

JUHÁSZ LILLA DR., NÁDRÓ BÍBORKA DR., ZSÍROS NOÉMI DR., PARAGH GYÖRGY DR.,
HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA ÚJONNAN DIAGNOSZTIZÁLT FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁS BETEGEINKNÉL

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA (FH) EGY GYAKORI VELESZÜLETETT ANYAGCSERE-BETEGSÉG, AMELY JELENTŐSEN EMELKEDETT ÖSSZKOLESZTERIN- (TC-) ÉS ALACSONY SÚRÚSÉGŰ LIPOPROTEIN-KOLESZTERIN- (LDL-C-) SZINTELLEL ÉS A MAGAS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT MIATT MAGAS HALÁLOZÁSSAL JÁR. AZONBAN EGYÉB TÁRSULÓ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK IS HOZZÁJÁRULHATNAK A NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT KIALAKULÁSÁHOZ.

EZÉRT CÉLUL TŰZTÜK KI A LIPIDPARAMÉTEREK ÉS EGYÉB TRADICIONÁLIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK JELENLÉTÉNEK VIZSGÁLATÁT 95 ÚJONNAN DIAGNOSZTIZÁLT, MÉG KEZELETLEN HETEROZIGÓTA FH-BETEG BEVONÁSÁVAL (27 FÉRFI, 68 NŐ, ÁTLAGÉLETKORUK $52,7 \pm 14,5$ év). AZ FH DIAGNÓZISÁT A DUTCH LIPID CLINIC NETWORK KRITÉRIUMRENDSZER SEGÍTSÉGÉVEL ÁLLÍTOTTUK FEL. AZ ÁTLAGOS TC-SZINT $8,49 \pm 1,7$ MMOL/L, AZ ÁTLAGOS LDL-C-SZINT $6,07 \pm 1,54$ MMOL/L VOLT. A BETEGEK 28%-A FÉRFI, 25%-A DOHÁNYZOTT, 45%-A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉGBEN, MÍG 5%-A DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDETT. A TÚLSÚLY ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA 27%, MÍG AZ ELHÍZÁSÉ 16% VOLT A VIZSGÁLT POPULÁCIÓBAN. 38%-UKNAK VOLT POZITÍV A CSALÁDI ANAMNÉZISE KORAI KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSRE. AZ EMELKEDETT LIPOPROTEIN(A)-SZINT A BETEGEK 41%-ÁBAN, HYPERTRIGLYCERIDAEMIA 45%-UKBAN, HYPERURIKAEMIA 16%-UKBAN, MÍG ALACSONY MAGAS SÚRÚSÉGŰ LIPOPROTEIN-KOLESZTERIN-SZINT 9%-UKBAN FORDULT ELŐ.

EREDMÉNYEINK ALAPJÁN EGYÉB KOCKÁZATI TÉNYEZŐK, KÜLÖNÖSEN A MAGAS VÉRNYOMÁS ÉS A DOHÁNYZÁS ELŐFORDULÁSA GYAKORI A MAGYAR FH-BETEGEK KÖRÉBEN. EZ FELHÍVJA A FIGYELMET A SZŰRÉS ÉS AZ AKTÍV KEZELÉS FONTOSSÁGÁRA MIND A LIPID, MIND A NEM LIPID KOCKÁZATI TÉNYEZŐK ESETÉN EBBEN A BETEGPOPULÁCIÓBAN.

KULCSSZAVAK: FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA, KOCKÁZATI TÉNYEZŐK, ALACSONY SÚRÚSÉGŰ LIPOPROTEIN-KOLESZTERIN, DOHÁNYZÁS, MAGAS VÉRNYOMÁS

INVESTIGATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN NEWLY DIAGNOSED, UNTREATED PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (FH) IS A COMMON HEREDITARY METABOLIC DISORDER ASSOCIATED WITH HIGH LEVELS OF TOTAL (TC) AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CHOLESTEROL (LDL-C) AND INCREASED MORTALITY DUE TO ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS. HOWEVER, OTHER CONCOMITANT RISK FACTORS MAY ALSO CONTRIBUTE TO THE HIGH CARDIOVASCULAR RISK.

THEREFORE, WE AIMED TO INVESTIGATE THE LIPID PARAMETERS AND EVALUATE THE PRESENCE OF OTHER TRADITIONAL RISK FACTORS IN 95 NEWLY DIAGNOSED, UNTREATED HETEROZYGOUS FH PATIENTS (27 MALES, 68 FEMALES, MEAN AGE 52.7 ± 14.5 YEARS). WE DIAGNOSED FH USING THE DUTCH LIPID CLINIC NETWORK CRITERIA.

THE MEAN TC LEVEL WAS 8.49 ± 1.7 MMOL/L, THE MEAN LDL-C LEVEL WAS 6.07 ± 1.54 MMOL/L. 28% OF OUR PATIENTS ARE MALE, 25% OF THEM ARE SMOKERS, 45% OF THEM HAVE HYPERTENSION AND 5% OF THEM HAVE DIABETES. THE PREVALENCE OF OVERWEIGHT WAS 27%, WHILE OBESITY WAS FOUND IN 16% OF THE STUDIED POPULATION. 38% OF THEM HAVE POSITIVE FAMILY HISTORY FOR EARLY CARDIOVASCULAR DISEASES. ELEVATED LEVELS OF LIPOPROTEIN (A) WAS FOUND IN 41%, HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN 45% AND HIGH URIC ACID LEVEL IN 16%, WHILE LOW LEVEL OF HDL-C WAS DETECTED IN 9% OF OUR FH PATIENTS.

BASED ON OUR RESULTS, OTHER RISK FACTORS, ESPECIALLY HYPERTENSION AND SMOKING ARE COMMON IN HUNGARIAN FH PATIENTS. THIS HIGHLIGHTS THE NEED FOR SCREENING AND ACTIVE MANAGEMENT OF BOTH LIPID AND NON-LIPID RISK FACTORS IN THIS PATIENT POPULATION.

KEYWORDS: FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA, RISK FACTORS, LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL, SMOKING, HYPERTENSION

BEVEZETÉS

A familiáris hypercholesterinaemia egy autoszomális domináns öröklődésmentet mutató veleszületett anyagcsere-betegség, amely jelentősen emelkedett összkoleszterin- (TC-) és alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin- (LDL-C-) szintet okoz, többnyire már gyermekkortól. Ennek következtében az érlemezés kialakulása az átlagos populációhoz képest korábban kezdődik, és gyorsabb ütemben súlyosbodik. Emiatt, amennyiben nem részesülnek hatékony kezelésben, a homozigóta betegeknek már a 20-as évek elején, időnként már gyermekkorban, míg heterozigóta betegeknek, ha a kezelés nem megfelelő, 40-50 éves korban kialakulnak a szív- és érrendszeri szövődmények. A kórképet többnyire az LDL-receptor, ritkábban az apolipoprotein-B100 (ApoB100) és a signal transducing adaptor family member-1 (STAP1) gének funkcióvesztő, vagy a proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin-9 típus (PCSK9) fehérje génjének funkciónyerő mutációi okozzák (1). Szerencsére a homozigóta forma igen ritka, minden 1 millió emberből egyet érint. A heterozigóta forma azonban gyakoribb, mint azt korábban gondoltuk. Egy, a munkacsoportunk által korábban elvégzett vizsgálat alapján hazánkban is kb. 1:350 a becsült prevalencia (2), hasonlóan több más európai országhoz. A mindennapi klinikai gyakorlat során hazánkban, hasonlóan Európa legtöbb országához a Dutch Lipid Network kritériumrendszert alkalmazzuk, amely a beteg családi és egyéni anamnézise mellett a betegségre jellemző xanthomák és arcus corneae jelenlétét, az LDL-C-szinteket, és amennyiben rendelkezésre áll, a genetikai vizsgálat eredményét veszi alapul (3). Az FH a legutóbbi, 2019-es ESC/EAS-lipidajánlás szerint egyéb major kardiovaszkuláris kockázati tényezők hiányában is nagy kardiovaszkuláris kockázatot, így 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket, míg egyéb kockázati tényező vagy szövődmény társulása esetén nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelent, utóbbi esetén az LDL-C-célérték 1,4 mmol/l, mindkét esetben az LDL-C-szint legalább 50%-os csökkentése szükséges. Az FH kezelésében az életmód-terápia általában nem elegendő, a gyógyszeres kezelés alapját az intenzív statinkezelés jelenti,

amennyiben ezzel a fenti célértékek nem elérhetőek, a statin mellé ezetimib, következő lépésben, nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén PCSK9-gátló monoklonális antitestekkel történő kombinált kezelés javasolt (4).

A betegség okozta nagy szív- és érrendszeri kockázatot tehát tovább emelhetik egyéb társuló klasszikus és nem klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők, ezért ezek felismerése és megfelelő kezelése alapvető fontosságú (5, 6). Hazánkban a túlsúly és az elhízás, a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a dohányzás és a magas húgysavszint gyakori probléma az átlagpopulációban, de előfordulási arányuk FH-betegpopulációkban nem ismert. Célul tűztük ki ezért a Debreceni Egyetem Lipid Szakrendelésén újonnan diagnosztizált, még kezelés előtt álló familiáris hypercholesterinaemiás betegek vizsgálatát, a betegek jellemző anamnesztikus, klinikai és laboratóriumi adatok elemzésével. Felmértük a társuló szív- és érrendszeri kockázati tényezők előfordulási gyakoriságát a vizsgált populációban, és a kapott adatokat összevetettük a rendelkezésre álló nemzetközi vizsgálatok adataival. Az ismert kardiovaszkuláris kockázati tényezők közül a férfinem, az életkor (>65 év), a magas testtömegindex (BMI), a dohányzás, a pozitív családi anamnézis szív- és érrendszeri megbetegedésekre, a magas vérnyomás, a diabetes mellitus, az emelkedett szérumlipoprotein(a)- [Lp(a)-], a húgysav-, az ultraszenzitív C-reaktív fehérje- (hsCRP-) és csökkent magas sűrűségű lipoprotein-koleszterin- (HDL-C-) szintek előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatunkba 95, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinika Lipid Szakrendelésén először megjelent, frissen diagnosztizált, lipidcsökkentő kezelésben még nem részesülő heterozigóta FH-beteget vontunk be. Célul tűztük ki a lipidparaméterek, a húgysavszint, a hsCRP, a testtömegindex, valamint a dokumentáció alapján a dohányzás, a magas vérnyomás és a diabetes mellitus előfordulásának értékelését. Emellett rögzítettük a családi anamnézisben szereplő korai (férfiak esetén 55, nők esetén 60 év alatti) kardiovaszkuláris események előfordulását.

Az FH diagnózisát az Európában széles körben alkalmazott Dutch Lipid Network kritériumrendszer (DLNC) alapján állítottuk fel (8 pont felett biztos, 6-8 pont között valószínű, 3-5 pont között lehetséges, míg <3 pont esetén nem valószínű az FH diagnózis). 27 férfit, 68 nőt vontunk be, átlagéletkoruk $52,7 \pm 14,5$ év. A hipertónia és a diabetes mellitus jelenlétét a betegek laborértékei, rendelési vérnyomásértékei, valamint dokumentációja alapján rögzítettük, illetve a vérnyomáscsökkentő és antidiabetikus kezelés alkalmazása alapján. Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok alapján kizártuk a hypo- és hyperthyreosisos betegeket, illetve nem vontunk be ismert daganatos betegségben szenvedőket sem. A vizsgálatba történő bevonás időpontjában a résztvevők részletes beleegyező nyilatkozatot írtak alá, a vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta. Az antropometriai adatok meghatározását a szakrendelőben alkalmazott validált eszközökkel végeztük a vizsgálatba történő bevonás napján.

A vizsgálatba bevont betegektől 12 óras éhezést követően 10 ml vénás vért vettünk. A frissen levett mintákból a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel meghatározták a húgysav és hsCRP-szintet, valamint szénhidrát- és lipidanyagcsere-re jellemző paramétereket Cobas c501 típusú analizátorral (Roche Ltd, Mannheim, Németország). A szérumszkoleszterin- és a trigliceridkoncentráció meghatározása enzimatis, kolorimetriás módszerrel, a HDL-C és az LDL-C esetében homogén, enzimatis módszerrel (Roche HDL-C plus 3rd generation és Roche LDL-C plus 2nd generation) történt. A lipoprotein(a) [Lp(a)] értékét immunoturbidimetriás módszerrel mérték [Tina-quant Lipoprotein(a) ver.2]. A vizsgálat statisztikai értékelését a STATISTICA version 8.0 szoftver segítségével végeztük (Statsoft Inc. Tulsa, OK, USA). Először normalitásprobát alkalmaztunk a Kolmogorov-Szmirnov-teszt segítségével. Normáloszlás esetén az adatokat átlag \pm szórás (SD) formájában ábrázoltuk, nem normáloszlású paraméterek esetén az adatokat medián, illetve alsó és felső kvartilis értékek formájában fejeztük ki.

EREDMÉNYEK

A betegek antropometriai, anamnesztikus és klinikai adatait, nemek szerint is felbontva, az 1. táblázat tartalmazza, illetve a teljes populációra vonatkoztatva az 1. és 2. ábra szemlélteti. Legnagyobb arányban a magas vérnyomás fordul elő, amely érdekes módon a nőknél még gyakoribb, aránya meghaladja az 50%-ot. Ezt követi a pozitív családi anamnézis korai kardiovaszkuláris eseményekre, valamint a túlsúly és a dohányzás előfordulása, amelyek mindegyike meghaladja a 25%-os előfordulási gyakoriságot, bár a dohányzás a férfiak esetében bizonyult jelentősen gyakoribbnak. Az elhízás aránya jelentősebb volt a férfiak esetében. A diabetes mellitus ebben a populációban nem gyakori, aránya alig 5% feletti. A vizsgált populáció csaknem negyede volt 65 év feletti. A DLNC-pontszámok átlaga 4,61 pont volt (6 beteg esetén biztos, 18 beteg esetén valószínű, míg 71 beteg esetén lehetséges volt a diagnózis). A betegek laboratóriumi paramétereit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az átlagos összkoleszterin és az LDL-C, valamint az apolipoprotein-B100 szintje jóval a normáltartomány feletti, míg a HDL-C- és az ApoA1-szint a normáltartomány felső harmadában

1. TÁBLÁZAT: A BETEGEK ANTROPOMETRIAI ÉS ANAMNESZTIKUS ADATAI. AZ ÉRTÉKEK BETEGSZÁM, ILLETVE ÁTLAG ± SZÓRÁS FORMÁJÁBAN VANNAK FELTÜNTETVE, A ZÁRÓJELBEN PEDIG A %-OS ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁG SZEREPEL

	BETEGEK	FÉRFI	NŐ
BETEGSZÁM	95	27 (28,4%)	68 (71,6%)
ÉLEKOR (ÉV)	52,7±14,5	48±14,3	54,6±14,1
65 ÉV FELETTI ÉLETKOR	23 (24,2%)	5 (18,5%)	18 (26,5%)
TESTTÖMEGINDEX (KG/M²)	26,2±3,99	27,7±4,12	25,8±3,64
TÚLSÚLY (25 < BMI < 29,9 KG/M²)	26 (27,4%)	7 (25,9%)	19 (27,9%)
ELHÍZÁS (BMI > 30 KG/M²)	15 (15,8%)	7 (25,9%)	8 (11,8%)
DOHÁNYZÁS	24 (25,3%)	10 (37%)	14 (20,6%)
DIABETES MELLITUS	5 (5,3%)	2 (7,4%)	3 (4,4%)
MAGAS VÉRNYOMÁS	43 (45,3%)	9 (33,3%)	34 (50%)
POZITÍV CSALÁDI ANAMNÉZIS	36 (37,9%)	11 (40,7%)	25 (36,8%)

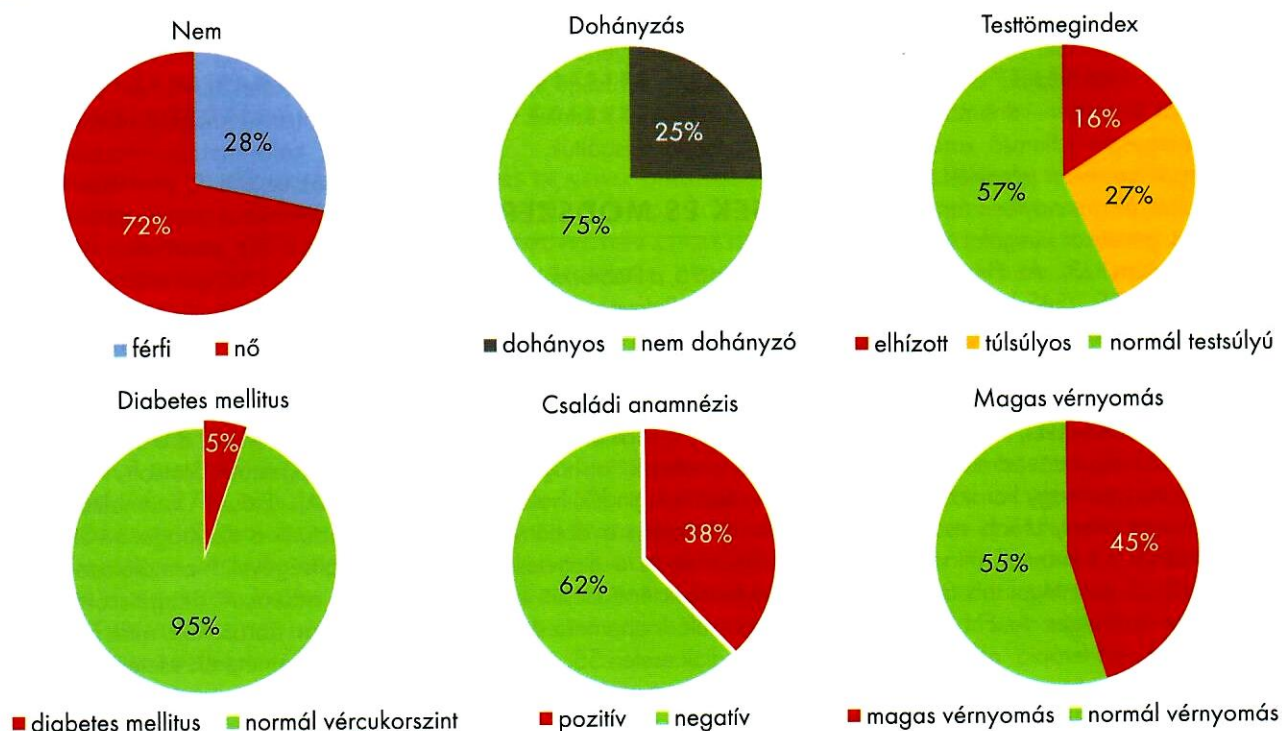
BMI=testtömegindex

2. TÁBLÁZAT: A BETEGEK LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREI. AZ ÉRTÉKEK ÁTLAG ± SZÓRÁS VAGY MEDIÁN (ALSÓ KVARTILIS-FELSŐ KVARTILIS) FORMÁJÁBAN VANNAK FELTÜNTETVE

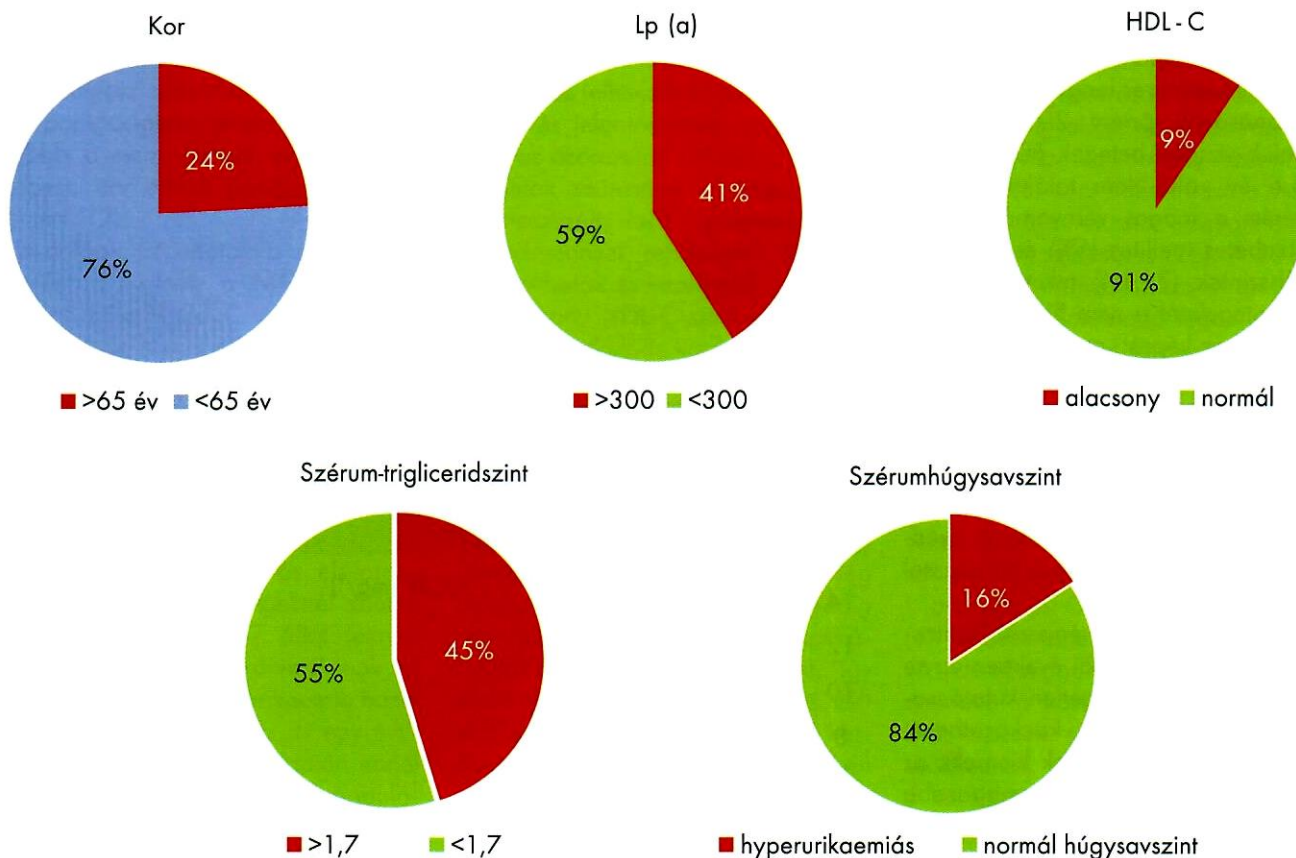
	BETEGEK	NORMÁLTARTOMÁNY
ÖSSZKOLESZTERIN (MMOL/L)	8,49±1,7	2-5,20
TRIGLICERID (MMOL/L)	1,8 (1,25-2,85)	<1,7
LDL-C (MMOL/L)	6,07±1,54	1,0-3,4
HDL-C (MMOL/L)	1,63±0,48	NŐ: >1,3 FÉRFI: >1,0
ApoA1 (G/L)	1,77±0,5	>1,15
ApoB100 (G/L)	1,69±0,42	<1,0
LIPOPROTEIN (A) (MG/L)	304 (74-846)	<300
HÚGYSAV (µMOL/L)	298,2±73,9	NŐ: 140-340 FÉRFI: 200-420
HS-CRP (MG/L)	1,84 (1,23-9,7)	<4,6

ApoA1=apolipoprotein-A1; ApoB100=apolipoprotein-B100; HDL-C=magas sűrűségű lipoprotein-koleszterin; hsCRP=high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C=alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin

1. ÁBRA: A NEM, TESTTÖMEG, DOHÁNYZÁS, DIABETES MELLITUS, MAGAS VÉRNYOMÁS ÉS POZITÍV CSALÁDI ANAMNÉZIS ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA A VIZSGÁLT POPULÁCIÓBAN

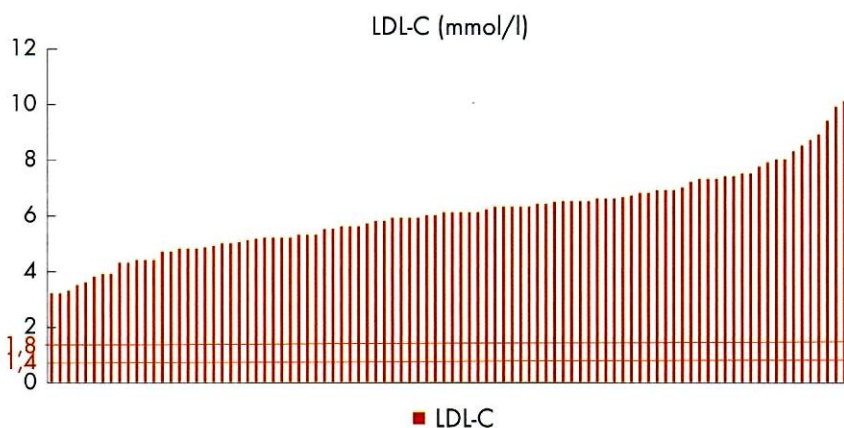


2. ÁBRA: A 65 ÉV FELETTI ÉLETKOR, AZ EMELKEDETT SZÉRUM-LP(A)-, SZÉRUMHÚGYSAV- ÉS SZÉRUM-TRIGLICERIDSZINT, VALAMINT AZ ALACSONY HDL-C-SZINT (FÉRFIAKNÁK <1,0 MMOL/L, NŐKNÉL <1,3 MMOL/L) ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA A VIZSGÁLT POPULÁCIÓBAN



lévő, vagy a normáltartomány feletti érték. Az önálló kardiovaszkuláris kockázati tényezőként ismert Lp(a) szintje igen nagy variabilitást mutat, a medián érték a normáltartomány felső határát jelzett mértékben meghaladja. A triglicerid szintje szintén nagy eltéréseket mutat, a medián értéket tekintve mérsékelten emelkedett. A húgysav- és a hsCRP-szintek átlagos értéke a normáltartományba esik, de mindkettő nagy szórást mutat. Az emelkedett Lp(a)- és trigliceridszinttel rendelkező betegek aránya igen jelentős, de nem elhanyagolható a hyperurikaemia előfordulási gyakorisága sem. Az alacsony HDL-C-szint azonban ritka (2. ábra). A 3. ábra jól szemlélteti, hogy a populáció egészére jellemző a jelentősen emelkedett LDL-C-szint, amely minden beteg esetén jelentősen meghaladja az ajánlott LDL-C-célértéket. A 4. ábrán az Lp(a)-szintek jellegzetes ferde eloszlása mellett megfigyelhető, hogy a vizsgált populáció jelentős részében a normáltartomány feletti, számos esetben extrém magas Lp(a)-szintek észlelhetők. Az 5. ábrán fel-

3. ÁBRA: A BETEGEK SZÉRUM-LDL-C-ÉRTÉKEI (MMOL/L). A NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATRA ÉRVÉNYES 1,8 MMOL/L-ES ÉS AZ IGEN NAGY KOCKÁZATRA ÉRVÉNYES 1,4 MMOL/L-ES LDL-C-CÉLÉRTÉKET PIROS VONAL JELZI



tüntetett hsCRP-szintek többsége a normáltartományba esik, és csak az esetek kisebb hányadában észlelhetők ezt jelentősen meghaladó értékek. A 6. ábra szérumhúgysavszintjei alapján elmondható, hogy a hyperurikaemia előfordulási aránya nem elhanyagolható ebben a populációban, de az extrém magas értékek előfordulása nem gyakori.

MEGBESZÉLÉS

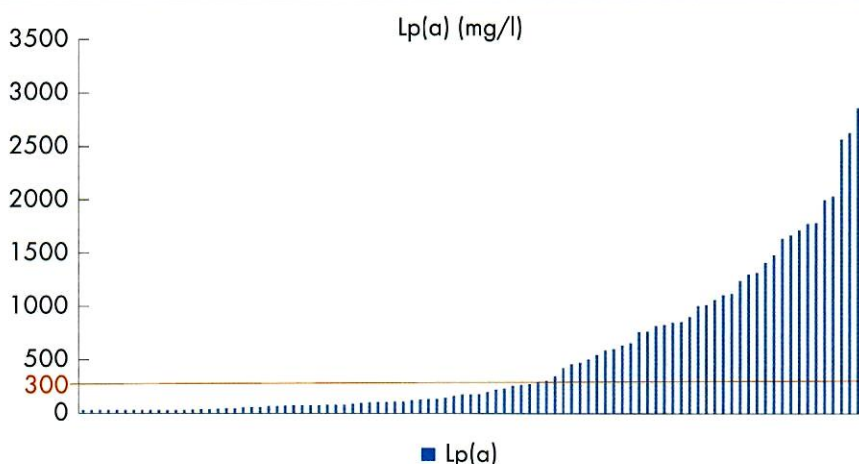
Az FH-betegek kardiovaszkuláris kockázata az átlagpopulációhoz viszonyítva 5-13-szoros, vagyis meglehetősen széles tartományban mozog egyénenként. A nagy szórást részben a társuló kockázati tényezők jelenléte vagy hiánya magyarázza, bár egyéb társuló genetikai és környezeti tényezők hatása is hozzájárulhat (5, 7).

Az FH-betegek körében számos nemzetközi vizsgálatot végeztek a kardiovaszkuláris kockázati tényezők felmérése céljából. Az egyik, a hazai populációhoz talán leginkább hasonlító felmérés lengyel FH-betegek bevonásával történt 2019-ben. Az általuk vizsgált betegek átlagéletkora 45,6 év volt. Nem találtak érdemi eltérést a magas vérnyomás (42%), a diabetes mellitus (5%) és a magas BMI-szintek (74,1%) tekintetében az FH-betegeknél a nem FH kontrollpopulációhoz képest, azonban a vizsgálat alapján a dohányzás előfordulási gyakorisága alacsonyabb (12,4%) volt, mint a kontrollpopulációban (28,4%) (8). Figyelemre méltó, hogy a lengyel adatok nagyon hasonlóak az általunk vizsgált FH-populáció eredményeihez, leszámítva a dohányzással kapcsolatos adatokat.

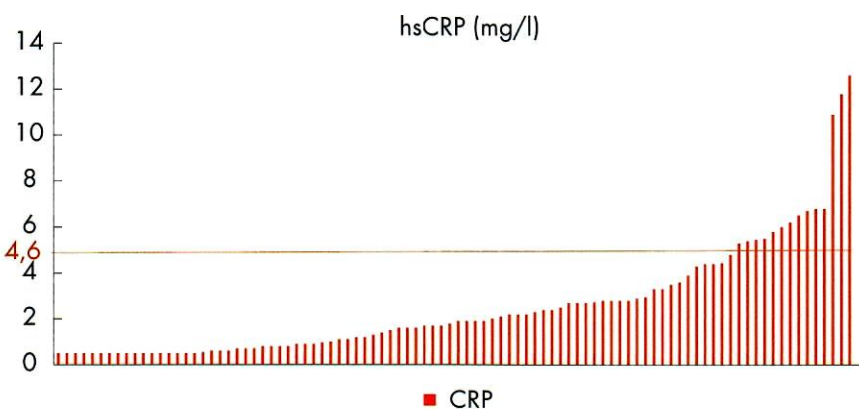
Az egyes kockázati tényezők fontossága mellett az utóbbi években egyre több, egymástól független kutatócsoport publikált olyan kockázatbecslő módszereket, amelyek kiemelik az FH-betegek közül a legmagasabb kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezőket. Az egyik ilyen kockázatbecslő rendszer a Montreal-FH-SCORE, amelyben az életkor, a HDL-C-szint, a nem, a dohányzás és a hipertónia szerepel független prediktorként (9). Egy nemrég publikált, összesen 41 831 heterozigóta FH-beteg adatait feldolgozó metaanalízis alapján a kardiovaszkuláris megbetegedés legnagyobb súlyú prediktora a hipertónia (OR: 2,11), amely meghaladja a diabetesz (OR: 1,95), a férfinem (OR: 1,95), az Lp(a) (OR: 1,9), a pozitív kardiovaszkuláris családi anamnézis (OR: 1,83) és a dohányzás (OR: 1,71) prediktív erejét (10). Sajnos éppen a magas vérnyomás volt a leggyakrabban előforduló kockázati tényező a magyar FH-betegek körében is.

A magyarországi kardiovaszkuláris kockázati tényezők előfordulási gyakoriságáról az átlagos magyar populációban pontos és naprakész adatokat nem könnyű találni. Bár nem tekinthető reprezentatív mintavételnek, a vizsgált magyar populáció jelentős mérete miatt támaszkodhatunk a Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramjának (MÁESZ) adatbázisára, amelynek

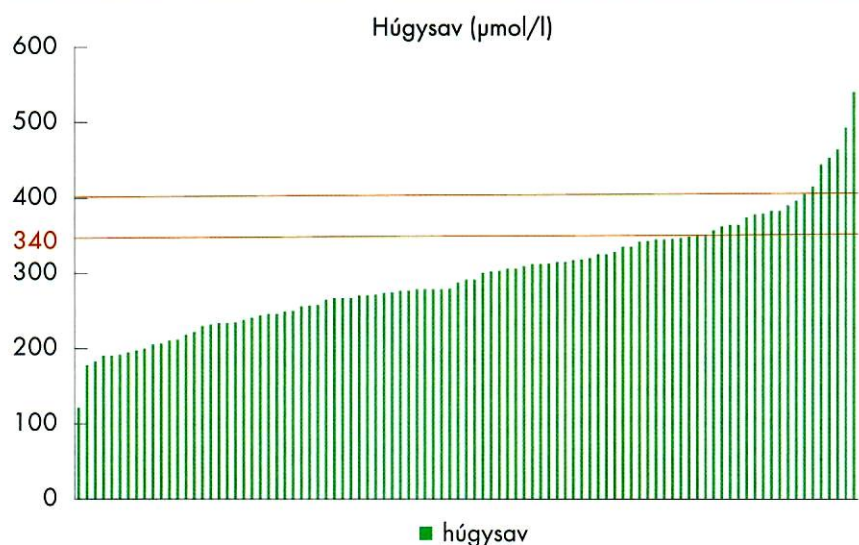
4. ÁBRA: A BETEGEK SZÉRUM-LP(A)-ÉRTÉKEI (MG/L). A NORMÁLTARTOMÁNY FELSŐ HATÁRÁT JELZŐ 300 MG/L-ES ÉRTÉKET PIROS VONAL JELZI



5. ÁBRA: A BETEGEK SZÉRUM-HSCRP-ÉRTÉKEI (MG/L). A NORMÁLTARTOMÁNY FELSŐ HATÁRÁT JELZŐ 4,6 MG/L-ES ÉRTÉKET PIROS VONAL JELZI



6. ÁBRA: A BETEGEK SZÉRUMHÚGYSAVÉRTÉKEI (µMOL/L). A NORMÁLTARTOMÁNY FELSŐ HATÁRÁT JELZŐ 340 µMOL/L-ES (NŐK) ÉS 400 µMOL/L-ES (FÉRFIAK) ÉRTÉKET PIROS VONAL JELZI



2019. évi adatai alapján a magas vérnyomás előfordulási gyakorisága nők esetén 22,8%, míg férfiaknál 24,1% volt, mindkettő jelentősen alacsonyabb érték, mint az FH-betegeknél

észlelt gyakoriság, bár a MÁESZ által vizsgált populáció átlagéletkora nőknél 44,8, míg férfiaknál 40,9 év volt, vagyis körülbelül 8 évvel fiatalabb korosztályt vizsgált (11).

A diabetes mellitus előfordulási gyakorisága ezzel szemben megfelelt a MÁESZ adatbázisában leírtaknak (nőknél 5,8, férfiaknál 5%), pedig a korábbi nemzetközi adatok szerint a diabetes előfordulási aránya az FH-populációban jellemzően alacsonyabb a nem érintett populációhoz képest, bár ennek pontos oka nem ismert (12).

Hasonlóak az adatok a dohányzást illetően is, amely a MÁESZ adatai szerint nőknél 23,7, míg férfiaknál 24,4%-ban fordult elő (11, 13). Bár a korábban már említett lengyel tanulmányban alacsonyabb arányt találtak (8), egy friss, spanyol vizsgálat szerint az FH-betegek 22,8%-a dohányzott (14), ami már a saját adatainkhoz hasonló aránynak felel meg.

A hyperurikaemia 16%-os előfordulási aránya az FH-betegeknél szintén összevethető a MÁESZ által felmért 16,6 és 15,3%-os aránnyal nők és férfiak esetén. A hyperurikaemia hazai előfordulási gyakorisága az egy évtizeddel korábbi adatok alapján ennél valamivel magasabb: az átlagpopulációban 25,2% (15), míg a hipertóniás betegek körében 28% volt (16).

A túlsúlyos és elhízott betegek aránya alacsonyabb volt az FH-betegeknél (43,2%), mint a MÁESZ-adatbázisban szereplő nők (65,56%) és férfiak (62,14%) esetén. Igaz, őt nem a BMI, hanem a testsírszázalék alapján történt a besorolás. Az FH jellemzően nem jár testsúlynövekedéssel, a nemzetközi adatok alapján az FH-betegek jellemzően átlagos testalkatúak (17). A magasabb BMI-értékek gyakori előfordulása ebben a betegcsoportban sajnos inkább magyar sajátosság lehet, az egészségtelen életmód következményének tekinthető, bár ezzel kapcsolatban célzott vizsgálatok eddig nem történtek. A magasabb BMI magyarázhatja az egyéb FH-populációkhoz viszonyítva magasabb triglicerid- és alacsonyabb HDL-C-szintet, valamint a diabetes mellitus gyakoribb előfordulását.

Érdekes módon a MÁESZ-adatbázisban szerepel a szívinfarktusra vonatkozó családi anamnézis előfordulási gyakorisága is, amelyet nőknél 37,5%-nak férfiaknál 24,1%-nak találtak, ami nem különbözik jelentősen az FH-betegcsoportban észlelt 37,9%-os gyakoriságtól (11).

Ez az adat a betegség autoszomális domináns öröklődésmenete miatt meglepő, hiszen az FH esetén a szívinfarktus és egyéb vaszkuláris szövődmények családi halmozódása jellemző. Mindez felhívja a figyelmet a kaskádszűrés jelentőségére, vagyis arra, hogy az azonosított FH-beteg családtagjainak szűrésével korábban nem diagnosztizált, már kardiovaszkuláris szövődéssel rendelkező betegek azonosíthatók és kezelhetők (18).

Az alacsony HDL-C-szint jelentősége a kardiovaszkuláris kockázat felmérése szempontjából a mai napig vitatott téma. A 2019-es ESC/EAS-irányelv alapján a HDL-C-szint meghatározását a kockázat finomításához (SCORE) ajánlja I. osztályú és C-szintű evidenciaként (4). Bár a HDL-C-szint gyógyszeres emelésére többféle lehetőség kínálkozik, ezek alkalmazása eddig nem váltotta be a reziduális kockázatcsökkentésben remélt hatást, így jelenleg ez nem képez terápiás célt sem a primer, sem a szekunder kardiovaszkuláris prevenció tekintetében (19).

A hazai populáció HDL-C-szintjét illetően egy nagy mintaszámú, reprezentatív populáción elvégzett vizsgálat szerint az alacsony HDL-C-szint a nők 34,2%-ában, míg a férfiak 38,1%-ában fordult elő. Romapopuláció esetén ez az arány mind férfiak, mind nők esetén 50% feletti (20). A saját FH-populációnk esetén észlelt 9% ettől jóval alacsonyabb, ami valószínűleg a diabetes mellitus és az inzulinrezisztencia ritkább előfordulásának köszönhető.

Az emelkedett Lp(a)-szint prevalenciájáról hazai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre. Egy 1990-ben publikált tanulmány szerint hazánkban a lakosság 9,4%-a esetén emelkedett a Lp(a)-szint (21), egy másik hazai tanulmány szerint azonban a hazai egyetemisták körében ez az arány férfiak esetén 33%, míg nők esetén 22,6% volt (22). Egy nemzetközi, nagy betegszámú felmérés alapján a kórházi felvételt nyert betegek 26,4%-ánál találtak emelkedett (300 mg/l feletti) Lp(a)-szinteket (23). Ismert, hogy az FH-betegek körében az emelkedett Lp(a)-szint gyakrabban fordul elő, mint a nem FH-populációban (24), és független prediktora a kardiovaszkuláris eseményeknek FH-betegek ese-

tén (25). Egy korábbi vizsgálatban a >300 mg/l-es Lp(a)-szint előfordulási gyakorisága FH-betegeknél 44,6% volt, ami egybevág az általunk észlelt 41%-os előfordulási aránnyal (26). Az Lp(a)-meghatározás jelentőségére hívja fel a figyelmet az a nemrégiben publikált vizsgálat, amely szerint a magas Lp(a)-szint hozzáadása a diagnosztikus algoritmushoz elősegítheti az FH-betegek szűrését is (26). A 2019-es ESC/EAS-irányelv alapján az Lp(a) mérése megfontolandó legalább egy alkalommal az élet folyamán az igen magas szint (>180 mg/dl) felismeréséhez, ami FH-ekvivalens kockázatot jelent, valamint fokozott családi kardiovaszkuláris kockázat esetén, a kockázat reklaszifikáció céljából (méréselt-nagy kardiovaszkuláris kockázat elkülönítésére, mindkét esetben I. osztályú és C-szintű evidenciaként) (4). Emellett az utóbbi években növekvő jelentőséggel bíró PCSK9-gátlók, szemben a korábbi lipidcsökkentőkkel, képesek szignifikáns mértékben csökkenteni az Lp(a)-szintet, így ez a korábban nehezen befolyásolható, de független kardiovaszkuláris kockázati tényezőként ismert lipidfrakció is kezelhetővé vált (27).

A krónikus, alacsony fokú gyulladás egyik mérhető markere a mérsékelt emelkedett hsCRP-szint, amelyet szintén egyre gyakrabban emlegetnek kardiovaszkuláris kockázati tényezőként (28). Ez a főként a máj által termelt akutfázis-fehérje a keringésben főként pentamer formában mutatható ki. A CRP, különösen annak monomer formája ugyanakkor aktív szerepet játszik az érlemezés kialakulásában, mind a plakkok képződésében, mind azok megrepedésének folyamatában (29). A mérés technikai nehézségek mellett az eltérő genetikai háttér és társbetegséggel rendelkező populációk adatai alapján nem egyszerű megállapítani a hsCRP ideális szintjét, és a már kockázatot jelentő emelkedés mértékét. A normáltartomány felső határa laboratóriumként és módszerként különbözhet, ami megnehezíti a tanulmányok eredményeinek összevetését. Számos nemzetközi vizsgálat a 3 mg/l feletti értékeket tekinti a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából emelkedettnek (30). Emellett nyilvánvaló, hogy krónikus gyulladással góccok (fogászati, nőgyó-

gyászati, urológiai vagy egyéb eredettel) szintén befolyásolhatják a CRP szintjét. A nehézségek ellenére a CRP-szint mérése mind a kardiovaszkuláris kockázat becslésében, mind terápiás szempontból egyre nagyobb szerepet kap, különösen a terápiás lehetőségek szélesedése miatt. A statinok, például a rosuvastatin kedvező hatása a CRP szintjére és ennek következtében a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére jól dokumentált (31).

Kétségtelen, hogy az alacsony betegszám korlátozza a kapott eredmények értékelhetőségét. Nyilvánvaló, hogy a vizsgált FH-populáció még a hazai heterozigóta FH-betegekre nézve sem tekinthető reprezentatívnak, mivel a frissen diagnosztizált betegek kerültek kiemelésre. A betegek DLNC-értéke nem túl magas, de különösen a fiatal betegek esetén gyakori a DLNC-érték alapján megállapított „lehetséges” besorolás, az egyértelmű klinikai kép ellenére. Nem volt lehetőségünk vizsgálni néhány további jelentős koc-

kázati tényezőt, köztük a táplálkozás mennyiségi és minőségi paramétereit, a fizikai aktivitást és a stressz mértékét. Megjegyzendő, hogy a terhesség során az FH-nők esetében a fiziológias hormonális változások következtében a koleszterinszint akár 30-50%-kal nőhet, ami egyéb tényezőkkel együtt további kockázattövekedést eredményezhet (32). Ugyanakkor az eredményeink felhívják a figyelmet a kardiovaszkuláris kockázati tényezők komplex módon történő felmérésének jelentőségére. Meg kell említeni a hazai FH-betegek adatait tartalmazó FH-regiszter (<https://fhreg.hu/>) széles körű használatának szerepét, amely a jövőben segítséget nyújthatna a hazai FH-betegek társuló kardiovaszkuláris kockázati tényezőinek felmérésében és a kezelési szokások értékelésében.

KÖVETKEZTETÉSEK

Bár a jellegzetes lipidszinteltérések miatt az FH önmagában is jelentősen

emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal járó kórkép, a hazai betegpopulációra jellemző számos egyéb, nagysúlyú kockázati tényező előfordulása, amelyek felismerése és célzott kezelése alapvető fontosságú ebben a kiemelt kockázatu betegcsoportban. További, nagyobb betegszámon elvégzett vizsgálatok szükségesek a kapott eredmények alátámasztásához, amelyek hozzájárulhatnak a hazai szűrési és kezelési irányelvek finomításához. Mindez segítheti az FH-betegek kardiovaszkuláris kockázatának minél hatékonyabb csökkentését, amely javíthatja a kiemelten nagy kockázatu FH-betegek életminőségét és életkilátásait.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00062 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet* 2019; 103831.
- Paragh G, Harangi M, Karányi Z, et al. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis* 2018; 277: 262–266.
- Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, et al. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J* 2014; 29(2): 85–91.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia 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): 3478–3490a.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(9): 2004–2010.
- Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, et al. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation* 2016; 134(1): 9–19.
- Chlebus K, Zdrojewski T, Gruchala M, et al. Cardiovascular risk factor profiles in familial hypercholesterolemia patients with and without genetic mutation compared to a nationally representative sample of adults in a high-risk European country. *Am Heart J* 2019; 218: 32–45.
- Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11(1): 80–86.
- Akiyama LE, Genest J, Chu A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2019; 13(1): 15–30.
- Barna I, Kékes E, Holmy E, et al. Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramjának (MÁESZ) 2019. évi és 2010–2019 közötti összefoglaló adatai. *Lege Artis Medicinæ* 2020; 30(3): 89–102.
- Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313(10): 1029–1036.
- Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G. [The prevalence of smoking and gender differences according to the data of the national health screening program in 2010–2018]. *Orv Hetil* 2019; 160(52): 2047–2053.
- Perez-Calahorra S, Civeira F, Guallar-Castillón P, et al. Behavioural cardiovascular risk factors and prevalence of diabetes in subjects with familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 2047487319896138.
- Tamás F, Kiss I, Kalabay L. Az emelkedett húgysavszint és egyéb cardiovascularis betegségek közötti kapcsolatot. Hungarian Uric Acid Study. HURAC. in Kékes E, Kiss I. *Hyperuricemia*. Budapest: Literatura Med; 2011. 129., 141.
- Kékes E. A hyperuricaemia gyakorisága Magyarországon. *Medicus Anonymus* 2009; 17: 11–15.
- Vrablík M, Vaclavová M, Tichý L, et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 1): S1–S9.
- Schwiter R, Brown E, Murray B, et al. Perspectives from individuals with familial hypercholesterolemia on direct contact in cascade screening. *J Genet Couns* 2020.
- Bajnok L. [HDL, or non-HDL: that is the question. Possibilities of pharmacological treatment in residual dyslipidaemia]. *Orv Hetil* 2014; 155(2): 62–68.
- Kósa Z, Moravcsik-Kornyicki Á, et al. Prevalence of metabolic syndrome among Roma: a comparative health examination survey in Hungary. *Eur J Public Health* 2015; 25(2): 299–304.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a metabolizmusonline.hu oldalon.