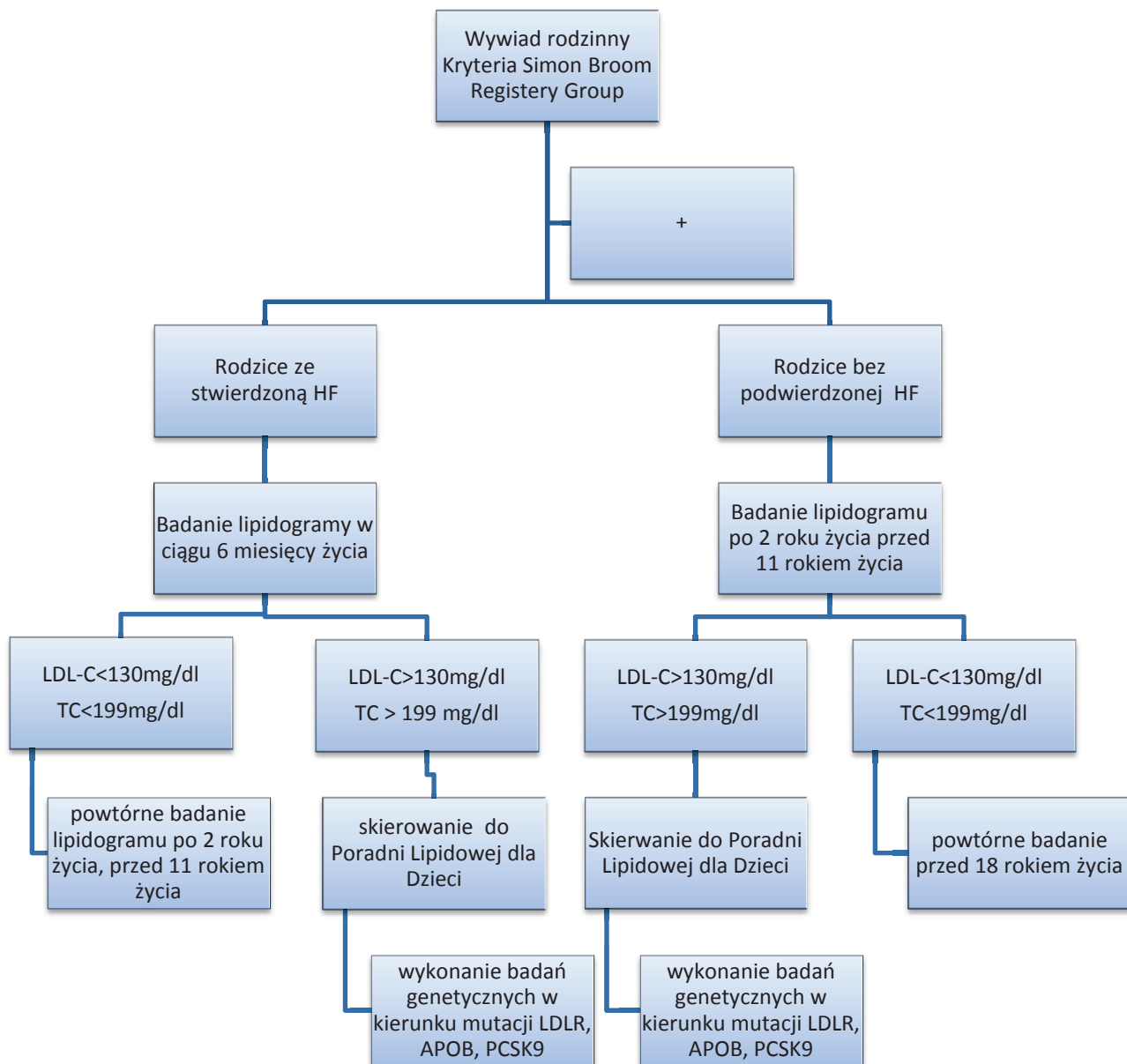
Po włączeniu leczenia farmakologicznego lub zwiększenia dawki leku należy oceniać ewentualne działania niepożądane, poprzez dokładny wywiad odnośnie potencjalnego bólów mięśniowych, objawów dyspeptycznych, bólu głowy. Wskazane jest także oznaczanie aminotransferaz oraz kinazy kreatyninowej po 6 tygodniach, 4 miesiącach, pół roku i roku leczenia. W przypadku niewystąpienia działań niepożądanych oznaczenie powyższych parametrów w kolejnych latach może odbywać się raz do 2 razy w ciągu roku. W przypadku wzrostu aminotransferaz 3 krotnie powyżej górnej granicy normy, lub wzrostu kinazy kreatyninowej 5 krotnie powyżej granicy normy należy przerwać leczenie hipolipemizujące i rozważyć zmianę terapii, bądź preparatu, ale dopiero po ustąpieniu negatywnych objawów można podjąć kolejną próbę leczenia farmakologicznego.

Celem oceny leczenia hipolipemizującego należy oznaczać stężenie lipidów po 6 tygodniach, 4 miesiącach, pół roku i roku. Następnie 1- 2 razy w roku.

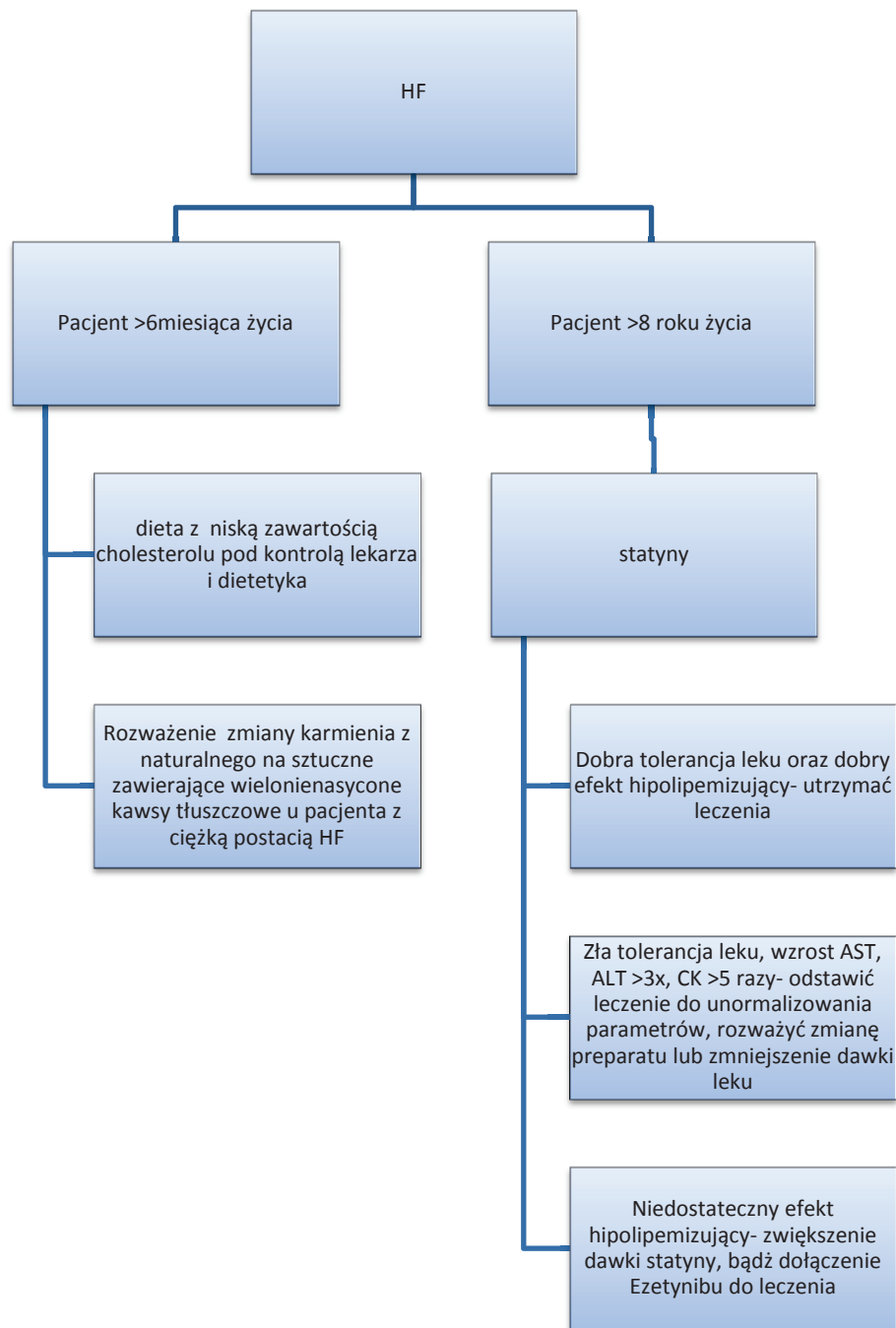
Aby ocenić skuteczność leczenia wskazana jest także ocena sztywności naczyń tętniczych poprzez wykonanie badania e-tracking, co 2 lata. W przypadku braku możliwości wykonania tego badania należy oceniać zmiany grubość kompleksu IMT.

Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia, należy skierować go do Poradni Kardiologicznej dla dorosłych, celem kontynuacji leczenia.

Rysunek 34 Diagram przedstawiający schemat przeprowadzania badań diagnostycznych



Rysunek 35 Diagram przedstawiający schemat leczenia pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną



Rysunek 36 Schemat badań kontrolnych po włączeniu statyn w pierwszym roku leczenia.



W Polsce problemem jest brak wyspecjalizowanych Poradni Lipidowych dla Dzieci, co utrudnia młodym pacjentom dostęp do diagnostyki, leczenia i opieki. W Gdańsku powstała Poradnia Lipidowa w obrębie Poradni Diabetologicznej UCK ze stałym dostępem dla pacjentów do lekarza pediatry, dietetyka, oraz pielęgniarki edukacyjnej. Dzięki programom unijnym oraz grantom naukowym udaje się objąć opieką w zakresie zaburzeń lipidowych dużą grupę dzieci i ich rodzin z całej Polski, także wykonując badania molekularne. Pozytywne efekty pracy tej Poradni pozwala na uzasadniony wniosek zbudowania sieci Poradni Lipidowych dla dzieci w większych miastach oraz refundowanie badań molekularnych ze środków społecznych w grupie rodzin z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.

7. WNIOSKI

1. Rodzinnie występujące zaburzenia gospodarki lipidowej są wskazaniem do wykonywania lipidogramu u potomstwa
2. Wykonanie badań genetycznych, które dokumentują obecność mutacji typowej dla hipercholesterolemii rodzinnej są wskazaniem do zastosowania farmakologicznej terapii u pacjenta
3. Mutacja LDLR predysponuje do wyższych wartości stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL cholesterolu, niż mutacja APOB.
4. Leczenie dietą niskocholesterolową oraz niskimi dawkami statyn wydaje się być niewystarczające do osiągnięcia pożądanych wartości stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL w surowicy krwi.
5. W celu określenia ryzyka wystąpienia u pacjenta powikłań sercowo-naczyniowych można zastosować badanie wskaźnika ApoB/ApoA oraz badanie e-tracking zmian w naczyniach.

8.STRESZCZENIE

Wstęp

Hipercholesterolemia rodzinna (familial hypercholesterolemia FH) jest jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych w sposób autosomalny dominujący. Konsekwencją mutacji w genie *LDLR*, *APOB* lub *PCKS9* jest podwyższone stężenie frakcji LDL cholesterolu występujące już od wczesnego dzieciństwa. Początkowo nie obserwuje się objawów klinicznych. Brak wprowadzenia diety z niską zawartością cholesterolu oraz leczenia farmakologicznego może prowadzić do występowania wczesnych incydentów sercowo-naczyniowych. U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną świadomość istniejącego problemu powinna motywować do aktywnego poszukiwania i leczenia dzieci z zaburzeniami lipidowymi, celem zmniejszenia ryzyka zawału serca i udaru.

Cel

Celem pracy jest próba opracowania algorytmu diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną

Material i Metody

Do badania włączono grupę 57 pacjentów płci obojga w wieku od 1 roku do 17 lat, średnio $9,57 \pm 3,2$ lat z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej potwierdzonej badaniami molekularnymi. Mutacje *LDLR*, *APOB* oznaczane były metodą PCR w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. U wszystkich badanych oznaczono lipidogram, enzymy wątrobowe, kinazę kreatyninową, glukozę, insulinemię, hemoglobinę glikolowaną, hormony tarczycy, przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej, apolipoproteinę B oraz apolipoproteinę A przed włączeniu diety oraz ewentualnego leczenia hipolipemizującego, oraz lipidogram, enzymy wątrobowe, kinazę kreatyninową w trakcie leczenia: pół roku dietą, oraz po sześciu tygodniach, po sześciu miesiącach i po roku leczenia statynami. W celu monitorowania leczenia oprócz ponownej oceny gospodarki lipidowej, została dwukrotnie zbadana grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (intima media thickness, IMT) oraz sztywność naczyń w badaniu e-tracking przy pomocy USG tętnic szyjnych. Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowy pakiet programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.1.1.14.

Wyniki

Pacjenci z FH, średnio w wieku $9,57 \pm 3,2$ lat, charakteryzowali się wysokim średnim stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego 287 ± 67 mg/dl oraz cholesterolu LDL 213 ± 73 mg/dl. Mutacje genu *LDLR* występowały 82,46%, a mutacje *APOB* w 17,54%. Pacjenci z mutacją w genie *LDLR* charakteryzowali się istotnie wyższym stężeniem w surowicy cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL cholesterolu. Największe odchylenie cholesterolu całkowitego oraz LDL cholesterolu od normy stwierdzono u dzieci poniżej 6 roku życia. W tej grupie wiekowej stwierdzono także najniższą wartość cholesterolu HDL. Stwierdzono nieznacznie niższe stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów u dziewcząt. Dodatni wywiad rodzinny stwierdzono u 100% badanych. Nieprawidłowości w układzie naczyniowym w odniesieniu do normy fizjologicznej w badaniu IMT bądź e-tracking wykazano u 100% badanych. Pacjenci młodszy, charakteryzowali się mniejszą sztywnością naczyń. Po zastosowaniu diety niskocholesterolowej przez 6 miesięcy średnia wartość cholesterolu całkowitego w surowicy obniżyła się o 7,2%, cholesterolu LDL obniżyła się o 6,2%, wartość średnia cholesterolu HDL obniżyła się o 9,5%, oraz trójglicerydów o 5,7%. Statyny otrzymało 36 pacjentów w początkowej dawce od 5 do 20 mg na dobę średnio $10,42 \pm 2,49$ mg. W trakcie leczenia farmakologicznego oprócz spadku stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, zaobserwowano także spadek stężenia trójglicerydów jak i frakcji HDL cholesterolu. Efekt leczenia był już widoczny po 6 tygodniach stosowania statyn i wynosił dla cholesterolu całkowitego 28,8%, cholesterolu LDL 35,5%, cholesterolu HDL 3,3% oraz dla trójglicerydów 14,7%. Jednakże po roku leczenia farmakologicznego średnie wartości stężeń w surowicy cholesterolu całkowitego wynosiły $203,5 \pm 34,8$ mg/dl oraz cholesterolu LDL $139,1 \pm 32,1$ mg/dl i były nadal powyżej normy. Ocenie poddano także skutki uboczne leczenia statynami. Żaden z pacjentów nie zgłaszał bóli mięśniowych, objawów dyspeptycznych, bądź bólu głowy. Wzrost stężenia AST w badanej grupie nie był znamieny statystycznie. Wzrost stężenia ALT w badanej grupie był istotny statystycznie. Jednakże u żadnego z pacjentów nie zwiększyło się stężenie 3-krotnie powyżej normy, a tym samym nikt nie wymagał odstawienia leczenia statynami. Średnia wartość kinazy kreatyninowej oprócz tego, iż mieściła się w normie, to poza tym uległo zmniejszeniu jej stężenie z $171,1 \pm 180,9$ U/l do $116,5 \pm 58,6$ U/l. Wartości minimalne przed i po leczeniu mieściły się w granicach norm laboratoryjnych. W materiale własnym przeprowadzono także prognozę ryzyka wystąpienia zaburzeń kardiologicznych w odniesieniu do stężenia wskaźnika ApoB/ApoA. U 34,37% badanych stwierdzono

zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Podsumowaniem obserwacji była ocena zmian w naczyniach w odniesieniu do stosowanego leczenia dietą oraz dietą ze statynami. Badana grupa stosując jedynie dietę z niską zawartością cholesterolu wykazała się spadkiem sztywności współczynnika β w tętnicy szyjnej wspólnej oraz wzrostem grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa. Badana grupa stosująca statyny wykazała się istotnym statystycznie zmniejszeniem sztywności współczynnika β w tętnicy szyjnej wspólnej oraz zmniejszeniem grubości kompleksu IMT.

Wnioski

Rodzinnie występujące zaburzenia gospodarki lipidowej są wskazaniem do wykonywania lipidogramu u potomstwa, a wykonanie badań genetycznych, które dokumentują obecność mutacji typowej dla hipercholesterolemii rodzinnej są wskazaniem do zastosowania farmakologicznej terapii u pacjenta pediatrycznego. W celu określenia ryzyka wystąpienia u pacjenta powikłań sercowo-naczyniowych można zastosować wskaźnik ApoB/ApoA oraz badania e-tracking zmian w naczyniach.

9.ABSTRACT

Introduction

Familial Hypercholesterolaemia (FH) is one of the most common disease inherited by autosomal dominant manner. Mutations in the *LDLR*, *APOB* or *PCKS9* genes result in elevated LDL cholesterol level that presents since early childhood. Although the disease is congenital, it's onset is insidious and initially no clinical symptoms may be observed. Without the diet low in cholesterol and pharmacotherapy it may lead to the occurrence of early cardiovascular events. Awareness of this clinical issue should motivate to put an effort to may the correct diagnosis and to search for the optimal treatment of children with lipid disorders that reduce the risk of heart attack and stroke.

Objectives

The aim of this study was to develop an algorithm diagnosis and treatment of children with Familial Hypercholesterolaemia

Material and Methods

The study population consisted of 57 patients of both gender between the age of 1 to 17 years, with mean age of 9.57 ± 3.2 years diagnosed with Familial Hypercholesterolemia confirmed by molecular studies. *LDLR* mutations, *APOB* were marked by PCR in the Department of Biology and Genetics, Medical University of Gdańsk. In all patients baseline laboratory tests included: lipid profile, liver function tests, creatine kinase, glucose, insulin levels, glycated hemoglobin, thyroid function tests, anti-transglutaminase antibodies, apolipoprotein B and apolipoprotein A. In addition after switching to diet and introduction of lipid-lowering therapy, and lipids, liver enzymes, creatine kinase during treatment: half a year diet, and after six weeks, four months, six months and one year of treatment with statins. In order to monitor treatment the intima-media thickness (IMT) and arterial stiffness in the study of E-tracking using carotid ultrasound were investigated twice. The results were subjected to statistical analysis. Statistical analysis was performed using the statistical software package Computer EPIINFO Ver. 7.1.1.14.

Results

FH patients with an mean age of 9.57 ± 3.2 years, were characterized by high average serum concentrations of total cholesterol 287 ± 67 mg / dl and LDL-cholesterol 213 ± 73 mg / dL.

LDLR mutations occurred 82.46%, and mutations in APOB 17.54%. Patients with mutations in the gene LDLR had significantly higher serum concentrations of total cholesterol and LDL cholesterol. The greatest deviation of total cholesterol and LDL cholesterol comparing to normal range was observed in children under 6 years of age. In addition in this age group the lowest value of HDL cholesterol was observed. Serum levels of total cholesterol, LDL and HDL cholesterol and triglyceride levels were slightly lower in girls. A positive family history was found in 100% of patients. Irregularities in the vasculature with respect to the normal physiological study IMT or e-tracking demonstrated in 100% of cases. Younger patients presented with lower arterial stiffness. After 6 months of low-cholesterol diet the average value of serum total cholesterol decreased by 7.2%, LDL cholesterol by 6.2%, mean HDL cholesterol by 9.5% and triglycerides by 5.7%. 36 patients treated with statins received an initial dose of 5 to 20 mg per day on average $10.42 \pm 2,49$ mg. In the course of medical treatment apart from the decrease of total cholesterol and LDL levels, the decrease of triglycerides and HDL cholesterol were observed. The treatment effect was already apparent after 6 weeks of statin administration and amounted to 28.8% of total cholesterol, LDL cholesterol 35.5%, HDL cholesterol by 3.3% and 14.7% for triglycerides. However, after one year of drug treatment the mean serum concentrations of total cholesterol were still above the normal range

In the following study the side effects of statin therapy were also evaluated. None of the patients reported muscle pain, dyspeptic symptoms, or headache. The increased concentration of AST in the studied group was not statistically significant. The increased concentration ALT in the studied group was statistically significant. In no case the increased concentration of 3-fold above normal was observed, and thus nobody required discontinuation of treatment with statins. The average value of creatine kinase in addition to that in norm, in addition to the reduced concentration of $171.1 \pm 180,9$ U / l to

$116.5 \pm 58,6$ U / l. Minimum values before and after treatment were within normal laboratory ranges. In the study it was also assessed risk of cardiac disorders in relation to the concentration ratio ApoB/ApoA. In 34.37% of patients had an increased risk of cardiovascular complications. In addition the following study assessed the changes observed in the vessels used in relation to diet and diet therapy with statins. In the study group using only diet we observed a decrease in stiffness factor β in the common carotid artery and an increase in IMT thickness. In the study group applying statins a significant reduction in stiffness factor β in the common carotid artery and a decrease in IMT thickness were observed.

Conclusions

Diagnosis of family-occurring lipid disorders requires further diagnosis in the offspring including: laboratory- lipid profile and molecular studies that document the presence of the mutations typical for familial hypercholesterolemia.

Morover due to insufficient effect of dietetic treatment it is indicated to introduce pharmacotherapy in this patients. In order to determine the risk of cardiovascular complications assessment of ApoB / ApoA ratio as well as E-tracking examination is highly recommended.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Abifadel M, Varret M, Rabes J.P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34(2): 154-6
2. Akesson P.M, Axelsson I.E, Raiha N.C. Plasma lipids and lipoproteins in breastfed and formula-fed Swedish infants. *Acta Paediatr.* 1999; 88(1):1-6
3. Akram O.N, Bernier A, Petrides F, et al. Beyond LDL cholesterol, a new role for PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(7):1279-81
4. Allan P.L, Mowbray P.I, Lee A.J, et al. Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: The Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997, 28, 348-353.
5. Austin M.A, Hutter C.M, Zimmern R.L, et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *American Journal of Epidemiology* 2004; 160:421-429
6. Avis H.J, Hutten B, Gagne C, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children with Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55(11) 1121-25
7. Avis H.J, Vissers M.N, Stein E.A. et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 1803-1810.
8. Ballantyne C.M, O'Keefe J.J.H, Gotto A.M. *Dyslipidemia Essentials.* Royal Oak, Michigan: Physicians Press. 2005: 98-123
9. Bednarska- Makaruk M, Bisko M, Pulawska M.F, et al. Familial defective apolipoprotein B-100 in a group of hypercholesterolaemic patients in Poland. Identification of new mutation Thr3492Ile in the apolipoprotein B gene. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:836-42
10. Bell D.A, Hooper A.J, Watts G.F, et al. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:651-9
11. Bertolini S, Piscota L, Di Scala, et al. Genetic polymorphisms affecting the phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *BMJ* 2000; 321: 1497-1500
12. Boren J, Ekstrom U, Agren B, et al. The molecular mechanism for the genetic disorder

- familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem.* 2001; 276:9214-18
13. Boren J, Lee I, Zhu W, et al. Identification of the low density lipoprotein receptor-binding site in apolipoprotein B100 and the modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo-B100. *J Clin Invest.*1998; 101:1084-1093
 14. Bots M.L, Hoes A.W, Koudstaal P.J, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation.* 1997, 96, 1432-1437.
 15. Braamskamp M, Kusters D.M, Avis H.J, et al. Long-term statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: More Insight into Tolerability and Adherence. *Pediatr Drugs* 2015; 17:159-166
 16. Brown M.S, Goldstein J,L. Expression of the familial hypercholesterolemia gen in heterozygotes: mechanism for dominant disorder in med. *Science* 1974; 185(4145):61-3
 17. Brown M.S, Goldstein J,L. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med.* 1976; 294 (25):1386-90
 18. Brown M.S, Goldstein J,L. Familial hypercholesterolemia: unraveling a genetic receptor disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1977:90:91-108
 19. Brown M.S, Goldstein J,L. Familial hypercholesterolemia: model for genetic receptor disease. *Harvey Lect.* 1979; 73:163-201
 20. Burke G.L, Evans G.W, Riley W.A, et al. Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1995; 26, 386-391.
 21. Calabro M.P, Carej S, Russo M.S, et al. Normal paediatric values of arterial stiffness parameters measured by echo-tracking. *The child, a Journal of Pediatrics* 2012; Vol 1, No. 1
 22. Catapano A.L, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217(1):3-46
 23. Chambless L.E, Couper D, Folsom A.R, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2003: 880-890.

24. Chmara M, Wasąg B, Żuk M, et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *J Appl Genet.* 2010; 51(1): 95-106
25. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004; 173(1):55-68
26. Clauss S, Holmes K, Hopkins P, et al. Efficacy and Safety of Lovastatin Therapy in Adolescent Girls with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2005; 116(3): 682-688
27. Cohen J.C, Boerwinkle E, Mosley T.H. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354:1264-1272
28. Cohen J, Pertmlidis A, Kotowski I, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Net Genet.* 2005; 37:161-65
29. Colhoun H.M, Betteridge D.J, Durrington P.N, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 685-696
30. Craig I.H. Make early diagnosis, prevent early death from familial hypercholesterolemia. The MED-PED FH program. *Med J Austin.* 1995; 162(9):454-5
31. Crouse J.R, Goldbourt U, Evans G, et al. Risk Factors and Segment-Specific Carotid Arterial Enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke.* 1996; 27: 69-75.
32. Cybulska B, pod red. Podolec P. Dieta w leczeniu hipercholesterolemii- czy można konkurować z leczeniem farmakologicznym? Znaczenie kwasów tłuszczowych. *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2.* Kraków: Med. Prakt. 2010
33. Cybulska B, Szostak W.B, Podolec P, et al. Polish forum for prevention guidelines on dyslipidemia. *Kardiol Pol.* 2008; 66 (11): 1239-42
34. Daniels S.R, Gidding S.S, de Ferranti S.D. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid association Expert panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2001; 5: 30-37.

35. Daniels S.R, Greer F.R. and the Committee on Nutrition: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
36. Depairon M, Tutta P, van Melle G, et al. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000; 93(6): 721-6,
37. Emre S, Dugan C, Frankenberg T, et al. Surgical portosystemic shunts and the Rex bypass in children: a single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2009;11 (3):252-7
38. Expert Panel Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Management: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128: 212-258.
39. Familial Hypercholesterolemia. A report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.
40. Filipiak K. pod red. Podolec P. Bezpieczeństwo stosowania statyn i fibratów – uwagi praktyczne. *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2.* Kraków: Med. Prakt., 2010
41. Francke U, Brown M.S, Goldstein J.L, et al. Assignment of the human gene for the low density lipoprotein receptor to chromosome 19; synthesis of receptor, a ligand, and a genetic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81(9):2826-30
42. Forrester J.S. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease at the nation's leading killer. *J.Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56:630-636
43. Freedman D.S, Dietz W.H, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity.* 2004: 159-166.
44. Ganong W. *Fizjologia. Podstawy Fizjologii Lekarskiej*: Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1994
45. Garipey J, Massonneau M, Levenson J, et al. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension*, 1993; 22: 111-118.
46. Głowczyńska R. Simwastatyna – klasyka w nowych odsłonach, czyli nowe połączenia lekowe. *Kardiologia po dyplomie.* 2010; 9(9): 14-23
47. Goldstein J,L, Brown M.S. The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia. *Annu rev Genet*; 1979; 13:259-89

48. Goldberg A.C, Hopkins P.N, Toth P.P, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patient. Clinical guidance from the National Lipid Association. Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2011; 5(3):133-140
49. Gotto A. M.Jr, Whitney E, Stein E.A, et al. Relation between baseline and on treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas. Coronary Atherosclerosis. Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) *Circulation* 2000; 101: 477-484
50. Graesdal A, Bogsrud M.P, Holven K.G, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2012; 6(4): 331-9
51. Greenland P, Abrams J, Aurigemma G.P, et al. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention : Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention : Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden : Writing Group III. *Circulation*, 2000, 101, e16-e22
52. Gudnason V, Day I.N, Humphries S.E. Effect of plasma lipid levels of different classes of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1717-22;
53. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colguhoun D, et al. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 1023-37
54. Hardell L. Serum lipids and lipoproteins at birth based on a study of 2815 newborn infants. Concentrations and distributions of triglycerides and cholesterol. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1981; 285 :5-10
55. Herold G. et al. *Medycyna wewnętrzna. Repetytorium dla studentów medycyny i lekarzy:* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005
56. Hill J.S, Hayden M.R, Frohlich J, et al. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis;* 1991; 11:290-297
57. Hobbs H.H, Russell D.W, Brown M.S, et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutation analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990; 24: 133-170

58. Howard G, Manolio T.A, Burke G.L, et al. Does the Association of Risk Factors and Atherosclerosis Change With Age? : An Analysis of the Combined ARIC and CHS Cohorts. *Stroke*. 1997, 28, 1693-1701.
59. Hooper A.J, Burnet J.R. Anti- PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012
60. Hoving G.K, Davidson M.H, Kastelein J.J, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2013; 34(13): 962-71
61. Huijgen R, Abbink E.J, Brucker E, et al. Colesevelan added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010; 32(4): 615-25
62. Innerarity T.L, Weisgraber K.H, Arnold K.S, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(19): 6919-23
63. Ito M.K, McGowan M.P, Moriarty P.M. Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol*. 2011; 5: 38-45.
64. Jansen A.C, van Wissen S, Defesche J.C, et al. Phenotypic variability in familial hypercholesterolemia: an update. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13:165-171
65. Jolliffe C. J, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*. 2006; 114(10): 1056-62
66. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 1707-15
67. Juonala M, Vicari J.S, Rönkä T, et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.
68. Kastelein J.J, Ordovas J.M, Wittekoek M, et al. Two common mutations (D9N, N291S) in lipoprotein lipase: a cumulative analysis of their influence on plasma lipids and lipoproteins in men and women. *Clin Genet*. 1999; 56: 297-305

69. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37: 402-7
70. Kierzkowska B, Kłobusińska J, Stańczyk J. Otyłość u dzieci i młodzieży, jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego związanych z miażdżycą. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2006; 8: 204-207
71. Knoblauch H, Bauerfeind A, Toliat M.R, et al. Haplotypes and SNPs in 13 lipid-relevant genes explain most of the genetic variance in high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Genet.*2004; 13: 993-1004
72. Koeijvoets K.C, Rodenburg D, Hutten B.A, et al. Low- density lipoproteid genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trials. *Circulation.* 2005; 112: 3168 - 73
73. Kotze M.J, De Villers W.J, Steyn K, et al. Phenotypic variation among familial hypercholesterolemics heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. Phenotypic variation among familial hypercholesterolemics heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL mutations. *Arterioscler Thromb.* 1993;13: 1460-68
74. Kubalska J, Chmara M, Limon J, et al. Clinical course of homozygous familial hypercholesterolemia during childhood: report on 4 unrelated patients with homozygous or compound heterozygous mutation in the LDLR gene. *J Appl Genet* 2008; 49(1):109-13
75. Kulaga Z, Litwin M, Grajda A, et al. Grupa Badaczy OLAF. Rozkład wartości ciśnienia krwi w populacji referencyjnej dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. *Standardy Medyczne* 2010; 7: 853-864
76. Kwietarovich P.O. Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11):4200-09
77. Leren T.P. Mutation in PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet.*2004; 65:419-22
78. Lewandowski P, Węgrzyn A. Diagnostyka i leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. *Diagnosis and mangment of familial hypercholesterolemia. Terapia;* 2009: 67-73
79. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:707-19

80. Liyanage K.E, Burnertt JR, Hopper A.J, et al. Familial hypercholesterolemia epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci*; 2012; 48(1):1-18
81. Marais A.D, Raal F. J, Stein E.A, et al. A dose- titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008; 197(1): 400-6
82. Marks D, Thorogood M, Neil H.A, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2003; 168(1):30-37
83. McCrindle B.W, Ose L, Marais A.D. Efficiency and safety of atorvastatin in children and adolescents with family hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics*.2013; 142: 74-80
84. McGowan M.P, Tardif J.C, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trail of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One* 2012; (11)
85. Michael B. *Genetyka medyczna*. Urban & Partner, 2013
86. Miserez A.R, Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 1995; 15: 1719-29
87. Moorjani S, Roy M, Torres A, et al. Mutations of low-density-expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 1993;341: 1303-06
88. Murray R, Rodwell V. *Biochemia Harpera*: Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005
89. Müller C. Angina Pectoris in Hereditary Xanthomatosis. *Arch Inter Med*; 1939; 64(4):675-700
90. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, et al. Stanowisko dotyczące postępowania w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych*. *Pediatrics Polska* 2013; 88: 567-574
91. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89: 525-84

92. Navab M, Berliner J.A, Watson A.D, et al. The Yin and Yang Oxidation of Oxidation in the Development of the Fatty Streak: A Review Based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1996; 16: 831-842
93. Nickening G. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1- receptor expression. *American Journal of Physiology*, 1997; 272: H2701-H2707
94. O’Gorman C.S.M., O’Neill M.B.O., Conwell L.S. Considering statins for cholesterol-reduction In children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 1-14.
95. Ose.L. Müller-Harbitz disease- familial hypercholesterolemia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122(9):924-5
96. Pac-Kożuchowska E. Parametry przemiany lipidowej u noworodków oraz u dzieci starszych. *Developmental Period Medicine*. 2013;XVII, 1:53-63
97. Palczewska I, Niedźwiecka Z. Wskaźnik rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży Warszawskiej. *Med. Wieku Rozw.* 2002; 2 (susl.I)
98. Patel N, Hegele R.A. Mipomersen as a potential adjunctive therapy for hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(15):2569-72
99. Pedersen T.R, Faergeman O, Kastelein J.J.P, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention. After Myocard Infarction. The Ideal Study A Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2005; 294(19): 2437-2445
100. Pimstone S.N, Defesche J.C, Clee S.M, et al. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1997; 17: 826-833
101. Pimstone S.N, Sun X.M, du Souich C, et al. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 309-15
102. Raal F.J, Santos R.D. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2):262-8
103. Raper A, Kolansky D.M, Cuchel M. Treatment of familial hypercholesterolemia: is there a need beyond statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*. 2012; 14(1):11-6

104. Reiner Ž, Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis
105. Reiner Z. New ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia – any controversies behind the consensus? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(5):724-7
106. Riggio S, Mandraffino G, Sardo M.A, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(3):250-257
107. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broom Register Group. *BMJ* 1991;303(6807):893-6
108. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Karol Pol.* 2013; 71(1):107-11
109. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2013; 7(3):217-21
110. Safavi-Abbasi S, Reis C, Talley M.C, et al. Rudolf Ludwig Karl Virchow: pathologist, physician, anthropologist and politician. Implications of his work for the understanding of cerebrovascular pathology and stroke. *Neurosurg Focus* 2006, 20(6):1-6
111. Sattar N, Preiss D, Murray H.M , et al. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375: 735-42
112. Sijbrands E.J. Inhibition of PCSK9 in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012; 380(9836): 6-9
113. Simes R.J, Marschner I.C, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term intervention with Pravastatin in the Ischaemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on – study lipid levels? *Circulation.* 2002; 105: 162-169
114. Sobień B, Kopeć G , Podolec P. Statyny. *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2.* Kraków: Med. Prakt., 2010
115. Sokoluk I. Rola statyn w zapobieganiu i leczeniu chorób układu krążenia. *Medycyna Rodzinna.* 2004; 5: 219-226

116. Soufi M, Sattler A.M, Maerz W, et al. A new but frequent mutation of apoB-100- apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 11-16
117. Soutar A. K. Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolemia. *IUBMB Life* 2010; 62(2):125-31
118. Spinarova L, Spinar J, Vitovec J et al. Gender differences in total cholesterol level in patients with acute heart failure and its importance for short and long time prognosis. *Biomed Pab Mar Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 156(1): 21-8
119. Stańczyk J, Kierzkowska B, pod red. Podolec P. *Profiaktyka chorób sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2*. Kraków: Med. Prakt., 2010
120. Stary H.C, Chandler A.B, Dinsmore R.E, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerosis: A Report from the Committee on Vascular Lesion of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995; 92: 1355-74
121. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. New clinical perspectives of hypolipidemic drug therapy in severe hypercholesterolemia. *Curr Med Chem* 2012; 19(28): 4861-8
122. Stein E.A, Amerena J, BaMllantyne C.M, et al. Long term efficacy and safety of rosuvastatin 40mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003; 92 (11): 1287-93
123. Stein E.A, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9836): 29-36
124. Stein E.A, Marais A.D, Ducobu J, et al. Compariso of short- term renal effects and efficacy of rosuvastatin 40mg and simvastatin 80mg, followed by assessment of long-term renal effects of rosuvastatin 40mg, in patients with dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2007; 1(4): 287-99
125. Stein E.A, Strutt K, Southworth H, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 92(11):1287-93
126. Steinberg J, Daniels S.D. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003; 107:1448-1453
127. Steinberg D, Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? *J.Am. Coll.Cardiol*. 2010; 56: 627-629

128. Strong J.P, Malcom G.T, McMahan C.A, et al. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults: Implications for Prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1999; 281: 727-35
129. Strbak V. et al. Search for optimal age for weaning. Ten year prospective study. *Endocr. Regul.* 1993; 27(4): 215-221
130. Stryer L. *Biochemia*: Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2003
131. Sullivan D,R, Hamilton –Craig I, van Bockxmeer F, et al. INTERIM guidelines for the diagnosis and management of familial hypercholesterolemia. *Heart Lung Circ* 2012;21(3):159-62
132. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*: Kraków: Medycyna Praktyczna, 2005
133. Therapy: Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2012
134. Thompson G.R. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(6):487-91
135. Thomson G.R, Seed M, Niththyananthan S, et al. Genotypic and phenotypic variation in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 175-80
136. Timms K.M, Wagner S, Samuels M.E, et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in Utah pedigree. *Hum Genet*; 2004; 114:349-53
137. Tonstad S, Leren T.P, Siverton M, et al. Determinants of lipid level among children with heterozygous familial hypercholesterolemia in Norway. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1995; 15:1009-1014
138. Undas A, pod red. Podolec P. Zaburzenia lipidowe- kogo i kiedy należy objąć badaniem przesiewowym. *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2*. Kraków: Med. Prakt., 2010
139. Van Craeyveld E, Jacobs F, Gordts S.C, et al. Gene therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr Pharm Des* 2011; 17(24):2575-91
140. Vermissen J, Oosterveer D.M, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a2423
141. Walldius G, Aastveit A.H, Junger I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *Journal of Internal Medicine* 2006; 259: 259-266

142. Węgrzyn A, pod red. Podolec P. Hipercholesterolemia rodzinna. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2. Kraków: Med. Prakt. 2010
143. Wierzbicki A.S, Humphires S.E, Minhas R. On behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337:a1095
144. Wiegman A., Hutten B.A., De Groot E. et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292(3): 331-337.
145. Williams K.J, Tabas I. The Response to Retention Hypothesis of Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1995; 15: 551-561
146. Windak A, Zdrojewski T. pod red. Podolec P. Działania przesiewowe w pierwotnej profilaktyce chorób układu krążenia. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2. Kraków: Med. Prakt., 2010
147. Winter J.L. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher.* 2011; 26(5):269-75 doi: 10.1002/jca.20299[published Online First:Epub Date].
148. Wittekoek M.E, Moll E, Pimstone S.N, et al. A frequent mutation in the lipoprotein lipase gene (D9N) deteriorates the biochemical and the clinical phenotype of familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1999; 19: 2708-2713
149. Wittekoek M.E, Pimstone S.N, Reymer P.W, et al. A common mutation in the lipoprotein lipase gene (N291S) alters the lipoprotein phenotype and risk for cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation.*1998; 97:729-35
150. Zanchetti A, Mancia G, Bond M.G, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Journal of Hypertension*, 1998, 949-961.
151. Zdrojewski T, Broda G. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki T.2. Kraków: Med. Prakt., 2010
152. Zhao W.H, Liv Y.J, Shou H.C, et al. Cholesterol concentration in cord blood of newborns infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003. 2:107-109

11. SPIS TABEL

Tabela 1 Klasy mutacji receptora LDL.	14
Tabela 2 Kryteria Simon Broom Register Group	21
Tabela 3 Kryteria The Dutch Lipid Clinic Network (WHO).	22
Tabela 4 Kryteria MedPed Program	23
Tabela 5 Kryteria diagnostyczne do rozpoznania klinicznego HeFH według wytycznych ESC/EAS	24
Tabela 6 Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej wg Stanowiska Forum Ekspertów Lipidowych 2013	25
Tabela 7 Klasyfikacja lipoprotein z uwagi na rozmiar i skład	31
Tabela 8 Normy wartości stężeń lipidów w surowicy krwi u dorosłych	37
Tabela 9 Wartości stężeń lipidów i lipoprotein w osoczu wg. Panelu Ekspertów NCEP. Punkty odcięcia - 95 i 75 centyl.	38
Tabela 10 Charakterystyka badanej grupy.....	47
Tabela 11 Choroby współistniejące mające wpływ na gospodarkę lipidową	48
Tabela 12 Kryteria The Dutch Lipid Clinic Network (WHO).	49
Tabela 13 Normy grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa w odniesieniu do wieku oraz wzrostu.	54
Tabela 14 Normy e-trackingu w odniesieniu do wieku.	56
Tabela 15 Średnie wartości stężenia lipidów w surowicy krwi w badanej grupie w chwili zgłoszenia do Poradni (n=57)	59
Tabela 16 Analiza stężeń lipidów badanej grupy w odniesieniu do wieku pacjenta w chwili zgłoszenia do Poradni (n=57)	60
Tabela 17 Analiza stężenia lipidów w odniesieniu do płci pacjenta (n=57)	62
Tabela 18 Analiza stężenia lipidów w odniesieniu do rodzaju mutacji genetycznej (n=57)....	63
Tabela 19 Współzależność profilu genetycznego od wywiadów rodzinnych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej	64
Tabela 20 Mediana grubości IMT tętnic szyjnych w odniesieniu do grupy wiekowej pacjentów (n=51)	68
Tabela 21 Mediana zmian naczyniowych w tętnicy szyjnej wspólnej w odniesieniu do wieku pacjenta (n=40)	69
Tabela 22 Korelacja wieloczynnikowa w badaniu e-tracking	71
Tabela 23 Analiza stężenia cholesterolu przed i po zastosowaniu diety z niską zawartością cholesterolu n=40.....	72

Tabela 24 Analiza stężeń cholesterolu przed i w trakcie leczenia statynami przez 6 tygodni (n=36).....	74
Tabela 25 Analiza stężenia cholesterolu przed i po zastosowaniu leczenia statynami 5-6 miesiącach od włączenia farmakoterapii (n=29)	75
Tabela 26 Analiza stężenia cholesterolu przed i w trakcie leczenia statynami przez 12 miesięcy n=27	76
Tabela 27 Zmiany naczyniowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną obserwowanych po rocznej diecie z niską zawartością cholesterolu.	142
Tabela 28 Zmiany naczyniowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną obserwowanych po rocznej terapii dietą z niską zawartością cholesterolu i statynami.	143

12.SPIS RYCIN

Rysunek 1 Klasy mutacji receptora LDL.	15
Rysunek 2 Mechanizm działania PCSK9 na LDLR.	16
Rysunek 3 Sposób dziedziczenia hipercholesterolemii rodzinnej.....	18
Rysunek 4 Podział lipidów wg Bloora	28
Rysunek 5 Przemiany lipoprotein	30
Rysunek 6 Regulacja biosyntezy cholesterolu	32
Rysunek 7 Budowa receptora LDL	34
Rysunek 8 Etapy rozwoju miażdżycy wg Stary'ego	36
Rysunek 9 Mechanizm działania statyn	41
Rysunek 10 Schemat przedstawiający grupy pacjentów leczonych za pomocą diety z niską zawartością cholesterolu oraz statyn.....	52
Rysunek 11 Graficzna analiza stężeń lipidów w odniesieniu do wieku pacjenta w badanej grupie	61
Rysunek 12 Graficzna analiza zaburzenia gospodarki lipidowej w odniesieniu do płci pacjenta pacjenta (n=57)	62
Rysunek 13 Graficzna analiza stężenia lipidów w odniesieniu do rodzaju mutacji.....	63
Rysunek 14 Diagram obrazujący procentowy rozkład mutacji genetycznych u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (n=57)	64
Rysunek 15 Analiza zmiany wskaźnika sztywności naczyń β w tętnicy szyjnej w odniesieniu do norm fizjologicznych, w odniesieniu do wieku pacjenta. (n=40).....	66
Rysunek 16 Analiza Zmiany grubości IMT w tętnicach szyjnych w odniesieniu do norm fizjologicznych (n=51).....	67
Rysunek 17 Grubość IMT tętnic szyjnych w odniesieniu do grupy wiekowej pacjentów.....	68
Rysunek 18 Mediana zmian naczyniowych w tętnicy szyjnej wspólnej w odniesieniu do wieku pacjenta (n=40)	70
Rysunek 19 Schemat postępowania w grupie badanych n=40, u których zastosowano dietę z niską zawartością cholesterolu przez okres 6 miesięcy.	72
Rysunek 20 Graficzna analiza stężeń lipidów przed i po zastosowaniu diety z niską zawartością cholesterolu.	73
Rysunek 21 Schemat postępowania w grupie badanych, u których zastosowano statynami przez okres 6 tygodni (n=36), 6 miesięcy (n=29), oraz 12 miesięcy (n=27).....	73

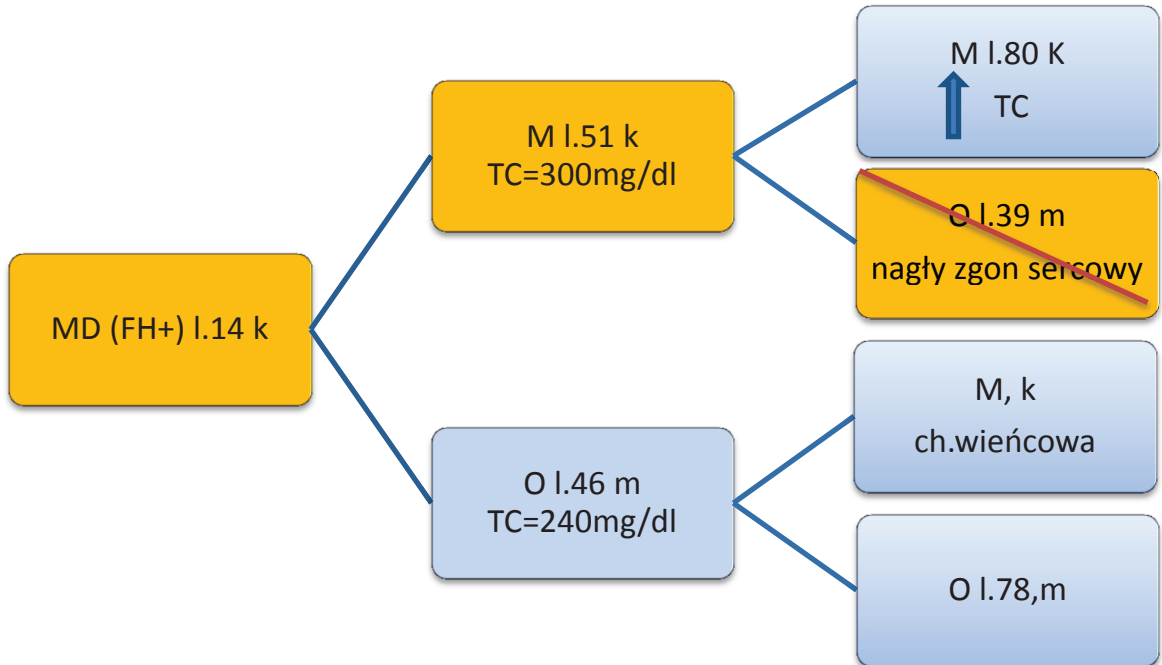
Rysunek 22 Graficzna analiza stężeń lipidów przed i w trakcie leczenia statynami przez 6 tygodni	75
Rysunek 23 Analiza graficzna stężeń lipidów przed i w trakcie leczenia statynami przez 5,5- 6 miesięcy	76
Rysunek 24 Graficzna analiza stężeń lipidów przed i w trakcie leczenia statynami przez 12 miesięcy n=27	77
Rysunek 25 Graficzna analiza zmian stężenia lipidów w okresie leczenia dietą oraz statynami.	77
Rysunek 26 Analiza graficzna zmian stężenia AST w trakcie leczenia statynami przez okres 6 tygodni	78
Rysunek 27 Graficzna analiza zmiana stężenia ALT w trakcie leczenia statynami przez okres 6 tygodni	79
Rysunek 28 Graficzna analiza zmiana stężenia CK w trakcie leczenia statynami przez okres 6 tygodni	79
Rysunek 29 Wartość średnia, minimalna i maksymalna wskaźnika ApoB/ApoA w odniesieniu do norm (0,3-1,0) (n=32)	81
Rysunek 30 Graficzna analiza zmian sztywności tętnicy szyjnej wspólnej w trakcie stosowania diety z niską zawartością cholesterolu. (n=11).	82
Rysunek 31 Graficzna analiza grubości kompleksu IMT pod wpływem stosowania diety z niską zawartością cholesterolu (n=12).....	82
Rysunek 32 Graficzna analiza zmian sztywności tętnic szyjnych w trakcie stosowania statyn (n=15).....	83
Rysunek 33 Graficzna analiza grubości kompleksu IMT pod wpływem stosowania statyn (n=20).....	83
Rysunek 34 Diagram przedstawiający schemat przeprowadzania badań diagnostycznych... 108	
Rysunek 35 Diagram przedstawiający schemat leczenia pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną	109
Rysunek 36 Schemat badań kontrolnych po włączeniu statyn w pierwszym roku leczenia. . 110	
Rysunek 37 Drzewa genealogiczne wybranych pacjentów.....	126
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.	
Rysunek 38 Drzewa genealogiczne wybranych pacjentów:	136

Rysunki wykonała mgr inż. arch. Anna Zielińska w oparciu o osobiste propozycje autorki oparte na wiedzy podręcznikowej. Tam gdzie uznano, iż rysunek stanowi powtórzenie źródła zacytowano je.

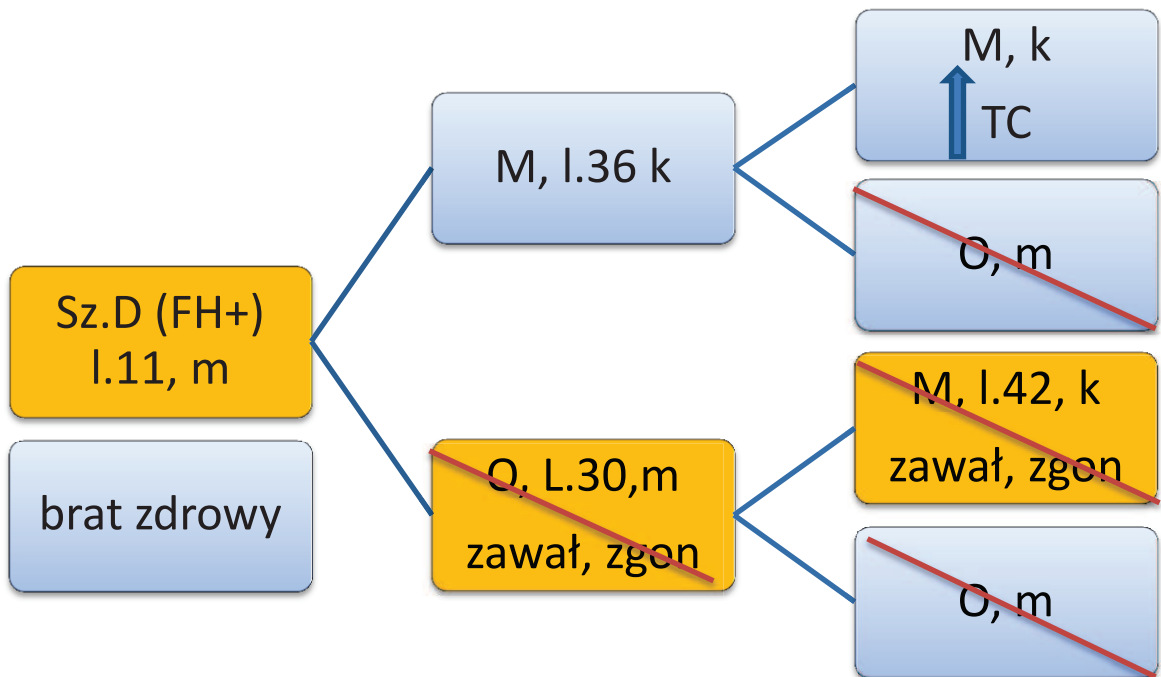
13.SUPLEMENT

Rysunek 37 Drzewa genealogiczne wybranych pacjentów: M-matka, O-ojciec, k-kobieta, m-mężczyzna, l-wiek, TC- cholesterol całkowity

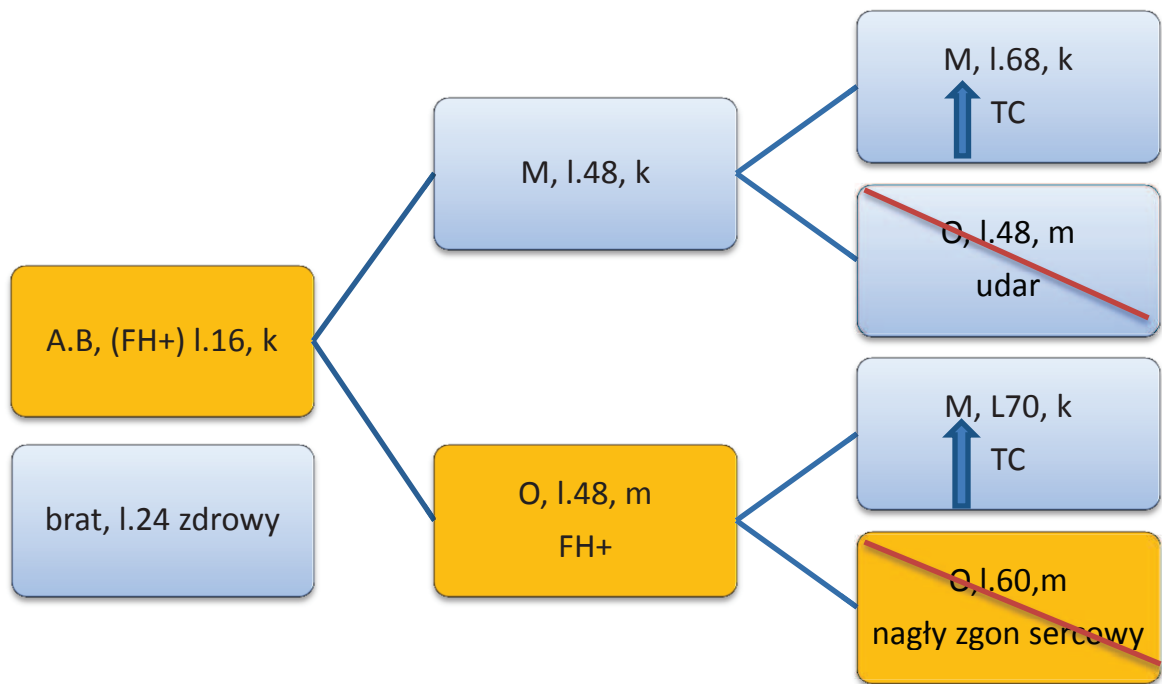
Rodzina 1.



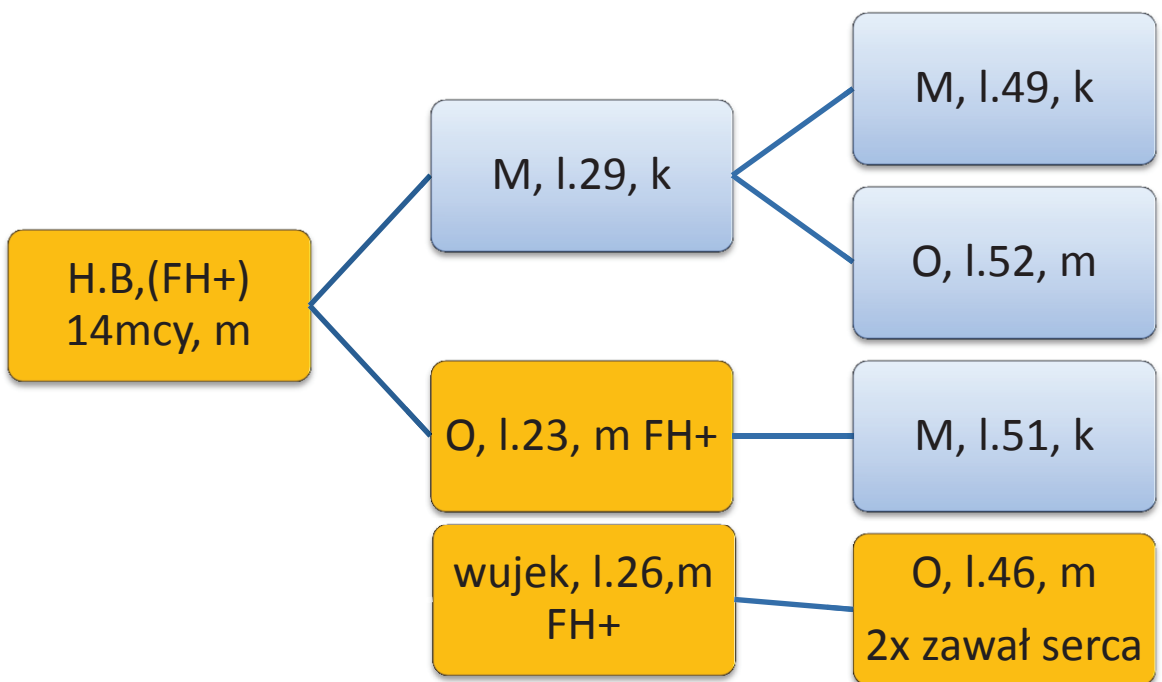
Rodzina 2.



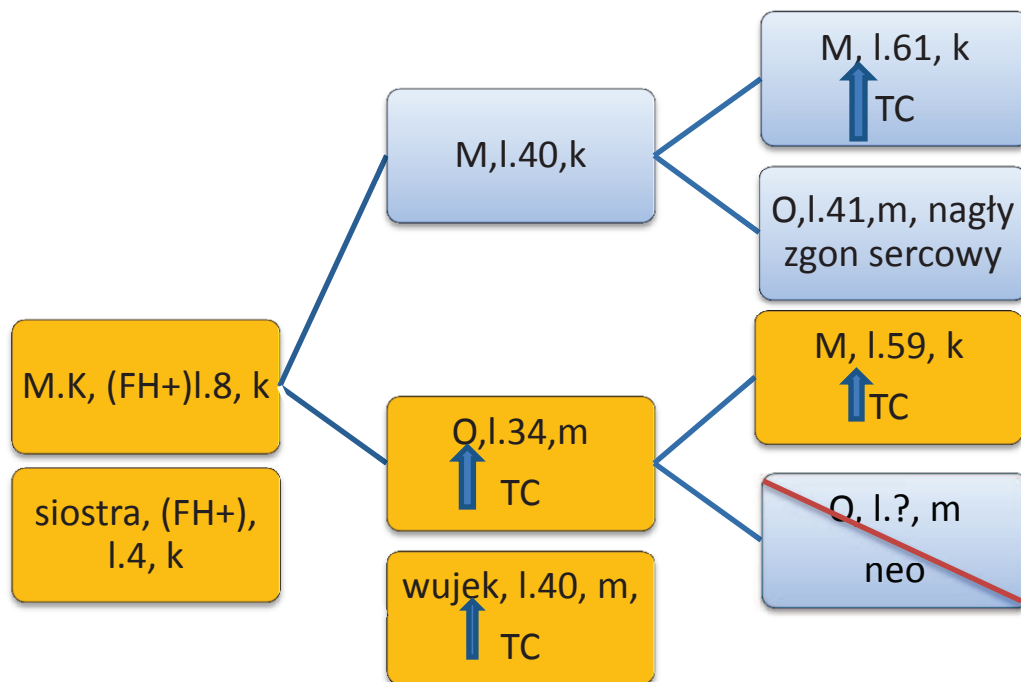
Rodzina 3.



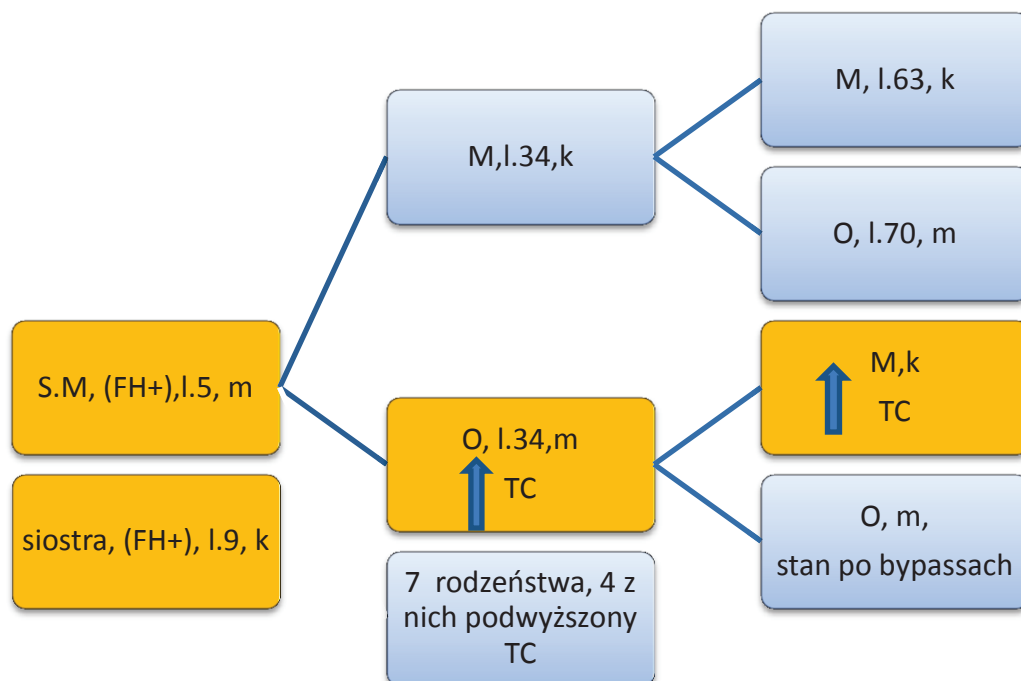
Rodzina 4.



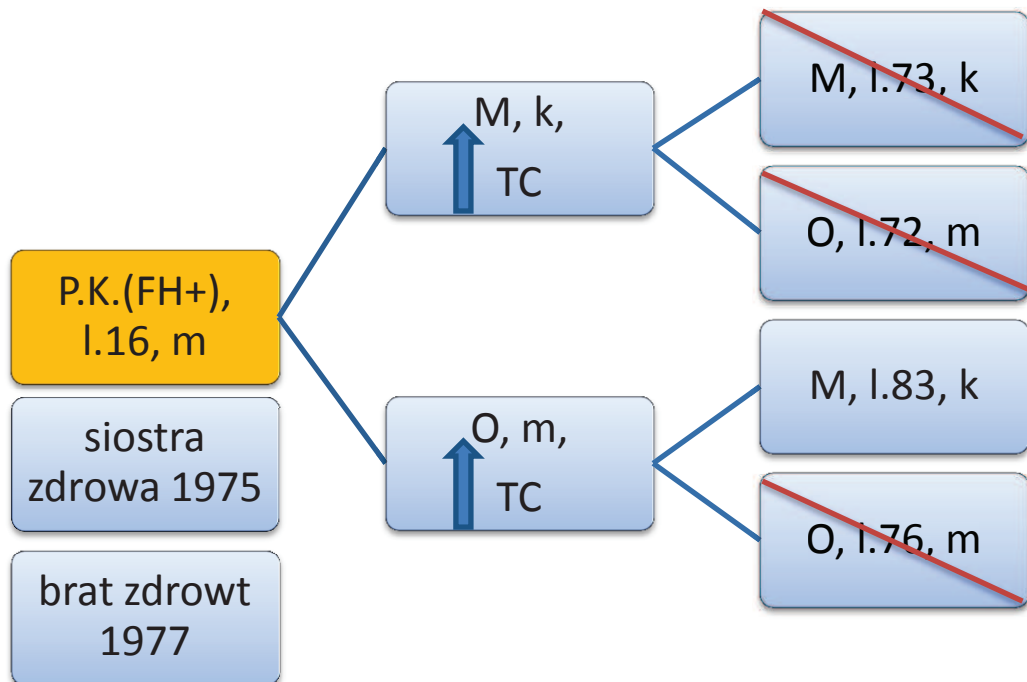
Rodzina 5.



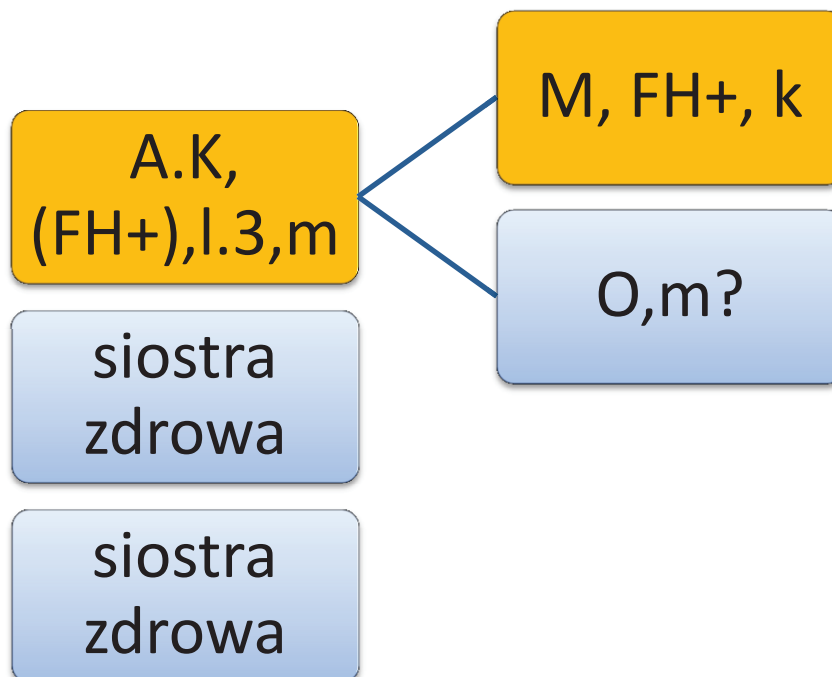
Rodzina 6.



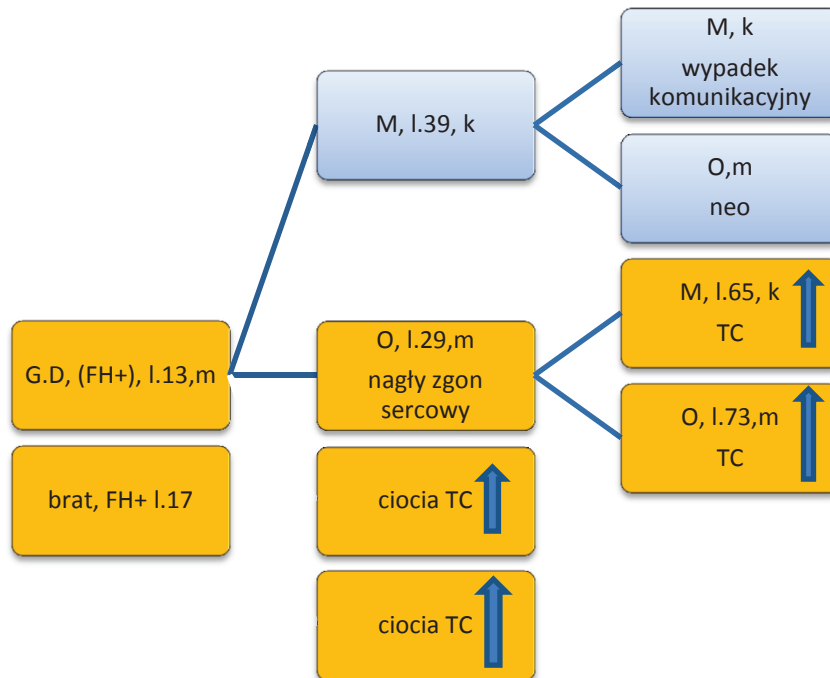
Rodzina 7.



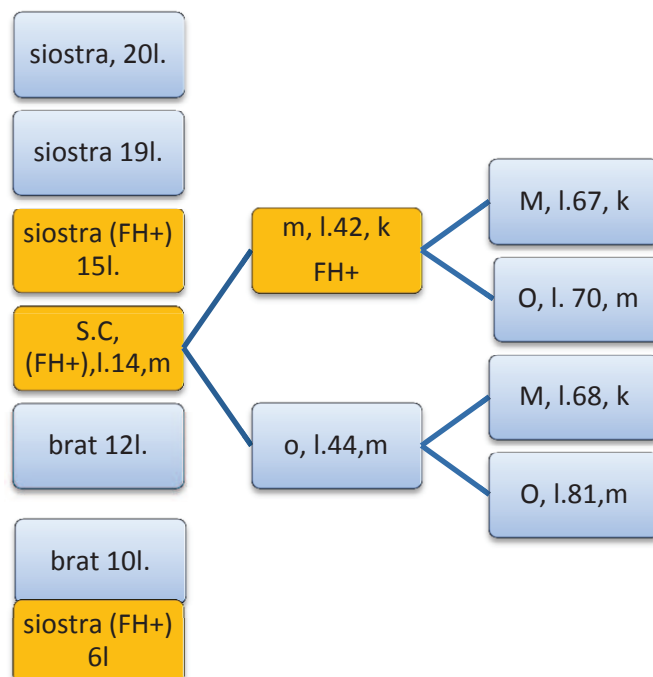
Rodzina 8.



Rodzina 9.



Rodzina 10.



Rodzina 11.

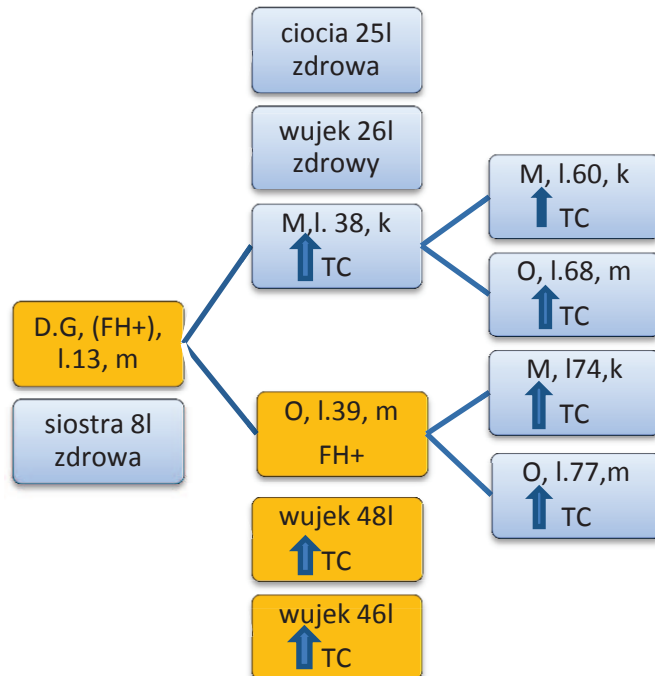


Tabela 27 Zmiany naczyniowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną obserwowany po rocznej diecie z niską zawartością cholesterolu. N-liczebność, SD-odchylenie standardowe, X-wartość średnia, MIN/MAX- wartość minimalna i maksymalna, 25Q/75Q-kwartyle, M-mediana, P-istotność statystyczna, 1-badanie wstępne, 2-badanie po leczeniu dietą, wsp.β1-współczynnik sztywności beta, AI % -wskaźnik wzmocnienia, AC- wskaźnik podatności naczyń, epsilon- wskaźnik elastyczności naczyń Younga, pwv- β -lokalna jednopunktowa szybkość fali tętna Imt –kompleks błona wewnętrzna-środkowa

	X	N	SD	MIN	MAX	25Q	M	75Q	P
wsp.β1	3,30	11	0,69	2,45	4,60	2,90	3,05	3,75	0,374
wsp.β 2	3,18	11	0,92	1,85	5,10	2,60	3,05	3,65	
(AI) %1	-3,92	11	3,02	-9,50	-0,80	-6,45	-2,50	-1,30	0,929
(AI) %2	-3,28	11	2,12	-7,30	-0,55	-4,40	-3,05	-1,90	
AC 1	1,29	10	0,27	0,89	1,66	1,06	1,36	1,47	0,0593
AC 2	1,59	10	0,58	0,94	2,89	1,14	1,49	1,97	
epsilon1	35,9	9	9,2	27,0	54,0	28,5	32,0	42,0	0,374
epsilon2	34,9	9	12,7	18,5	58,0	26,0	33,5	44,0	
pwv- β 1		6		3,25	4,05	3,30	3,55	3,80	0,674
pwv- β 2		6		2,85	25,35	3,05	3,53	4,55	
Imt 1	0,441	12	0,025	0,390	0,480	0,425	0,448	0,458	0,594**
Imt 2	0,446	12	0,028	0,400	0,480	0,420	0,460	0,465	

Tabela 28 Zmiany naczyniowe u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną obserwowanych po rocznej terapii dietą z niską zawartością cholesterolu i statynami. N-liczebność, SD-odchylenie standardowe, X-wartość średnia, MIN/MAX- wartość minimalna i maksymalna, 25Q/75Q-kwartyle, M-mediana, P-istotność statystyczna, 1-badanie wstępne, 2-badanie po leczeniu dietą, wsp.β1- współczynnik sztywności beta, AI % -wskaźnik wzmocnienia, AC- wskaźnik podatności naczyń, epsilon- wskaźnik elastyczności naczyń Younga, pwv- β -lokalna jednopunktowa szybkość fali tętna lmt –kompleks błona wewnętrzna-środkowa

	X	N	SD	MIN	MAX	25Q	M	75Q	P
etrekin wsp.beta1	4,30	15	1,22	2,85	6,75	3,25	4,05	5,30	0,0309
etrekin wsp.beta 2	3,34	15	0,73	1,90	4,60	2,85	3,45	3,95	
etrekin (AI) %1	-3,48	15	4,54	-10,40	7,35	-7,70	-3,75	-0,20	0,955
etrekin (AI) %2	-4,75	15	3,70	-10,95	1,35	-7,10	-3,60	-1,90	
AC 1	1,16	13	0,24	0,63	1,60	1,06	1,20	1,27	0,0277
AC 2	1,55	13	0,38	1,15	2,31	1,25	1,50	1,76	
epsilon1	46,6	13	15,5	28,5	76,0	36,5	42,0	56,5	0,0806
epsilon2	36,8	13	10,8	17,5	54,5	29,0	36,5	46,5	
pwv-beta1	3,92	12	0,58	3,25	5,30	3,48	3,85	4,15	0,0619
pwv-beta2	2,97	12	0,98	1,57	4,30	1,87	3,30	3,70	
lmt 1	0,448	20	0,053	0,370	0,570	0,415	0,433	0,483	0,936
lmt 2	0,446	20	0,049	0,350	0,570	0,405	0,450	0,465	