



Porodična hiperkolesterolemija i univerzalni probir

Familial hypercholesterolemia and universal screening

Ivana Čulo Čagalj¹

¹ Klinika za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

Ključne riječi

PORODIČNA HIPERKOLESTEROLEMIJA; DISLIPIDEMIJE;
UNIVERZALNI PROBIR; ATEROSKLEROZA

Keywords

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA; DYSLIPIDEMIA;
UNIVERSAL SCREENING; ATHEROSCLEROSIS

SAŽETAK. Proces ateroskleroze počinje u ranoj dječjoj dobi. Pojedinci s porodičnom hiperkolesterolemijom imaju deset puta veći rizik za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularne bolesti od opće populacije. Bolest se još uvijek nedovoljno dijagnosticira diljem svijeta. Jedini način da se to promijeni jest uvođenje probira u djetinjstvu. Trenutno se u Europi provode dvije vrste probira na porodičnu hiperkolesterolemiju: univerzalni i kaskadni probir.

SUMMARY. The process of atherosclerosis begins in early childhood. Individuals with familial hypercholesterolemia have a ten times higher risk of developing atherosclerosis and cardiovascular disease than the general population. The disease is still underdiagnosed worldwide. The only way to change that is to introduce screening in childhood. Currently, two types of screening for familial hypercholesterolemia are carried out in Europe: universal and cascade screening.

Dislipidemije, hipertenzija, šećerna bolest, pretilost i pušenje glavni su rizični faktori za razvoj ateroskleroze i posljedično nastanak kardiovaskularnih bolesti.^{1,2,3} Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti, kako u svijetu, tako i kod nas, što potvrđuju i podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.⁴ Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu je 2019. godine od kardiovaskularnih bolesti preminulo 17,9 milijuna ljudi, što čini ukupno 32% svih smrtnih slučajeva u svijetu.^{1,3,5} Nasljedni čimbenici, utjecaj okoline, način prehrane i življenja međusobno se isprepliću i utječu na razvoj ateroskleroze.³ Iako su simptomi ateroskleroze u djece veoma rijetki, sam proces ateroskleroze počinje već u ranoj dječjoj dobi. Budući da je ateroskleroza preventibilno oboljenje, važno je djelovati već u dječjoj dobi.³

Osnovni čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze upravo su dislipidemije, poremećaji metabolizma lipoproteina, tj. makromolekula koje služe prijenosu lipida između crijeva, jetre, mišića, masnog i drugih tkiva.⁶ Prema gustoći lipoproteini se dijele na lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteine srednje gustoće (IDL), lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL).^{3,6} Osobito su aterogene povišene koncentracije LDL-a, IDL-a i lipoproteina (a).^{2,3,6} Hilomikroni nisu aterogeni.² Kolesterol u česticama HDL-a djeluje pak zaštitno protiv razvoja ateroskleroze sudjelujući u uklanjanju viška kolesterola iz krvi i isporuci dijela kolesterola direktno u jetru za izlučivanje putem žuči.^{2,3,6}

Dislipidemije mogu biti primarne i sekundarne.³ Sekundarni poremećaji metabolizma lipoproteina mogu nastati kod šećerne bolesti, nefrotskog sindroma, kole-

staze, hipotireoze i mnogih drugih bolesti. Povećan unos kolesterola, zasićenih masnih kiselina i energetski bogate hrane može povećati razinu aterogenih lipoproteina.^{2,3,6} Nepravilna prehrana može dovesti i do povećanja krvnog tlaka, pojačane trombogenezе, inzulinske rezistencije te posljedično nastanka metaboličkog sindroma (hipertenzija, inzulinska rezistencija, pretilost androidnog tipa, hipertrigliceridemija, snižen HDL). Svi navedeni čimbenici dodatni su rizični faktori koji pospješuju nastanak i razvoj ateroskleroze i posljedično aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Najvažniji patogenetski faktor dislipidemija kod djece ipak su primarni poremećaji, tj. nasljedni poremećaji metabolizma lipoproteina.^{2,3}

Primarne monogenske hiperkolesterolemije u djece su:

- homozigotna porodična hiperkolesterolemija
- heterozigotna porodična hiperkolesterolemija
- porodični funkcionalni nedostatak apolipoproteina B
- gubitak funkcije PCSK9 (engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)
- autosomno recesivna hiperkolesterolemija
- beta-sitosterolemija
- manjak LPL-a (engl. *lipoprotein lipase*)
- manjak Apo CII (engl. *apolipoprotein CII*)
- manjak Apo AV (engl. *apolipoprotein AV*)
- manjak LMF1 (engl. *lipase maturation factor 1*)

Adresa za dopisivanje:

Ivana Čulo Čagalj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-7487-7687>
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,
e-pošta: ivanacc11@gmail.com

- manjak GPIHBP1 (engl. *glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein 1*)
- bolest taloženja kolesterolskih estera
- manjak LAL-a (engl. *lysosomal acid lipase*)
- Tangierska bolest
- manjak LCAT-a (engl. *lecithin cholesterol acyltransferase*).^{3,7}

Porodična hiperkolesterolemija u djece

Porodična hiperkolesterolemija najčešća je monogenska nasljedna bolest i uzrok ranih neželjenih kardiovaskularnih događaja.⁸ Nasljeđuje se autosomno dominantno. Homozigotni oblik ima iznimno tešku kliničku sliku, ali se rijetko javlja (incidencija 1:1.000.000). Heterozigotni oblik se relativno često javlja (1:200 – 1:500).^{3,8,9} Karakteriziraju ga:

- povišene koncentracije LDL-kolesterola od djetinjstva (>3,5 mmol/L)
- ksantomi u neliječenih odraslih pacijenata i u homozigotnih pacijenata
- sklonost ranom nastanku aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, kao što su infarkt miokarda, koronarna bolest srca i ishemijska kardiopatija te ishemijski moždani udar pa stoga dolazi i do preuranjene smrti.^{3,10,11}

Pojedinci s porodičnom hiperkolesterolemijom imaju deset puta veći rizik za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularne bolesti od opće populacije.^{3,7}

Bolest je najčešće uzrokovana mutacijom gena koji daje uputu za sintezu LDL-receptora.^{12,13,14} Dosad je dokazano više od 2.000 različitih mutacija tog gena.^{13,15}

Budući da je riječ o nepostojanju ili manjku, tj. funkcionalnoj pogrešci LDL-receptora, čestice LDL-a bogate kolesterolom ne mogu biti unesene i razgrađene u stanicama. Stoga se one nagomilavaju u krvi pa dolazi do povećanja količine ukupnog i LDL-kolesterola u krvi.¹³ Bolest se očituje već u djetinjstvu ili kasnije ozbiljnim aterosklerotskim promjenama na arterijama. One su najizraženije na aorti i koronarnim arterijama, što se manifestira koronarnom bolešću srca, anginom pektoris i/ili infarktomiokarda.¹³

Manji broj bolesnika ima patološku varijantu apolipoproteina B (APOB) ili proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9). Oko 40% bolesnika s kliničkom dijagnozom porodične hiperkolesterolemije nema mutaciju niti na jednom od tri navedena gena pa se smatra da imaju poligenski ili multifaktorski tip hiperkolesterolemije.¹⁶

Klinička dijagnoza u djece može se postaviti ako su u dva uzorka krvi uzeta u razmaku od minimalno tri mjeseca koncentracije LDL-kolesterola >4,91 mmol/L ili >4,14 mmol/L u slučaju pozitivne obiteljske anam-

neze na rane kliničke manifestacije ateroskleroze.^{3,6,16} U slučaju da jedan od roditelja ima genski dokazanu mutaciju za porodičnu hiperkolesterolemiju, dijagnoza se može postaviti ako je LDL-kolesterol >3,36 mmol/L.^{3,16}

U porodičnoj hiperkolesterolemiji trigliceridi su normalni ili blago povišeni. HDL-kolesterol, koji ima antiaterogeno djelovanje, često je ispod prihvatljive granice od 0,9 mmol/L.^{3,6}

Cilj liječenja je LDL-kolesterol kod djece održavati ispod 3,4 mmol/L, a u one s porodičnom hiperkolesterolemijom ispod 2,6 mmol/L. Prvi je korak liječenja dijeta s udjelom masti između 20% i 30% ukupnoga dnevnog energetskog unosa, od čega je do 10% zasićenih masnih kiselina.^{2,3,6} Uz ovakvu dijetu savjetuje se i pojačati tjelesnu aktivnost.³

Ako prva linija liječenja ne polučiti uspjeh u razdoblju od tri do šest mjeseci, pribjegava se medikamentoznoj terapiji, prvenstveno statinima, od dobi od osam do deset godina.¹⁷ Ako statini ne postignu zadovoljavajući učinak, savjetuje se primjena ezetimiba, inhibitora apsorpcije kolesterola u crijevima.^{3,6,13} Uz dijetu i povećanje tjelesne aktivnosti kod dječaka i djevojčica nakon menarhe u dobi od deset do sedamnaest godina, kao pomoćno sredstvo mogu se primijeniti sequestranti žučnih kiselina (npr. kolestiramin), koji mogu smanjiti LDL-kolesterol za 16 – 22% u monoterapiji te 12 – 14% u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje lipida.¹⁷

U teških homozigotnih oblika uz primjenu statina potrebno je provoditi aferezu, tj. izvantjelesno odstranjivanje kolesterola. U najtežim slučajevima svojedobno se primjenjivala i transplantacija jetre, ali zadnjih godina o tome nema spomena u literaturi.^{13,18}

Novije studije pružaju dokaze koji podupiru upotrebu alirokumaba, inhibitora PCSK9, kao dodatne terapijske opcije za liječenje pedijatrijskih bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom, na temelju funkcionalnog statusa LDLR-a.¹⁹

Kod bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom iskušana je i genska terapija, s obećavajućim rezultatima.^{3,20}

Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju

Porodična hiperkolesterolemija još uvijek se nedovoljno dijagnosticira diljem svijeta.²¹ Jedini način da se to promijeni bilo bi uvođenje probira u djetinjstvu.²²

Razmatranja o potrebi za probirom na hiperkolesterolemiju započela su još osamdesetih godina prošlog stoljeća.³ Tada se zaključilo da bi trebalo provoditi selektivni probir kako bi se otkrila djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom hiperkolesterolemije i ranih neželjenih kardiovaskularnih događaja potencijalno nastalih kao posljedica hiperkolesterolemije.^{3,7} Ovakav probir nedostatan je da bi se otkrila sva djeca koju

treba testirati, jer roditelji često još nisu ni svjesni da imaju hiperkolesterolemiju, a nisu potencijalno još doživjeli neželjene kardiovaskularne događaje. Zadnjih godina razmatralo se o proširenom probiru za svu djecu u dobi od devet do jedanaest godina te za adolescente u dobi od sedamnaest do dvadeset i jedne godine. Stručnjaci se nisu u potpunosti usuglasili o markeru koji bi najbolje mogao zadovoljiti program probira, tako da se razmišljalo o ukupnom kolesterolu ili LDL-kolesterolu, ApoB ili genskoj analizi.

Trenutno se u Europi provode dvije vrste probira za otkrivanje porodične hiperkolesterolemije kod djece i adolescenata:

- univerzalni probir: čitavoj populaciji određene dobi određuje se lipidni profil u krvi, neovisno o rizičnim faktorima (i naknadno eventualno izvođi gensko testiranje)
- kaskadni probir: podrazumijeva identificiranje tzv. indeksnog/početnog slučaja s potvrđenom porodičnom hiperkolesterolemijom te potom testiranje ostalih članova obitelji (obično uključuje gensko testiranje); ovakav pristup izostavlja pronalaženje pojedinaca i obitelji kod kojih nemamo poznatu anamnezu povišenog kolesterola i oslanja se na identifikaciju početnog slučaja nakon kardiovaskularnog incidenta.^{9,22,23,24,25}

Prednosti univerzalnog probira jesu mogućnosti obrnutoga kaskadnog probira roditelja i drugih članova obitelji nakon otkrivanja djece s porodičnom hiperkolesterolemijom. Na taj način omogućuje se preventivno djelovanje kod odraslih članova obitelji, dok su kod kaskadnog probira indeksni/početni slučajevi u pravilu već imali kardiovaskularni incident.^{22,25} Svjetska federacija za srce (engl. *World Heart Federation*) u svom dokumentu *White Paper* objavljenom 1. lipnja 2021. uvrstila je ovaj model probira kao preporučeni primjer sveobuhvatnoga univerzalnog nacionalnog programa probira.²⁶ Univerzalni probir svakako bi otkrio najveći broj osoba s porodičnom hiperkolesterolemijom, ali još uvijek ostaje pitanje u kojoj dobi ga treba provoditi.^{3,7}

U Europi danas dakle postoji nekoliko uspješnih modela probira na porodičnu hiperkolesterolemiju.²² Nizozemska je 1994. godine uvela model temeljen na otkrivanju tzv. indeksnog/početnog slučaja genskom potvrdom porodične hiperkolesterolemije, nakon čega slijedi kaskadni probir njihovih srodnika u prvom, a zatim i u drugom i trećem koljenu. U roku od dvadeset godina otkriveno je više od 50% osoba s porodičnom hiperkolesterolemijom, uz pretpostavku učestalosti 1:300. Program je rezultirao smanjenjem kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u obiteljima s porodičnom hiperkolesterolemijom. Međutim, vlada je 2014. godine zaustavila financiranje programa, ostavljajući mnoge obitelji neidentificiranima.^{22,23}

Slovenija je prva i jedna od rijetkih zemalja koja od 1995. godine ima univerzalni probir na porodičnu hi-

perkolesterolemiju.^{3,22} U sklopu univerzalnog probira u Sloveniji djeci u dobi od pet do šest godina mjeren je ukupni kolesterol. Djeci kojoj je ukupni kolesterol bio 5 – 6 mmol/L propisana je dijeta te su naručena na kontrolu za šest mjeseci. Djeca s ukupnim kolesterolom 5 – 6 mmol/L i pozitivnom obiteljskom anamnezom na rane neželjene kardiovaskularne događaje odmah su pozvana na pregled u pedijatrijsku ambulantu za dislipidemije (UHC Ljubljana). I prvoj i drugoj skupini djece izvedena je genska analiza: 28,8% imalo je heterozigotnu varijantu u genu *LDLR*, 27% u genu *APOB*, a nije pronađena niti jedna varijanta u genu *PCSK9*.⁶ Nakon prispjeća pozitivnoga genskog testa, članovi obitelji bili su pozvani na obradu.^{3,9}

Osim u Sloveniji, univerzalni probir rađen je u Velikoj Britaniji i u Slovačkoj. U Velikoj Britaniji rađen je probir kod djece u dobi od jedne do dvije godine, prilikom redovnog cijepjenja. Mjeren je također ukupni kolesterol, čije su vrijednosti dodatno uspoređivane s vrijednostima LDL-kolesterola; rezultati su bili slični. Svima koji su imali ukupni kolesterol iznad 99. centile za dob izvedena je genska analiza te potom kaskadni probir. Pronađeno je da su neki roditelji s heterozigotnom mutacijom na porodičnu hiperkolesterolemiju imali kolesterol 75. – 95. centile ili čak i uredan kolesterol.^{3,27}

Austrijanci su radili selektivni probir kod djece u dobi od pet do sedam godina. Roditelji su ispunjavali upitnik s tri pitanja:

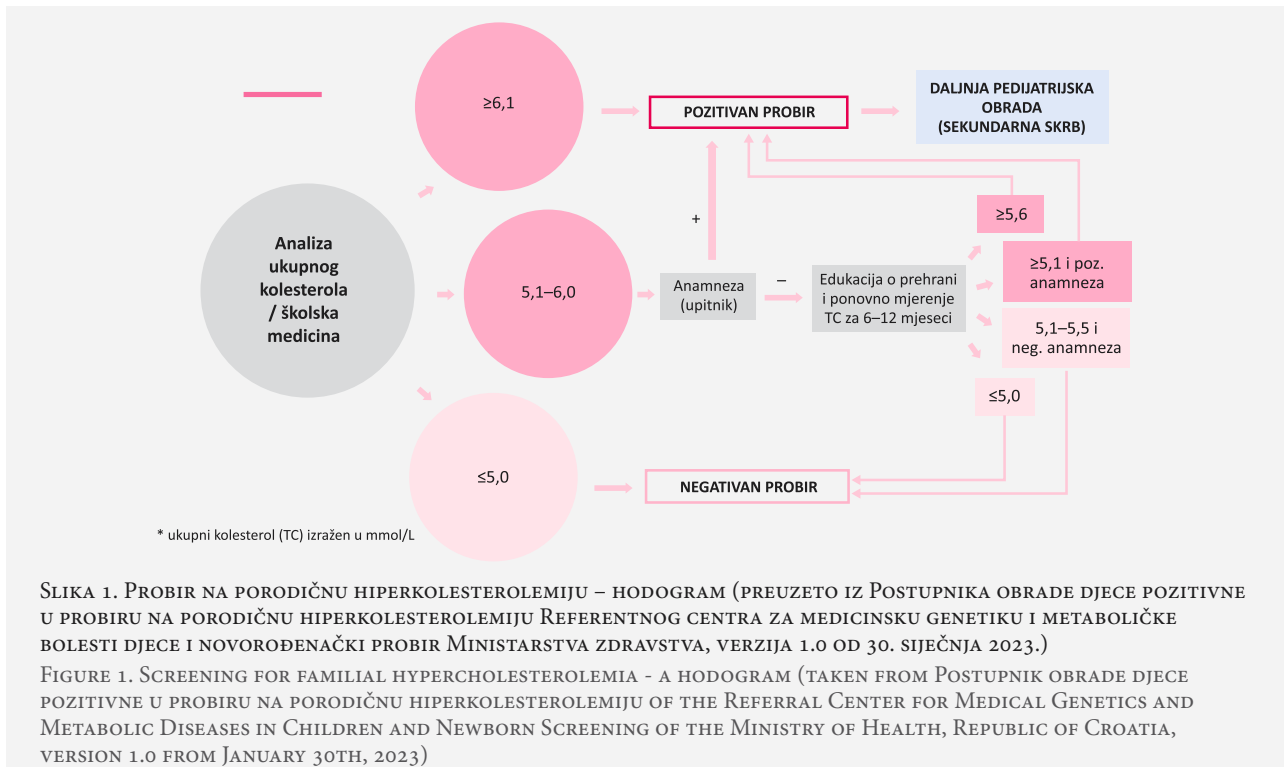
1. Ima li roditelj ili bliski srodnik dislipidemiju ili uzima statine?
2. Ima li netko od roditelja ksantome?
3. Je li jedan od roditelja ili bliskih srodnika imao infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult prije 55. godine?

Ako je na neko pitanje odgovor bio pozitivan ili neodređen, dijete bi se pozvalo na testiranje. Za granično pozitivne rezultate uzimali su one kod kojih je non-HDL 4,1 i/ili LDL 3,4 (95. centila), a za uvjerljivo pozitivne one kod kojih je non-HDL 4,9 i/ili LDL 4,1 (99. centila). Svima su izvedeni potvrđni genski testovi. Kod pozitivnog probira (95. centila) također su obrađivali bliske srodnike. Austrijanci su odustali od univerzalnog probira zbog nedostatka vremena školskih liječnika i zakonskih problema zbog obveze prisutnosti predstavnika škole kod sistematskih pregleda.^{3,8}

Kaskadni programi probira uspješno su implementirani u još nekoliko drugih europskih zemalja: Norveškoj, Češkoj i Španjolskoj.²²

Univerzalni probir na porodičnu hiperkolesterolemiju u Republici Hrvatskoj

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske donijelo je Nacionalni program probira i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije 2023. – 2026. Nacionalni



program sastavni je dio osnovnoga sistematskog pregleda djece prije upisa u prvi razred osnovne škole od školske godine 2023./2024., pod nadzorom specijalista školske i adolescentne medicine te pedijataru užih specijalista za bolesti metabolizma, endokrinologa i kardiologa.²⁵

Probir se provodi kod školskih obveznika i djece koja se upisuju prijepremeno u prvi razred osnovne škole, što znači da je univerzalan za čitavu generaciju.²⁸ Provode ga liječnici školske i adolescentne medicine.^{28,29} Temelji se na jednostavnoj dijagnostičkoj pretrazi mjerenja ukupnog kolesterola u krvi i ispunjavanju upitnika o obiteljskoj anamnezi.²⁸

Djeca koja su pozitivna u probiru (slika 1) upućuju se na obradu pedijatrija u sekundarne ili tercijarne zdravstvene ustanove. Tom prilikom liječnik školske medicine preporučuje da se roditelji te braća i sestre djeteta pozitivnog u probiru jave svom liječniku radi analize lipidograma.²⁹

Obradu djece pozitivne u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju provode pedijatri u sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama prema mjestu boravka djeteta, a uključuje temeljitu obiteljsku i osobnu anamnezu, fizikalni pregled djeteta i predloženu osnovnu laboratorijsku obradu, a po potrebi i dodatne analize.^{25,29}

Pri prvom pregledu tijekom uzimanja obiteljske anamneze treba saznati imaju li srodnici djeteta u prvom i drugom koljenu hiperkolesterolemiju ili su na terapiji statinima, imaju li znakove hiperkolesterole-

mije (tetivni i kožni ksantomi, ksantelazme, prsten rožnice (lat. *arcus corneae*) ili ranu kardiovaskularnu bolest (prije navršene pedesete godine u srodnika u drugom koljenu ili prije navršene šezdesete godine u srodnika djeteta u prvom koljenu).^{25,29} Roditelji, braća i sestre djeteta trebali bi učiniti lipidogram i donijeti ga na uvid liječniku koji procjenjuje dijete pozitivno na probiru.^{25,29}

U osobnoj anamnezi važni su podatci o prehranim navikama, fizičkoj aktivnosti, lijekovima, ranijim bolestima, nedavno preboljeloj akutnoj infekciji...^{25,29}

Pri procjeni djece s povišenim kolesterolom treba razmotriti bolesti i stanja koja mogu dovesti do sekundarnog povišenja kolesterola, kao što su: pretilost, manjak tjelesne aktivnosti, uzimanje nekih lijekova (kortikosteroidi, imunosupresivi, antiretrovirusni lijekovi, hidroklorotijazid...), neke endokrine bolesti (hipotireoza, hipopituitarizam, šećerna bolest, poremećaji sinteze hormona nadbubrežne žlijezde), bolesti bubrega (kronično zatajenje bubrega, nefrotski sindrom, hemolitičko-uremički sindrom), bolesti jetre (kolestaza, bilijarna ciroza, akutni hepatitis), infekcije (akutne virusne i bakterijske), metaboličke bolesti (glikogenoze, Niemann-Pickove bolesti, manjak lizosomske kisele lipaze, lipodistrofija) te druga zdravstvena stanja (Kawasakijeva bolest, Klinefelterov sindrom, transplantacija organa, anoreksija...)^{25,29}

Tijekom fizikalnog pregleda treba izmjeriti tjelesnu masu, tjelesnu visinu, izračunati indeks tjelesne mase, tragati za promjenama na koži, obratiti pažnju na pri-

sutnost ostalih obilježja koja bi mogla uputiti na bolesti koje su u diferencijalnoj dijagnozi hiperkolesterolemije u djece.^{25,29}

Od laboratorijskih pretraga, osim lipidograma (ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi), uputno je učiniti sljedeće pretrage: GUK, HbA1c, ureja, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GGT, urat, albumin, urin, fT4, TSH te prema procjeni i dodatne pretrage.^{25,29}

Ovisno o rezultatima prethodnih koraka odlučuje se o daljnjim postupcima:

- 1) ako je LDL-kolesterol $\leq 3,5$ mmol/L i uredni su nalazi obrade, uz neupadljiv fizikalni nalaz, nisu potrebni nikakvi dodatni postupci niti kontrole djeteta
- 2) ako fizikalni nalaz i/ili rezultati laboratorijske obrade upućuju na sekundarnu hiperkolesterolemiju, dijete se upućuje užim specijalistima drugih struka, ako je LDL-kolesterol $> 3,5$ mmol/L, vrši se procjena prema kriterijima Simon Broome za porodičnu hiperkolesterolemiju (slika 2), na temelju kojih se odlučuje o daljnjim postupcima s djetetom:
 - a) ako kriteriji ukazuju na sigurnu ili vjerojatnu porodičnu hiperkolesterolemiju, pacijent se upućuje u tercijarne centre na daljnju obradu, genotipizaciju i liječenje
 - b) ako kriteriji ukazuju da porodična hiperkolesterolemija nije izgledna, provodi se savjetovanje o prehrani i redovitoj fizičkoj aktivnosti te se nastavlja praćenje djeteta uz kontrolu LDL-kolesterola. U djece koja u ponovljenom mjerenju imaju LDL-kolesterol $> 5,0$ mmol/L nakon najmanje tri mjeseca provedene dijete i/ili u međuvremenu postanu poznati novi anamnestički podaci prema kojima zadovoljavaju kriterije Simon Broome, upućuju se na obradu u tercijarni centar
 - c) djecu koja imaju LDL-kolesterol > 10 mmol/L treba hitno uputiti u Zavod za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb radi daljnje obrade i liječenja.^{25,29}

Svim pacijentima koji zadovoljavaju kriterije Simon Broome ili opetovano imaju LDL-kolesterol $> 5,0$ mmol/L treba učiniti gensko testiranje analizom genskog panela „Probir 1“ (Citogenetski laboratorij Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb).^{25,29}

Rezultati genske analize u pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za porodičnu hiperkolesterolemiju mogu:

- a) potvrditi porodičnu hiperkolesterolemiju (dokazane patogene ili vjerojatno patogene varijante u genima LDLR, APOB i PCSK9, izuzetno LDLRAP1 ili STAP1)

KRITERIJ	
1	Ukupni kolesterol $> 7,5$ mmol/L ili LDL $> 4,9$ u odrasle osobe Ukupni kolesterol $> 6,7$ mmol/L ili LDL $> 4,0$ u djeteta
2	Tetivni ksantomi u pacijenta ili u srodnika u prvom ili drugom koljenu
3	Dokazana patogena varijanta u genima LDLR, APOB ili PCSK9 u člana obitelji
4	Infarkt miokarda prije navršene 50. godine u srodnika u drugom koljenu ili prije navršene 60. godine u srodnika u prvom koljenu
5	Povišen kolesterol ($> 7,5$ mmol/L) u srodnika u prvom ili drugom koljenu ili povišen kolesterol ($> 6,7$ mmol/L) u srodnika u prvom koljenu mlađeg od 16. godina (brat, sestra, dijete)
DIJAGNOZA PORODIČNE HIPERKOLESTEROLEMIJE	
Postavljena dijagnoza porodične hiperkolesterolemije = 1 + 2 ili 3 Moguća porodična hiperkolesterolemija = 1 + 4 ili 5	

SLIKA 2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI SIMON BROOME ZA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU (PREUZETO IZ POSTUPNIKA OBRADJE DJECE POZITIVNE U PROBIRU NA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU REFERENTNOG CENTRA ZA MEDICINSKU GENETIKU I METABOLIČKE BOLESTI DJECE I NOVOROĐENAČKI PROBIR MINISTARSTVA ZDRAVSTVA, VERZIJA 1.0 OD 30. SIJEČNJA 2023.)
FIGURE 2. SIMON BROOME DIAGNOSTIC CRITERIA FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (TAKEN FROM POSTUPNIK OBRADJE DJECE POZITIVNE U PROBIRU NA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU OF THE REFERRAL CENTER FOR MEDICAL GENETICS AND METABOLIC DISEASES IN CHILDREN AND NEWBORN SCREENING OF THE MINISTRY OF HEALTH, REPUBLIC OF CROATIA, VERSION 1.0 FROM JANUARY 30TH 2023)

- b) otkriti druge rjeđe nasljedne hiperkolesterolemije
- c) ne otkriti uzročnu mutaciju – moguće je da dijete (i roditelji) imaju poligensku hiperkolesterolemiju ili neki drugi još nepoznati uzrok hiperkolesterolemije.^{25,29}

Liječenje i praćenje djece s porodičnom hiperkolesterolemijom provodi se dalje u skladu s pravilima struke, a prema međunarodnim smjernicama.^{25,29}

Uz obradu u tercijarnom centru provodi se savjetovanje obitelji uz preporuke da se i srođnicima u drugom koljenu izmjeri LDL-kolesterol i da se osobe s povišenim LDL-kolesterolom jave nadležnom liječniku. Srođnici u prvom koljenu trebali su ranije biti testirani u okviru obrade i procjene djeteta pozitivnog na probiru, a ako nisu, svakako ih treba testirati. Na taj način provodi se obrnuti kaskadni probir mjerenjem LDL-kolesterola u srodnika djeteta i potencijalno otkrivaju drugi članovi obitelji s porodičnom hiperkolesterolemijom od kojih su neki pod rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja.^{25,29}

Zaključak

Ateroskleroza započinje u djetinjstvu, a na njezino napredovanje utječe cjeloživotna izloženost lipoproteinima niske gustoće (LDL-kolesterol).^{3,30} Budući da su posljedice ateroskleroze preventibilne, rano prepoznavanje djece i adolescenata s povišenim LDL-kolesterolom stoga je od velikoga kliničkog značaja.^{3,9} To osobito vrijedi za djecu s porodičnom hiperkolesterolemijom (FH) koja je razmjerno čest genetski poremećaj, ali o kojemu se još uvijek ne razmišlja dovoljno. Kako bismo dijagnosticirali djecu s mogućom poro-

dičnom hiperkolesterolemijom, potrebno im je provjeriti lipidni status.³⁰

Univerzalni probir optimalan je način za otkrivanje takve djece i osigurava pravo čovjeka na zdravlje.²² Budući da se porodična hiperkolesterolemija još uvijek nedovoljno dijagnosticira i nedovoljno liječi u većini europskih zemalja, oko 2,5 milijuna ljudi, uključujući 500.000 djece, izloženo je svakodnevnom riziku od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Bez univerzalnog probira djece ne može se postići cilj otkrivanja i liječenja oboljelih od porodične hiperkolesterolemije.²²

LITERATURA

1. *World Health Organizations, lipanj 2021.* Cardiovascular diseases (CVDs). Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [pristupljeno 13.01.2024.]
2. Krželj V. Prevencija ateroskleroze u djece. U: Barić I, ur. *Nasljedne metaboličke bolesti 2007.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 21–28.
3. Čulo Čagalj I. Dislipidemije u djece. Seminarski rad. Rijeka: Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci; 2021.
4. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, listopad 2022.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podaci. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/> [pristupljeno 13.01.2024.]
5. *World Health Organizations, prosinac 2020.* The top 10 causes of death. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [pristupljeno 13.01.2024.]
6. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D, Barić I i sur. *Pedijatrija.* Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 187–92.
7. *Guardamagna O, Cagliero P, Abello F.* Management of Inherited Atherogenic Dyslipidemias in Children. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2013;17(2):150–61.
8. *Kreissl A, Walleczek N, Espina PR, Hallwirth U, Greber-Platzler S.* Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children – first year results. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):208.
9. *Groselj U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT i sur.* Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis.* 2018;277:383–91.
10. *Ferranti SD.* Familial hypercholesterolemia in children. 2019. UpToDate. [pristupljeno 15.12.2023.]
11. *Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS i sur.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–90a.
12. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L i sur.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1):111–88.
13. *Reiner Ž.* Genski poremećaji serumskih lipoproteina. U: Barić I, ur. *Nasljedne i metaboličke bolesti 2007.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 21–8.
14. *Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS.* Familial hypercholesterolemia. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ur. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001, str. 2863–913.
15. *Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Larrea-Sebal A, Alonso-Estrada R i sur.* Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR. *Sci Rep.* 2020;10(1):1727. doi: 10.1038/s41598-020-58734-9.
16. *Gidding SS, Wiegman A, Watts G, Chapman MJ for American College of Cardiology.* Pediatric Familial Hypercholesterolemia. 2015 Nov 24. Dostupno na: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2015/11/24/14/32/Pediatric-Familial-Hypercholesterolemia>. [pristupljeno 13.01.2024.]
17. *McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB.* Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8:e013225. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>.
18. *Stangl MJ, Beuers U, Schauer R, Lang T, Gerbes A, Briegel J.* Die allogene Lebertransplantation – eine Form der „Gentherapie“ bei metabolischen Erkrankungen. *Muenchener Ergebnisse und Uebersicht. Chirurg.* 2000;71(7):808–19.
19. *Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, Charng MJ, Zárate-Morales CA, Baccara-Dinet MT i sur.* Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(12):1447–57.
20. *Ajufo E, Cuchel M.* Recent Developments in Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(5):22.
21. *Medeiros AM, Bourbon M.* Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone?. *Current Atherosclerosis Reports.* 2023;25:127–32. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01091-5>.
22. *Groselj U, Wiegman A, Gidding SS.* Screening in children for familial hypercholesterolaemia: start now. *Eur Heart J.* 2022; 43:3209–12. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac224>.
23. *Zuurbier LC, Defesche JC, Wiegman A.* Successful genetic screening and creating awareness of familial hypercholesterolemia and other heritable dyslipidemias in the Netherlands. *Genes (Basel).* 2021;12:1168.
24. *Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M i sur.* Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425–37.
25. Republika Hrvatska, Ministarstvo zdravstva: Nacionalni program probira i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije do 2026., siječanj 2024. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/print.aspx?id=1760&url=print> [pristupljeno 13.01.2024.]
26. *World Heart Federation, 2021.* Cholesterol White Paper. Improving prevention and control of raised cholesterol: a call to action. Dostupno na: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2021/05/World-Heart-Federation-Cholesterol-White-paper.pdf> [pristupljeno 13.01.2024.]
27. *Wald DS, Bestwick JB, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ.* Child–Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med.* 2016;375:1628–37.
28. Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu: Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju, Protokol za ambulantne školske medicine.
29. Postupnik obrade djece pozitivne u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva RH, verzija 1.0 od 30. siječnja 2023.
30. *Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH, Wiegman A, Hutten BA, Kuivenhoven JA.* Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1208–16.