

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Lipidi i lipoproteini u dece- značaj određivanja
Lipids and lipoproteins in children-the significance of determining

Gordana Grujić Ilić¹, Milorad Jerkan¹

¹ Dom zdravlja Niš, Niš, Srbija

Sažetak **Uvod:** Hiperlipidemija je jedna od značajnih faktora rizika za razvoj ateroskleroze. **Cilj rada:** Određivanje vrednosti lipida ili poproteina u deceu zrasta 5-19 godina sa posebnim osvrtom na porodičnu anamnezu. Određivanje procenta dece sa vrednostima lipida ili poproteina koje su visoki rizik za koronarno oboljenje u odraslom dobu i u odnosu na porodičnu anamnezu i procenat dece sa familijarnom hiperholesterolemijom na osnovu fenotipskih karakteristika. **Metode rada:** Na osnovu porodične anamneze deca su podeljena u 4 grupe. Grupa u kojoj je jedan od roditelja doživeo infarkt miokarda, očevi pre 55 godine života, majke pre 60 godine, rizik grupa 1 (RG1); grupa u kojoj su dede i/ili babe doživeli infarkt miokarda, rizik grupa 2 (RG2); grupa u kojoj kod članova porodice postoje faktori rizika značajni za nastanak ateroskleroze ali bez doživljenog infarkta miokarda ili doživljenog šloga, rizik grupa 3 (RG3); i grupa u kojoj u porodičnoj anamnezi ne postoji nijedan od faktora rizika, koji je značajan za nastanak ateroskleroze, kontrolna grupa (KG). Određivane su vrednosti ukupnog holesterola (TC), lipoprotein holesterola velike gustine (HDL-C), triglicerida (TG) i računate vrednosti lipoprotein holesterola velike gustine (LDL-C). Za procenu rizika korišćene su 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemia, i Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health. **Rezultati:** Lipidni status je urađen u 1759 dece. Postoji znatan procenat dece sa visokim vrednostima TC(8,01%), LDL-C (6,28%), HDL-C (12,91%) i TG (12,78%). U dece čiji su roditelji doživeli infarkt i dede i/ili babe, vrednosti TC, LDL holesterola i Tg bile su veće nego u dece kontrolne grupe, ali bez značajne statističke razlike ($p>0.05$). Vrednosti HDL su niže, ali bez statistički značajne razlike ($p>0.05$). Bilo je 0.74% dece sa familijarnom hiperholesterolemijom, 0.37% sa vrednostima LDL-C \geq 5mmol/l. **Zaljučak:** Određivanje vrednosti lipida i lipoproteina s posebnom osvrtom na porodičnu anamnezu i rano otkrivanje dece sa povećanim vrednostima i dece sa familijarnom hiperholesterolemijom je jedna od mera prevencije ateroskleroze.

Cljučne reči: ateroskleroza, lipidi, lipoproteini, deca

Summary **Introduction:** Hyperlipidemia is one of the most important risk factors for the atherosclerosis development. The aim of this study was to determine lipid and lipoprotein status in children aged 5-19, number of children with high lipid and lipoprotein values, and to recognize those with familial hypercholesterolaemia. **Methods:** Children were divided into 4 groups according to their family histories. Children with one of the parents suffered from myocardial infarction, fathers before the age of 55, mothers before the age of 60, was risk group 1 (RG1); children with grandparents who suffered from myocardial infarction was risk group 2 (RG2); children with family members who had risk factors relevant to the onset of atherosclerosis was risk groups 3(RG3); and control group (CG) with no risk factors in families significant for the onset of atherosclerosis. Concentrations of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglyceride (TG) were measured. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated. Assessment of these values was in accordance with 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemia, and Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health. **Results:** The lipid status was done in 1759 children. There was a significant percentage of children with high values of TC (8.01%), LDL-C (6.28%), HDL-C (12.91%) and TG (12.78%). In children whose fathers suffered from myocardial infarction before the age of 55 or mothers before the age of 60 TC, LDL-C and TG values were higher than in children from families where there was not any of the risk factors significant for the onset of atherosclerosis but without statistically significant difference ($p>0.05$). There was 0.74% of children with familial hypercholesterolaemia, 0.37% with values of LDL-C \geq 5mmol/l. **Conclusion:** Determination of lipid and lipoprotein values with particular reference to family anamnesis and early detection of children with high values and with familial hypercholesterolaemia is one of prevention measures of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, lipids, lipoproteins, children

Uvod

Ateroskleroza je proces koji počinje u detinjstvu, možda čak i u in trauterinom periodu. Zna se da skoro svako dete starije od 3 godine ima neki stepen aterosklerotičnih promena, a da neke mlade osobe, naizgled zdrave, imaju izraženu aterosklozu bez kliničkih manifestacija. Ateroskleroza se razvija sporo i bez simptoma dok lezija ne postane dovoljno velika da uzrokuje ishemiju.

Kliničke manifestacije mogu se pojaviti u maldalačkom dobu ili u kasno odraslo doba sa simptomima od strane kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema. Kardiovaskularna bolest ostaje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta (1). U Evropi svake godine usmrti više od 4 miliona ljudi, više žena (2.2 miliona (55%) nego muškaraca (1.8 miliona (45%), mada je kardiovaskularna smrt pre 65 godine života češća u muškaraca (490 000 vs. 193 000) (2). Ateroskleroza je multifaktorijalne etiologije. U njenom nastanku učestvuju mnogobrojni faktori rizika za koje ne može da se tvrdi da su njen neposredni uzrok, ali su u pozitivnoj korelaciji sa njenim nastankom, razvojem i kasnijim posledicama.

Hiperlipidemija je jedan od značajnih faktora rizika za razvoj ateroskleroze. Glavne frakcije lipida u krvi su holesterol, trigliceridi, fosfolipidi i masne kiseline. Lipoproteini su čestice koje sadrže lipide i proteine. To su makromolekulski kompleksi određene vrste i količine lipida (slobodni i esterifikovani holesterol, trigliceridi, fosfolipidi) sa određenim količinama i vrstama apolipo-proteina. Srednji nivoi lipida i lipoproteina u serumu povećavaju se u prvih šest meseci života, a od druge godine života približavaju se nivoima koji se vide u adolescenata. Prema gustini i stepenu flotacije izdvajaju se četiri vrste lipoproteinina: hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustine (VLDL), lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL), lipoproteini vrlo velike gustine (VHDL), koji imaju sasvim mali značaj. Visoki nivoi ukupnog holesterola (TC) i lipoprotein holesterola male gustine (LDL) su faktori rizika za koronarnu aterosklozu. Dokazana je veza i između povećanih nivoa triglicerida i koronarne bolesti srca.

Glavni faktori koji utiču na nivo lipida i lipoproteina u krvi su: genetski faktori, način ishrane i gojaznost.

Smanjivanjem broja dece sa hiperlipidemijama i ostalim faktorima rizika koji su značajni za razvoj ateroskleroze, smanjiće se razvoj ateroskleroze i njene posledice, broj obolelih od kardiovaskularnih bolesti i broj smrtnih ishoda u odraslom dobu.

Cilj rada je određivanje vrednosti lipida i lipoproteina u dece uzrasta 2-19 godina sa posebnim osvrtnom na porodičnu anamnezu. Zatim, otkrivanje dece sa vrednostima lipida i lipoproteina koji su visoki rizik za koronarno oboljenje u odraslom dobu u odnosu na porodičnu anamnezu i

otkrivanje dece sa familijarnom hiperholesterolemijom na osnovu fenotipskih karakteristika.

Metodologija

Ispitivana su deca koja su dolazila na pregled u Kardiološko savetovalište Doma zdravlja Niš u periodu: januar 2015. godine do februara 2021. godine.

Osobama koje su dovodile decu na pregled ili samoj deci, ako su sama dolazila na pregled, objašnjena je svrha ispitivanja, dato upustvo za pregled i uzimanje krvi na analizu i od njih, i popunjavao je upitnik, sa podacima iz nlične i porodične anamneze. Kod dece testiranje za hiperlipidemije preporučuje se od pete godine života, ili ranije ako je suspektna homozigotna familijarna hiperholesterolemija (FH). Ispitivana su deca uzrasta 5-19 godina.

U odnosu na porodičnu anamnezu sva deca su svrstana u 4 grupe.

Grupa u kojoj je jedan od roditelja doživeo infarkt miokarda, očevi pre 55 godine života, majke pre 60 godine označena je kao rizik grupa 1 (RG1); grupa u kojoj su dede i/ili babe doživeli infarkt miokarda, označena je kao rizik grupa 2 (RG2); grupa u kojoj kod članova porodice postoje faktori rizika značajni za nastanak ateroskleroze, ali bez doživljenog infarkta miokarda ili doživljenog šloga, označena je kao rizik grupa 3 (RG3); i grupa u kojoj u porodičnoj anamnezi ne postoji ni jedan od faktora rizika, koji su značajni za nastanak ateroskleroze, označena je kao kontrolna grupa (KG). Kontrolna grupa je formirana u toku redovnih pregleda dece u kardiološkom savetovalištu Doma zdravlja Niš.

Kao posebna grupa posmatrana su deca čiji je jedan od roditelja doživeo infarkt miokarda, ali i deda i/ili baba sa očeve ili majčine strane (RG1+RG2).

Ni jedno od te dece nije primalo hormonske preparate niti druge lekove koji bi doveli do poremećaja lipida i lipoproteina u serumu (tiazidski diuretici, beta blokatori, kortikopreparati), niti je u vreme ispitivanja bilo simptoma infekcije ili nekog zapaljenskog procesa.

Posle detaljno uzete anamneze i kliničkog pregleda, deci sa značajnim faktorima rizika određivan je lipidni status (u porodici postoji prevremena srčana smrt, članovi imaju koronarnu bolest ili druga oboljenja na bazi ateroskleroze, imaju visok nivo holesterola, ≥ 8 mmol/l, triglicerida, u slučaju da je dete gojazno, ima hipertenziju, diabetes melitus, puši, fizički je neaktivno).

Određivane su vrednosti ukupnog holesterola (TC/mmol/l), lipoprotein holesterola velike gustine (HDL-C; mmol/l), triglicerida (Tg; mmol/l) i računate vrednosti lipoprotein holesterola male gustine (LDL-C; mmol/l), na osnovu formule Friedewalda i sar. koja glasi:

$LDL\text{-holesterol} = \text{ukupni holesterol} - \text{trigliceridi} / 2.2 - HDL\text{-holesterol}$ (3).

Ta formula ne može da se primeni ako su vrednosti triglicerida više od 4.5mmol/l i tada ne dobijamo indirektni uvid u nivo LDL-C.

Koncentracije ukupnog holesterola, HDL-C i triglicerida određivane su enzimskim kolor testom za kvantitativno određivanje u ljudskom serumu i plazmi na aparatu marke Olympus.

Za procenu rizika korišćene su preporuke: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (4,5), 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias (1).

Familijarna hiperholesterolemija (FH) u dece se dijagnostikuje na osnovu fenotipskog kriterijuma uključujući povećane vrednosti LDL-C plus porodična istorija povećanog LDL-C, prevremene bolesti koronarnih arterija (CAD) i/ili pozitivnog genetskog testiranja (6).

Visoka verovatnoća da je u pitanju FH ako je LDL-C \geq 5mmol/l (190mg/dL), LDL-C \geq 4mmol/l (160mg/L) plus porodična istorija prevremene koronarne srčane bolesti i/ili visokog holesterola u jednog roditelja (nelečenog), \geq 3.5mmol/l (130mg/L) ako jedan od roditelja ili oba roditelja imaju genetsku dijagnozu FH.

Kod dece sa sumnjom na familijarnu hiperholesterolemiju prethodno su isključeni sekundarni uzroci povećanja LDL-C (hipotireoidizam, nefrotski sindrom, opstruktivna bolest jetre, gojaznost, anoreksija, hiperglikemija i albuminurija, primena lekova (kao isoretinoid).

Dobijeni podaci su prethodno sredjeni i kompjuterski obradjeni korišćenjem SPSS statističkog programa verzija 6.1. Za parametre su određivane: srednja vrednost (X), standardna devijacija (SD) a za određivanje značajnosti razlike između dve srednje vrednosti t-testa, Independent Samples T test.

Za interpretaciju dobijene t-vrednosti korišćene su Student-ove tablice za granične t-vrednosti.

Rezultati

U periodu januar 2015. do februara 2021. godine, pregledano je 1759 dece, uzrasta 5-19 godina u kardiološkom savetovalištu Doma zdravlja Niš. Neka deca su dolazila na pregled više puta u posmatranom periodu, tako da je razmatran datum poslednje posete. Bilo je 2244 poseta. Lipidni status je urađen u 1759 dece.

U ukupnom broju pregledane dece prosečne vrednosti TC, LDL-C, Tg i HDL-C bile su u granicama prihvatljivih vrednosti (Tabela 1).

Tabela 1. Lipidni status pregledane dece

Table 1. Lipid status of examined children

	Br pregled	X	SD	min	max
TC	1759	4.09	0.78	1.92	8.74
HDL-C	1627	1.35	0.29	0.36	2.34
LDL-C	1624	2.31	0.67	0.64	6.90
Tg	1753	0.95	4.68	0.23	5.57

Ukupni holesterol je u pozitivnoj korelaciji sa HDL-C, LDL-C i Tg. Postoji vrlo jaka povezanost između TC i LDL-C ($r=0.911$), laka povezanost između TC i HDL-C ($r=0.394$) i između TC i Tg ($r=0.243$).

Procenat dece sa vrednostima TC koji su veliki rizik za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu bio je 8.01%, sa vrednostima LDL-C 6.28%, sa sniženim vrednostima HDL-C 12.91% (Tabela 2).

Tabela 2. Procenat dece sa vrednostima lipida i lipoproteina koji su veliki rizik za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu

Table 2. The percentage of children with lipid and lipoprotein values presenting high risk for coronary disease in adulthood

	Br pregledanih	Broj	procenat (%)
TC \geq 5.17	1759	141	8.01
LDL-C \geq 3.36	1624	102	6.28
Tg	1752	224	12.78
Tg \geq 1.14/0-9god	493	82	16.63
Tg \geq 1.49/10-19god	1259	142	11.78
Tg \geq 1.7	1752	112	6.39
HDL-C $<$ 1.03	1626	210	12.91

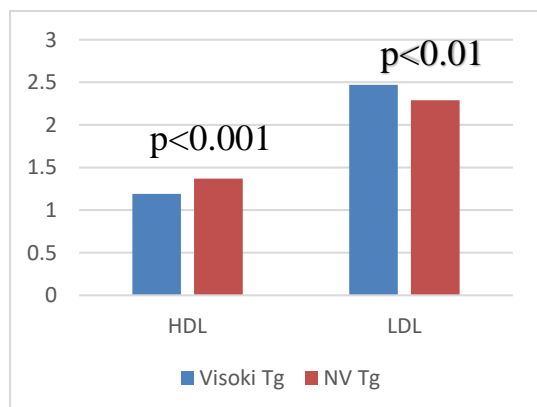
Procenat dece sa visokim vrednostima triglicerida zavisi od kriterijuma koji se koristi. Koristeći kriterijume From Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, Summary Report, Pediatrics 128:S213-S256, 2011 bilo je 12.78% dece sa visokim vrednostima triglicerida. Procenat je bio veći u dece uzrasta 5-9 godina (16.63%) nego u uzrastu 10-19 god (11.78%). Koristeći kriterijume Evropskog udruženja za aterosklerozu (Tg \geq 1.7mmol/l) taj procenat je bio (6.39%) (Tabela 2).

Medju decom sa visokim vrednostima Tg bio je dečak uzrasta 15.5 god. kod koga je pri prvom pregledu vrednost triglicerida bila 16.52mmol/l. Primenom higijensko dijetetskih mera i određene terapije vrednosti su se kretale u opsegu 10.66 mmol/l, 8.16mmol/l, 5.57mmol/l, 3.63mmol/l, da bi pri zadnjem merenju iznosila 5.58mmol/l.

Srednje vrednosti HDL-C bile su signifikantno niže ($p<0,001$), a vrednosti LDL-C signifikantno više ($p<0,01$) u dece sa visokim nivoima triglicerida u odnosu na decu sa prihvatljivim nivoima Tg (Grafikon 1).

Grafikon 1. Vrednosti HDL i LDL-C u dece sa poželjnim i visokim vrednostima Tg

Graph 1. Middle values of HDL and LDL-C in children with acceptable and high triglyceride levels



U dece sa visokim nivoima triglicerida veći je procenat dece sa visokim vrednostima LDL-C (13.46%) i sniženim vrednostima HDL-C (28.23%), koje su veliki rizik za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu, nego u dece sa prihvatljivim nivoima triglicerida (5.22%, 10.66%) (Tabela 3).

Tabela 3: Procenat dece sa visokim vrednostima LDL-C i u sniženim vrednostima HDL-C u dece sa visokim i prihvatljivim nivoima Tg

Table 3: The percentage of children with high LDL-C levels and lowered HDL-C levels in children with high and acceptable triglycerides levels

	Visoki nivoi Tg			Prihvatljivi nivoi Tg		
	Br	pr	%	Br	pr	%
LDL>=3.36 mmol/l	208	28	13.46	1416	74	5.22
HDL<1.0 3mmol/l	209	59	28.23	1416	151	10.66

U odnosu na porodičnu anamezu bilo je 3.13% dece uzrasta 5 do 19 godina čiji su roditelji doživeli infarkt miokarda (ocevi pre pre 55 godine života, majke pre 60 godine) (Tabela 4).

Tabela 4. Broj pregledane dece sa uradjenim lipidnim statusom u odnosu na porodičnu anamezu

Table 4. The number of examined children with lipid status according to family history

	Br	Procenat(%)
Infarkt otac, majka (RG1)	55	3.13
Infarkt deda,baba (RG2)	379	21.55
Pored roditelja infarkt imali i dede i babe (RG 4)	17	0.97
Faktori rizika bez infarkta il škoga (RG3)	471	26.78
Porodična anameza bez faktora rizika (KG)	871	49.52

Četrnaest roditelja je preminulo zbog posledica infarkta. U 17-oro dece (0.97%) pored roditelja infarkt su imali dede i/ili baba sa očeve ili sa majčine strane. U 379-oro (21.55%) dece infarkt su doživeli dede i/ ili babe sa očeve ili majčine strane (RG2).

Kod dece RG1, RG2, RG3 srednje vrednosti TC, LDL-C. Tg i HDL-C bile su u granicama prihvatljivih vrednosti. Srednje vrednosti TC i LDL-C bile su najveće u dece RG3, Tg u dece RG1 (Tabela 5).

Tabela 5. Srednje vrednosti TC, HDL, LDL i Tg dece u odnosu na porodičnu anamezu

Table 5. Middle values of TC, HDL, LDL and Tg children in relation to family history

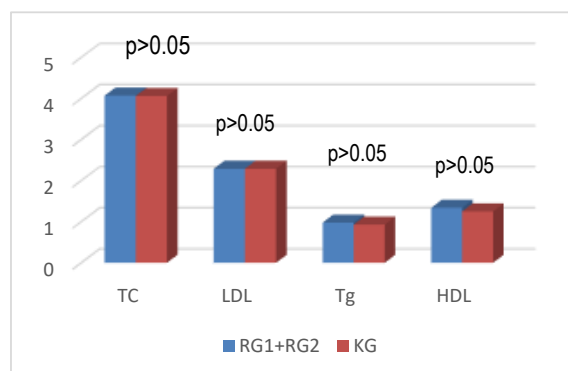
mmol/l	RG1(n=55)			RG2 (n=379)		
	Br	X	SD	Br	X	SD
TC	55	3.97	0.71	379	4.08	0.8
LDL	50	2.25	0.67	357	2.29	0.68
Tg	55	1.08	0.59	379	0.96	0.46
HDL	50	1.25	0.28	357	1.35	0.29

mmol/l	RG3 (n=471)			KG (n=871)		
	Br	X	SD	Br	X	SD
TC	471	4.14	0.85	870	4.06	0.74
LDL	428	2.37	0.74	806	2.29	0.63
Tg	470	0.96	0.45	865	0.93	0.49
HDL	429	1.34	0.3	808	1.35	0.29

U dece RG1+RG2 gde su infarkt doživeli roditelji I dede i/ili babe, vrednosti TC i Tg bile su veće, a HDL-C niže nego u dece kontrolne grupe ali bez značajne statističke razlike (p>0.05). (Grafikon 2).

Grafikon 2. Koncentracije lipida i lipoproteina u plazmi dece RG1RG2 i KG i statistički značajne razlike

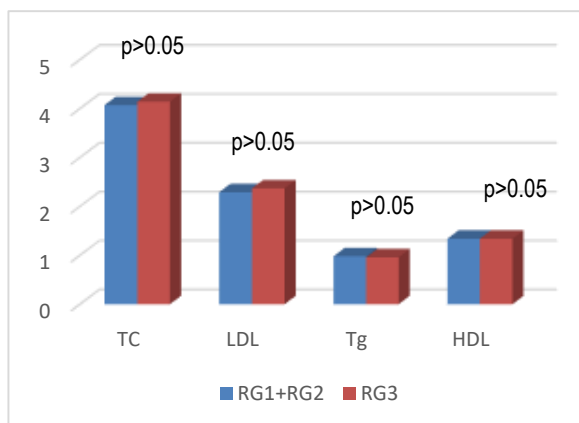
Graph 2. Concentrations of plasma lipid, lipoprotein in children of RG1, RG2 and CG and statistically significant difference



Medju vrednostima lipida i lipoproteina u dece RG1+RG2 i dece RG3 nije postojala statistički značajna razlika (Grafikon 3).

Grafikon 3: Koncentracije lipida i lipoproteina u plazmi dece RG1+RG2 i RG3 i statistički značajne razlike

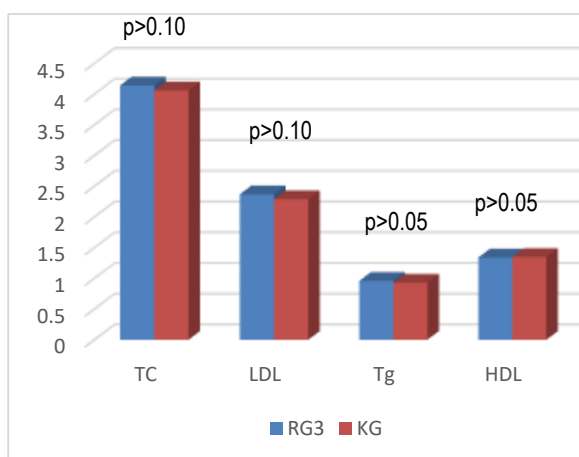
Graph 3. : Concentrations of plasma lipid and lipoprotein in children of RG1+RG2 and RG3 and statistically significant difference



U dece RG3 vrednosti TC i LDL-C bile su signifikantno veće nego u u dece kontrolne grupe ($p < 0.10$). Vrednosti triglicerida bile su veće, a vrednosti HDL-C niže nego u dece KG ali bez značajne statističke razlike ($p > 0.05$) (Grafikon 4).

Grafikon 4. Koncentracije lipida i lipoproteina u plazmi dece RG3 i KG i statistički značajne razlike

Graph 4. Concentrations of plasma lipid and lipoprotein in children of RG3 and CG and statistically significant difference



Procenat dece sa vrednostima TC i Tg koji su veliki rizik za razvoj koronarne bolesti u odraslom dobu bio je najveći u dece RG1+RG2, sa vrednostima LDL-C i HDL-C u dece RG3. (Tabela 6).

Tabela 6. Procenat dece RG1+ RG2, RG3 i KG sa vrednostima lipida i lipoproteina koji imaju veliki rizik za razvoj koronarne bolesti u odraslom dobu

Table 6. The percentage of children with lipid and lipoprotein values in children of RG1 + RG2, RG3 and CG which are high risk for the development of coronary disease in adulthood

	RG1+RG2(n=417)			RG3 (n=471)			CG(n=871)		
	Br pr	Br	%	Br po	B	%	Br pr	Br	%
TC \geq 5.17	417	34	8.15	471	46	3.77	870	61	7.01
LDL \geq 3.36	390	24	6.16	428	36	8.41	806	42	5.21
Tg	417	43	10.31	469	47	10.02	865	85	9.82
HDL $<$ 1.03	390	46	11.79	428	69	16.12	806	103	12.78

Bilo je 0.74% dece sa familijarnom hiperholesterolemijom. Dijagnoza je postavljena na osnovu fenotipskih kriterijuma. Nisu razmatrana deca RG3 sa vrednostima LDL-C \geq 4mmol/l jer nismo znali vrednosti ukupnog holesterola u roditelja i u deda i baba te dece. Bilo je 0.37% dece sa vrednostima LDL-C \geq 5mmol/l.

Tabela 7. Fenotipska dijagnoza familijarne hiperholesterolemije

Table 7. Phenotype diagnosis of familial hypercholesterolaemia

	Br pregledanih	Br	%
LDL \geq 5mmol/l	1624	6	0.37
LD \geq 4mmol/l do 5mmol/l+poz por anamneza (RG1+RG2)	417	6	1.44
LDL \geq 3.5mmol/l+genetski defekt roditelja	1624	/	
UKUPNO	1624	12	0.74

Za postavljanje dijagnoze familijarne hiperholesterolemije na osnovu fenotipske karakteristike LDL \geq 3.5mmol/l ako roditelj ima genetski defekt, nismo imali ni jedno dete. Ni u jednog roditelja sa hiperholesterolemijom dijagnoza nije postavljena na osnovu genetskog ispitivanja

Ateroskleroza i njene posledice ne mogu se rešavati samo na nivou posledica kod starijih, već na nivou prvih znakova u detinjstvu. Rane subkliničke lezije ateroskleroze u odraslih mogu da budu predskazane iz faktora rizika u detinjstvu, udružene sa nivoima lipida u serumu i sa frakcijama lipoprotein holesterola u dece i adolescenata. Mnoge studije su pokazale da je holesterol jedna od ključnih komponenti aterosklerotičnog plaka, i zato se hiperlipidemija razmatra kao osnovni faktor rizika ateroskleroze. Visok holesterol u serumu je aterogen i igra ulogu u razvoju prevremene koronarne bolesti srca u odraslih.

U našem istraživanju procenat dece sa vrednostima TC koji su veliki faktor rizika za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu (\geq 5.17mmol/l) bio je 8.01%. Samo merenje holesterola u krvi ne otkriva većinu ljudi sa rizikom za bolest srca. Vrednost ukupnog holesterola ne može da da podatke, ako se ne zna udeo frakcija LDL i HDL holesterola,

jer je jedan deo vezan za lipoproteine velike gustine (HDL) koji imaju antiaterogenu ulogu. Za adekvatnu analizu rizika treba da se mere i LDL-C i HDL-C. U radu smo pokazali da je ukupni holesterol u pozitivnoj korelaciji sa HDL-C, LDL-C i Tg. Postoji vrlo jaka povezanost između TC i LDL-C ($r=0,911$), laka povezanost između TC i HDL-C ($r=0,394$) i između TC i Tg ($r=0,243$).

LDL-C je nezavistan faktor rizika za prevremenu koronarnu bolest srca (CHD), jak predskazatelj obima karotidne ateroskleroze. Prepoznaje se kao ključni rizik za kardiovaskularne bolesti (CVD) i ključni cilj za lečenje i prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Smanjivanjem vrednosti LDL-C smanjuje se i kardiovaskularni rizik (7). U našem radu procenat dece sa vrednostima LDL-C koji su veliki rizik za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu bio je 6.28%

Mnoge epidemiološke studije su pokazale da su niski nivoi HDL-C signifikantni faktor rizika za CHD i nezavistan od LDL-C i drugih faktora rizika. Uzročna uloga HDL-C u zaštiti od kardiovaskularnih bolesti dovedena je u pitanje u nekoliko studija koje su koristile Mendelovu randomizaciju (8). Istraživanjem našli smo da je 12.91% dece uzrasta 5 do 19 godina imalo snižene vrednosti HDL-C.

Prospektivne i case-control studije su identifikovale povećane koncentracije Tg u plazmi kao nezavistan faktor rizika za kardiovaskularnu bolest (CVD). Skoriji genetski podaci potvrđuju tvrdnju da su povećani nivoi Tg direktan uzrok CV bolesti (9,10) Blage do umerene hipertrigliceridemije često se posmatraju kao čist marker CVD rizika, dok ozbiljne, jake, hipertrigliceridemije ostaju dobro poznati faktor rizika za akutni pankreatitis. U našem istraživanju bilo je 12.78% dece sa visokim vrednostima triglicerida. Veći je procenat u dece uzrasta 0-9 godina (16.63%) nego u uzrastu 10-19 godina (11.78%). Među decom sa visokim vrednostima Tg bio je dečak uzrasta 15.5 god. kod koga je pri prvom pregledu vrednost triglicerida bila 16.52 mmol/l.

Po podacima iz literature povećani nivoi triglicerida su udruženi sa niskim nivoima HDL holesterola i visokim nivoima LDL-C. To smo pokazali i u našem radu. Srednje vrednosti HDL-C bile su signifikantno niže ($p<0,001$), a vrednosti LDL-C signifikantno više ($p<0,01$) u dece sa visokim nivoima triglicerida u odnosu na decu sa prihvatljivim nivoima Tg. U dece sa visokim nivoima triglicerida veći je procenat dece sa visokim vrednostima LDL-C (13.46%) i sniženim vrednostima HDL-C (28.2%), koje su veliki rizik za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu, u odnosu na decu sa prihvatljivim nivoima triglicerida (5.22%, 10.66%). Praćenje takve dece je veoma značajno jer su povećani trigliceridi i smanjeni nivoi HDL-C udruženi sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Deca i adolescenti sa povećanim nivoima holesterola naročito sa povećanim nivoima LDL-C često dolaze iz porodica gde postoji visoka incidenca koronarne bolesti srca u odraslih rođjaka. Takva deca su na povećanom riziku da imaju visoke nivoe holesterola u odraslom dobu i povećani rizik od koronarne bolesti srca. U oko jedne trećine dece čiji roditelji su preživeli infarkt miokarda pre 50-te godine pronađena je primarna dislipoproteinemija. U našem

istraživanju u dece RG1+RG2 gde su infarkt doživeli roditelji i dede i/lili babe, vrednosti TC, LDL holesterola i Tg su veće nego u dece kontrolne grupe ali bez značajne statističke razlike ($p>0.05$). Vrednosti HDL su niže, ali bez statistički značajne razlike ($p>0.05$). U njih je i procenat dece sa vrednostima TC i Tg koji su visoki rizik za razvoj koronarne bolesti u odaslom dobu (8.15%; 10.31%) veći nego u dece KG (7.01%; 9.82%) u čijim porodicama nije bilo ni infarkta ni faktora rizika značajnih za razvoj ateroskleroze.

Srednje vrednosti HDL-C bile su najniže u dece iz porodica gde je jedan od roditelja doživeo infarkt miokarda (1.25mmol/l). Procenat dece sa niskim vrednostima HDL holesterola je najveći u dece iz porodica RG3 gde su članovi porodice imali faktore rizika koji su odgovorni za pojavu ateroskleroze (16.12%). Vrednosti Tg bile su više u dece RG1+RG2 nego u dece kontrolne grupe, (0.99mmol/l; 0.93mmol/l), ali bez značajne statističke razlike. Procenat dece sa visokim vrednostima Tg je bio najveći u dece čiji su roditelji ili dede i babe doživeli infarkt (10.31%).

Praćenje vrednosti LDL-C je značajno u otkrivanju dece sa FH koja je čest genetski uzrok prevremene koronarne bolesti srca (CHD). FH počinje još u fetalnom dobu i stalna izloženost arterijskog zida povećanom novou LDL-C, ubrzava odlaganje holesterola i vaskularnu inflamaciju, razvijajući aterosklerozu, naročito u koronarnim arterijama i aorti, i prevremenu koronarnu bolest. Izloženost čak umerenoj hiperholesterolemiji povećava dugotrajni rizik od CHD (11). Deca sa nelečenom heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (HeFH) imaju značajnije povećan rizik od prevremene CHD posle dvadesete godine života. Nedavna istraživanja celokupne populacije sugerišu da je učestalost HeFH zasnovana na Dutch Lipid Clinic Network kriterijumu procenjena na 1/200, ili 1 na 244 ako je molekularno definisana (12). Većina pacijenata sa HeFH ostaje neotkrivena, i dijagnoza se postavi tek kada se dogodi akutni događaj (13, 14). U našem istraživanju bilo je 0.74% dece sa familijarnom hiperholesterolemijom, 0.37% sa vrednostima LDL-C \geq 5mmol/l.

Zaključak

U ukupnom broju pregledane dece postoji znatan procenat dece sa vrednostima TC (8.01%), LDL-C (6.28%), HDL-C (12.91%) i Tg (12.78%) koje su visoki faktor rizika za koronarno oboljenje u odraslom životnom dobu.

Vrednosti lipida i lipoproteina su veće u dece sa pozitivnom porodičnom anamnezom, čiji su roditelji, i dede i babe doživeli infarkt, a postoje faktori rizika koji su značajni za nastanak ateroskleroze, u odnosu na vrednosti kod dece iz porodica gde ne postoje faktori rizika. Tako da je jedan od važnih zadataka pedijataru da započnu otkrivanje faktora rizika u dece koji su značajni za nastanak ateroskleroze, otkrivanje povećanih vrednosti lipida i lipoproteina, da identifikuju decu sa naslednim opterećenjem za preranu pojavu faktora rizika i ishemične bolesti srca.

Ove zadatke možemo postići u svakodnevnom radu, tokom sistematskih pregleda, kliničkih pregleda i brižljivo uzetom

anamnezom za sve članove porodice. Suzbijanjem, lečenjem, hiper-lipidemije u detinjstvu postižemo da se smanji broj obolelih u odraslom dobu.

Literatura

1. Catapano A, Graham Ian, Backer Guy De, Wiklund Olov, ChapmanM John, Drexel Heinz et al: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. published August 27, 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw272. PMID: 27594540, DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe -epidemiological update. Eur Heart J 2015; 36(40):2696–705. PubMed. DOI 10.1093/eurheartj/ehv428. Epub 2015 Aug 25. PMID 26306399
3. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-502. PMID: 4337382
4. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, Summary Report. Pediatrics 2011; 128:S213-S256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084329 PMCID: PMC4536582 DOI: 10.1542/peds.2009-2107C
5. Park M.K: Fifth Edition, Park'S The pediatric cardiology Handbook.2016 Elsevier, 375
6. Wiegman A, Gidding SS,Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015;36:2425–2437. PubMed. Indexed for MEDLINE PMID:26009596; DOI:10.1093/eurheartj/ehv157
7. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B et al: Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397–1405. PMID: 25579834 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
8. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP et al: Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015;36:539–550. PMID: 24474739, PMCID: PMC4344957 DOI: 10.1093/eurheartj/ehv571
9. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG,Tybjærge-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. Eur Heart J 2013;34:1826–1833. Indexed for MEDLINE PMID: 23248205; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs431
10. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao Chi, Peloso GM et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. Nat Genet 2013;45(11):1345–1352. PubMed. Indexed for MEDLINE PMID:24097064; DOI:10.1038/ng.2795
11. Navar Boggan AM, Peterson ED, D Agostino RB, Nelly B, Sniderman AD, Pencina MJ: Hypercholesterolemia in early adulthood increase long-term risk of coronary heart disease. Circulation 2015; 131:451-458 PMID: 25623155 PMCID: PMC4370230 , DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012477
12. Sjouke B, Kusters DM,Kindt I, Besseling J, Defesche IC, Sijbrands EJJ et al . Homozygous autosomal hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. Eur Heart J 2015 Mar 1;36(9):560-5. doi:10.1093/eurheart/ehv058. Epub 2014 Feb 28
13. De Backer G,Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein IIP, Kotseva K et al:Prevalence andmanagement of familial hypercholesterolemia in coronary patients: ananalysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. Atherosclerosis 2015; 241:169-175. PMID: 25997074 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.809
14. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Raber L, Stefanini G, Klingenberg R et al: Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2015; 36:2438-2445. PMID: 26142466 DOI: 10.1093/eurheartj/ehv289

Primljeno/Received: 14.03.2021.

Prihvaćeno/Accepted: 16.04.2021.

Correspondance to:

Dr sci med Gordana Grujić Ilić
18 000 Niš, Svetozara Markovića br 5/5
tel 062 202 419
e-mail: gipni@sbb.rs
