

Az Észak-Alföldi régió familiáris hypercholesterinaemiás betegeinek jellemzői – a familiáris hypercholesterinaemia regiszter jelentősége

SZÓKE CSENGE, ZSÍROS NOÉMI, LŐRINCZ HAJNALKA, PARAGH GYÖRGY, HARANGI MARIANN

CLINICAL FEATURES OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS IN HUNGARY'S NORTHERN GREAT PLAIN REGION – SIGNIFICANCE OF THE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA REGISTRY

BEVEZETÉS – A familiáris hypercholesterinaemia (FH) örökletes anyagcsere-betegség, mely jelentősen emelkedett össz- és LDL-C-szinttel jár, és korai szív- és érrendszeri szövődmények okozója. Felismerése, a járulékos kockázati tényezők azonosítása, és a korai, hatékony lipidcsökkentő kezelés alkalmazása kiemelten fontos feladat. Ezért tűztük ki célul az FH-regiszter regionális adatainak feldolgozását.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – 192 FH-betegnél az anamnestikus adatok, a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi paraméterek eredményei mellett az alkalmazott kezelés hatására elért lipidértékek összesítését végeztük el. Az FH diagnózisának felállításához a Dutch Lipid Clinic Network kritériumrendszert alkalmaztuk.

EREDMÉNYEK – A 140 nő és 52 férfi életkora $49,4 \pm 15,7$ év, a BMI $25,8 \pm 4,5$ kg/m² volt. Anamnéziséjükben 38,5%-ban szerepelt hypertonia, 2,1%-ban diabetes mellitus, 12%-ban dohányzás. A diagnózis felállításakor az összkoleszterinszint $8,92 \pm 2,71$ mmol/l, az LDL-C-szint $6,04 \pm 1,9$ mmol/l volt. A genetikai vizsgálat 53 esetben (27,6%) támasztotta alá az FH diagnózisát. 110 beteg (57,3%) részesül statin-, 80 (41,7%) ezetimib-, 26 (13,5%) pedig PCSK9-gátló-kezelésben. Negyvenöt beteg (23,4%) igazoltan statinintoleráns volt. A kezelés mellett elért összkoleszterinszint $5,86 \pm 2,15$ mmol/l (–34,3%), az LDL-C $3,42 \pm 1,69$ (–43,4%) mmol/l.

KÖVETKEZTETÉSEK – A regiszterben szereplő FH-betegek száma jelentősen alacsonyabb, amint az várható volt a prevalencia-adatok alapján. Részben a statinintoleran-

INTRODUCTION – Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited metabolic disorder associated with elevated total cholesterol and LDL-C levels and early cardiovascular complications. Recognizing and identification of additional risk factors, and the early, efficient lipid-lowering treatment is of pre-eminent importance. Thus, we aimed to evaluate specific regional data of the FH registry in Hungary.

PATIENTS AND METHODS – We collected anamnestic data, results of physical examinations, laboratory parameters and achieved lipid values after the lipid lowering treatment of 192 FH patients. While diagnosing FH, we applied the Dutch Lipid Clinic Network criteria.

RESULTS – We enrolled 140 females and 52 males with average mean age 49.4 ± 15.7 ys and mean BMI 25.8 ± 4.5 kg/m². They had in 38.5% hypertension, 2.1% type-2 diabetes and 12% smoked tobacco. At diagnosing, the initial total cholesterol was 8.92 ± 2.71 mmol/L and the LDL-C was 6.04 ± 1.9 mmol/L. Genetic tests supported the diagnosis of FH in 53 cases (27.6%). 110 patients (57.3%) were treated with statin, 80 (41.7%) with ezetimibe, and 26 (13.5%) with PCSK9 inhibitors. 45 patients (23.4%) had definitive statin intolerance. Achieved total cholesterol after lipid lowering treatment was 5.86 ± 2.15 mmol/L (–34.3%), while LDL-C was 3.42 ± 1.69 (–43.4%) mmol/L.

CONCLUSIONS – Number of registered FH patients was markedly lower than estimated by the prevalence data. Due to the high frequency of statin intolerance and

dr. SZÓKE Csenge, dr. LŐRINCZ Hajnalka, dr. PARAGH György,
dr. HARANGI Mariann (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék/University of Debrecen Faculty of Medicine,
Department of Internal Medicine, Division of Metabolism; H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.
E-mail: harangi@belklinika.com

dr. ZSÍROS Noémi: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológiai
Tanszék/University of Debrecen Faculty of Medicine, Division of Endocrinology

Érkezett: 2024. március 22. Elfogadva: 2024. április 14.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0269>

cia gyakori előfordulása, részben a finanszírozási korlátok miatt a hatékony lipidcsökkentő kezelés gyakran elmarad, így az LDL-C-célérték elérése sem valósul meg.

familiális hypercholesterinaemia, regiszter, cardiovascularis betegségek, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin, lipidcsökkentő kezelés

partly by omitted administration of effective lipid lowering medication for cost curbing reasons the lipid level goals did not succeed.

familial hypercholesterolemia, registry, cardiovascular diseases, low-density lipoprotein cholesterol, lipid lowering treatment

A familiális hypercholesterinaemia (FH) a leggyakoribb monogénis öröklődésmenetet mutató anyagcsere-betegség, a heterozigóta forma (HeFH) előfordulási gyakoriságát 1:350 körülnek tartják az európai populációban (1, 2). Egy korábban az Észak-Alföldi régióban adatbányászati módszerekkel elvégzett vizsgálattal a prevalencia 1:340-nek adódott (3). A ritkább és súlyosabb homozigóta forma (HoFH) előfordulási gyakorisága az irodalmi adatok alapján 1:300 000–1:1 000 000 (4). A kórkép hátterében a low-density lipoprotein (LDL) metabolizmus zavara áll, melyet az LDL-receptor-útvonal kóros működése jellemez. Az esetek többségében az LDL-receptor, kisebb hányadban az apolipoprotein B100 (ApoB100) funkcióvesztő, ritkán a proprotein konvertáz subtilisin/kexin 9 típus (PCSK9) fehérje génjének funkciónyerő mutációja igazolható, de számos esetben a jellegzetes klinikai megjelenés ellenére a genetikai eltérés nem azonosítható (5). A foszfolipidek és a koleszterin felhalmozódhat a corneában fehér gyűrű alakjában, ezt a patológiás elváltozást arcus corneae-nek nevezik. Mindkét oldali szemhéj szövetében felhalmozódva sárga színű lágy plakk formájában is jelentkezhet, melyet xanthelasmának hívnak. Az inak, ízületek közelében, különösen a patella környékén, a kezek kisebb ízületeinek, az Achilles-ín, illetve a könyökízület régiójában felhalmozódva xanthomákat alkothatnak (6). A cardiovascularis megbetegedések kockázata jelentősen emelkedett, az átlagos populációhoz képest csaknem hússzoros (7, 8).

A legtöbb európai országhoz hasonlóan hazánkban is a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) kritériumrendszert alkalmazzák a diagnózis felállításához, mely 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 (9).

A kórképhez társuló jelentősen emelkedett szív- és érrendszeri kockázatot tovább emelhetik

RÖVIDÍTÉSEK

ApoA1: apolipoprotein A1

ApoB: apolipoprotein B

DLCN: kritériumrendszer az FH diagnózisának felállításához (Dutch Lipid Clinic Network)

FH: familiális hypercholesterinaemia

HDL-C: high-density lipoprotein koleszterin

HeFH: a familiális hypercholesterinaemia heterozigóta formája

HoFH: a familiális hypercholesterinaemia homozigóta formája

hsCRP: nagy érzékenységű C-reaktív protein (high-sensitivity C-reaktív protein)

ISZB: ischaemiás szívbetegség

LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein (low-density lipoprotein)

LDL-C: low-density lipoprotein koleszterin

Lp(a): lipoprotein (a)

PCSK9: proprotein konvertáz subtilisin/kexin 9 típusú fehérje

egyéb klasszikus és nem klasszikus cardiovascularis kockázati tényezők, így ezek felismerése és megfelelő kezelése alapvető fontosságú (10). Korábban, egy kisebb HeFH-populáción végzett vizsgálat során az egyéb kockázati tényezők, különösen a magas vérnyomás és a dohányzás előfordulását gyakorinak találtuk a magyar FH-betegek körében (11).

Az FH világszerte aluldiagnosztizált kórkép, a legtöbb országban 1% alatti az azonosított betegek aránya a becsült betegszámhoz képest (12), és az átlagos életkor a diagnózis felállításakor 44,4 év (13). Ráadásul a betegek jelentős hányada nem részesül gyógyszeres kezelésben, vagy annak hatékonysága nem megfelelő, így az FH-populáció átlagos LDL-C-szintje a célérték

háromszorosát is meghaladja (13). 2016-ban a Magyar Atherosclerosis Társaság irányításával a diagnosztika hatékonyságának növelése és a terápia eredményességének követése céljából egy online regiszter jött létre, melyet a részt vevő lipidcentrumok töltenek fel adatokkal (14). Az adatok anonim módon szerepelnek a regiszterben, és a regiszter lehetőséget nyújt a kontrollvizsgálatok adatainak rögzítésére is, így a terápia hatékonysága is követhető. Az oldalon emellett laikusok és szakemberek számára számos hasznos információ található az FH szűrését, diagnosztikáját és kezelését illetően.

Célul tűztük ki az FH-regiszterben szereplő, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinikájának Lipidológiai szakrendelésén kezelt betegek áttekintését, kiemelve a betegek családi anamnézisének, társbetegségeit és egyéb cardiovascularis kockázati tényezőit, a kiindulási lipidparamétereit, az alkalmazott lipidcsökkentő kezelést és annak hatékonyságát.

Betegek és módszerek

Betegek

Százkilencvenhét heterozigóta FH-s beteg adatait elemeztük, akik a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinika Lipid Szakrendelésén jelentek meg, és az FH diagnózisának felállításához a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) kritériumrendszer szerint 8 pont felett biztos, 6–8 pont között valószínű, 3–5 pont között lehetséges, míg <3 pont esetén nem valószínű az FH diagnózis.

A dokumentációban rögzítettük a dohányzás, a magas vérnyomás és a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulását, valamint rögzítettük a családi és egyéni anamnézisben szereplő korai (férfiak esetén 55, nők esetén 60 év alatti) cardiovascularis események előfordulását, valamint az alkalmazott gyógyszeres kezelést. A követés során az adatbázisban szereplő kontroll laboratóriumi vizsgálati eredményeket dolgoztuk fel, a regiszterbe történő felvétel és a kontrollvizsgálat között eltelt idő mediánja 8,26 (5,6–13,9) hónap volt.

A betegek adatainak regiszterben történő rögzítése a Tudományos és Kutatásügyi Bizottság (TUKÉB) engedélyével történt (24349/2016/EKU). A regionális adatok feldolgozását a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásügyi Bizottsága (RKEB/IKEB) jóváhagyásával végeztük el (DE RKEB.IKEB No. 6674 – 2023).

Laboratóriumi vizsgálatok

A betegektől 12 órás éhezést követően 10 ml vénás vért vettünk. A szérummintákat 10 perces 3500 g-n történő centrifugálással választottuk el 4 °C-on. A frissen levett mintákból a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel határozták meg a húgysav- és hsCRP-szintet, valamint szénhidrát- és lipidanyagcserére jellemző paramétereket Cobas 600 típusú analizátorral (Roche Ltd, Basel, Svájc). A szérumszékesszterin- 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. Az apolipoprotein A1- (ApoA1-), az apolipoprotein B- (ApoB-) és a lipoprotein (a)- [Lp(a)-] meghatározás immun-turbidimetriás módszerrel történt [Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2, Tina-quant Apolipoprotein B ver.2 és Tina-quant Lipoprotein(a) ver.2]. A vizsgálatok elvégzése a gyártó által megadott útmutató szerint történt. A laboratóriumi eredmények az UDMed adatbázisából származnak.

Genetikai vizsgálatok

Az LDL-R, PCSK9, ApoB100 gén kódoló régióinak vizsgálata, valamint az exon/intron határok feltérképezése Sanger-szekvenálás, valamint új generációs, úgynevezett bidirekcionális DNS-szekvenálás (piroszekvenálás) alkalmazásával a Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézetben történt. A bidirekcionális DNS-analízis folyamán 40-szeres volt a minimumlefedettség (coverage). A talált eltéréseket Sanger-szekvenálással is megerősítették.

Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzést a Statistica 13.5.0.17 szoftver segítségével végeztük (TIBCO Software Inc., Tulsa, OK, USA). Az eloszlás normalitását a Kolmogorov-Smirnov-tesztel vizsgáltuk. A csoportok közötti összehasonlítást a normáloszlású változók esetén Student-féle párosítatlan t-próbával, nem normáloszlású változók esetén Mann-Whitney U-próbával végeztük. Az adatokat az átlag $\pm$ SD vagy medián (felső-alsó kvartilis) formájában jelenítettük meg. Pearson-korrelációt használtunk a kiválasztott változók közötti kapcsolat vizsgálatára. A $p \leq 0,05$ értéket tekintettük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

1. táblázat. A betegek antropometriai és anamnesztikus adatai. Az értékek betegszám, illetve átlag $\pm$ szórás formájában vannak feltüntetve, a zárójelben pedig a százalékos előfordulási gyakoriság szerepel

	Betegek	Férfi	Nő
Betegszám (n,%)	192 (100%)	52 (27,1%)	140 (72,9%)
Élekor (év)	49,4 $\pm$ 15,7	45,4 $\pm$ 15,6	50,8 $\pm$ 15,5
Testtömegindex (kg/m ²)	25,8 $\pm$ 4,74	27,3 $\pm$ 4,23	24,7 $\pm$ 4,31
Dohányzás (n, %)	23 (12%)	8 (15,4%)	15 (10,7%)
Diabetes mellitus (n, %)	4 (2,1%)	0 (0%)	4 (2,9%)
Magas vérnyomás (n, %)	74 (38,5%)	21 (40,4%)	53 (37,9%)
Pozitív családi anamnézis korai cardiovascularis eseményre (n, %)	33 (17,2%)	10 (19,2%)	23 (16,4%)
Pozitív családi anamnézis ismeretlen idejű vagy késői cardiovascularis eseményre (n, %)	63 (32,8%)	18 (34,6%)	45 (32,1%)

Eredmények

A regiszterben szereplő 140 nő (72,9%) és 52 férfi (27,1%) átlagos életkora 49,4 $\pm$ 15,7 év, a BMI 25,8 $\pm$ 4,5 kg/m² volt a bevonáskor (1. táblázat).

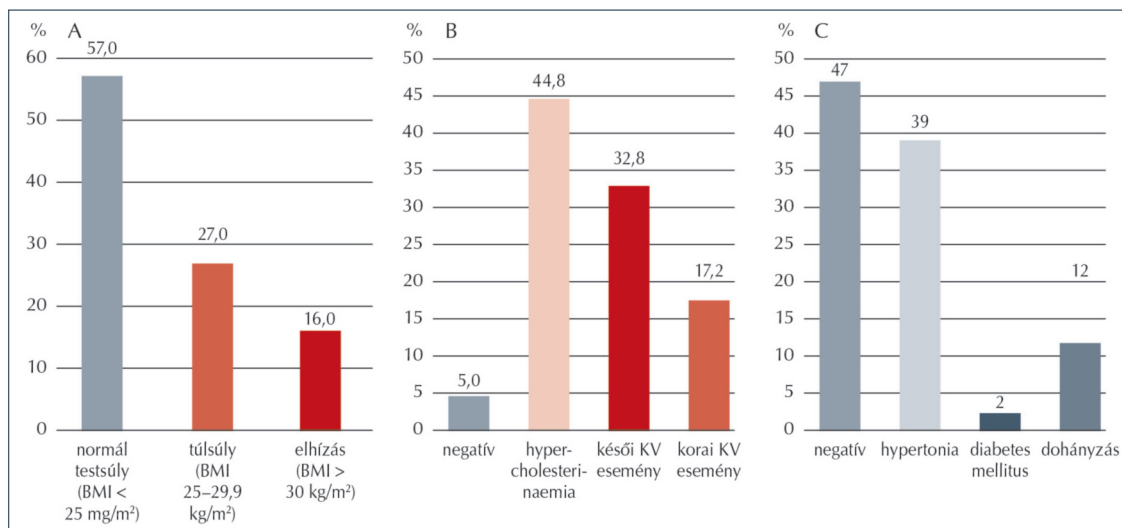
A betegek 57%-a normál testsúlyú volt (BMI < 25 kg/m²), 27%-uk túlsúlyos (BMI 25–29,9 kg/m²), míg 16%-uk elhízott (BMI > 30 kg/m²) (1. ábra A). A családi anamnézisben 33 esetben szerepelt korai cardiovascularis esemény (17,2%), 86 esetben hypercholesterinaemia (44,8%) és 63 esetben késői vagy ismeretlen idejű cardiovascularis esemény (32,8%) (1. ábra B). A betegek anamnézisében 74 esetben szerepelt hypertonia (38,5%), négy esetben diabetes mellitus (2,1%), 23 esetben dohányzás (12%) (1. ábra C).

A betegek anamnézisében 15 esetben (7,8%) akut myocardialis infarktus vagy akut coronaria

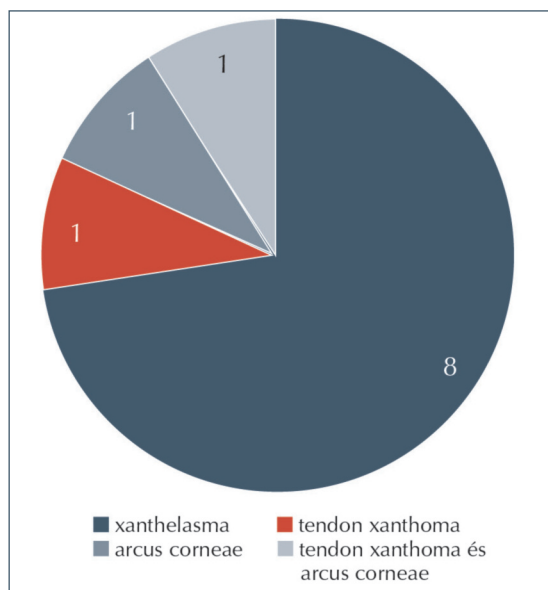
szindróma miatti kezelés, 39 esetben (20,3%) ischaemiás szívbetegség miatti gondozás, négy esetben (2,1%) stroke, 10 esetben (5,2%) átmeneti agyi keringési zavar, hat esetben (3,1%) alsó végtagi artériás érszűkület, 34 esetben (17,7%) pedig arteria carotis szűkület szerepelt.

A külső manifesztációk tekintetében 2-2 betegnél tendon xanthoma, illetve arcus corneae (1-1%), nyolc betegnél xanthelasma (4,2%) került leírásra (2. ábra).

A diagnózis felállításakor az összkoleszterin-szint 8,92 $\pm$ 2,71 mmol/l, az LDL-C-szint 6,04 $\pm$ 1,9 mmol/l, az ApoB100-szint 1,7 $\pm$ 0,6 g/l volt, azaz jelentős mértékben a normáltartomány feletti, míg a Lp(a) 304 (74–846) mg/l, azaz jelzetten a normáltartomány feletti volt. Normáltartományban volt a triglicerid, a HDL-C, az ApoA1, a húgysav és a hsCRP szintje (2. táblázat).



1. ábra. A betegek százalékos megoszlása a testtömegindex (A), a családi anamnézis pozitívítása (B) és az anamnesztikus adatok (C) alapján



2. ábra. A külső manifestációk előfordulási gyakorisága (n, betegszám)

A betegek 43%-ában (60 fő esetén) végeztünk genetikai vizsgálatot. Ötvenhárom esetben (27,6%) a genetikai vizsgálat alátámasztotta az FH diagnózist, egy esetben összetett heterozigóta, 52 esetben heterozigóta FH igazolódott. A genetikai eltérések többsége aminosavcserével járó pontmutáció volt. A mutációk döntően az LDL-receptor génjében (44 fő), kisebb hányaduk az ApoB100 génjében (8 fő) igazolódott, PCSK9 génmutációt nem találtunk.

110 beteg (57,3%) részesül statin-, 80 (41,7%) ezetimib-, 26 (13,5%) pedig PCSK9-gátló-kezelésben. 45 beteg (23,4%) igazolt statinintoleráns.

Intenzív statinkezelést (atorvastatin 40/80 mg/nap vagy rosuvastatin 20/40 mg/nap) azonban csak 52 beteg (27,1%) esetén alkalmaztak.

A betegek 25%-a statin-monoterápiában részesült, 32%-uk statin + ezetimib kombinált kezelést, 9%-uk ezetimib-monoterápiát, 7%-uk PCSK9-gátló-monoterápiát, 7%-uk pedig statin + ezetimib + PCSK9-gátló hármas kombinált kezelést kapott, míg 20%-uk nem részesült gyógyszeres lipidcsökkentő kezelésben a dokumentáció alapján (3. ábra).

A kezelés mellett elért összkoleszterinszint $5,86 \pm 2,1$ mmol/l ($-34,3\%$), az LDL-C $3,17 \pm 1,7$ ($-43,4\%$) mmol/l, az ApoB100 $1,22 \pm 0,48$ g/l ($-28,2\%$) volt, a csökkenés mindhárom esetben szignifikáns mértékű ($p < 0,001$; mindhárom esetben). Emellett szignifikáns mértékben csökkent a triglicerid- ($p < 0,001$) és HDL-C-szint is ($p < 0,001$) (2. táblázat).

Az összkoleszterinszint és LDL-C-szint kezelés hatására bekövetkező változásának egyénenként történő értékelése során a változások mértéke igen jelentős eltéréseket mutatott (4. ábra).

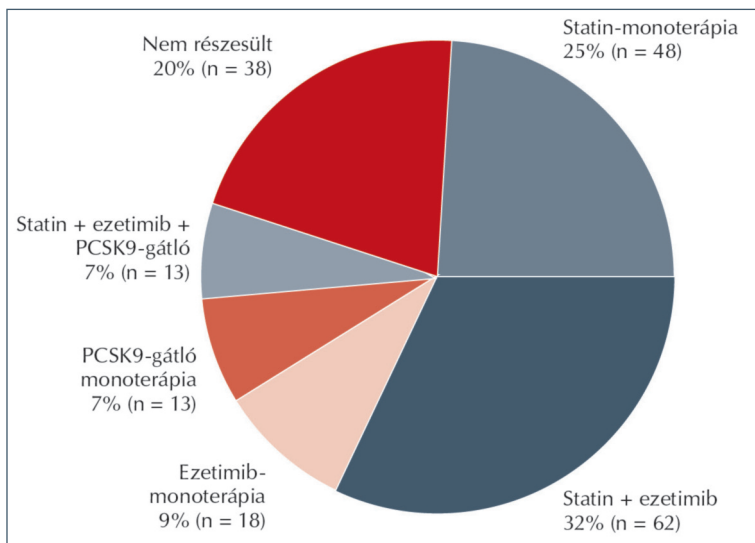
Megbeszélés

Az Észak-Alföldi régió lakossága 2019-es adatok alapján 1,451 millió fő, így a régióban az 1:350 prevalenciaadattal számolva a HeFH-betegek becsült száma 4145 fő, melynek töredéke, mindössze 4,6%-a szerepel az FH-regiszter regionális adatbázisában, ami így is meghaladja a korábban leírt 1%-ot (12). Bár az FH sajnos világszerte aluldiagnosztizált kórkép, a regiszterben szereplő kis betegszám jelzi, hogy hazánkban az alap-

2. táblázat. A betegek laboratóriumi paraméterei a lipidcsökkentő kezelés előtt és a kezelést követően. Az értékek átlag $\pm$ szórás vagy medián (alsó kvartilis-felső kvartilis) formájában vannak feltüntetve

	Kezelés előtti értékek	Kezelés utáni értékek	p	Normál-tartomány
Összkoleszterin (mmol/l)	$8,92 \pm 2,71$	$5,86 \pm 2,1$	$<0,001$	2–5,20
Triglicerid (mmol/l)	$1,7 (1,1–2,5)$	$1,41 (1,1–2,3)$	$<0,001$	$<1,7$
LDL-C (mmol/l)	$6,04 \pm 1,9$	$3,17 \pm 1,7$	$<0,001$	1,0–3,4
HDL-C (mmol/l)	$1,72 \pm 0,5$	$1,61 \pm 0,5$	$<0,001$	nő: $>1,3$ férfi: $>1,0$
ApoA1 (g/l)	$1,7 \pm 0,3$	$1,65 \pm 0,3$	ns.	$>1,15$
ApoB100 (g/l)	$1,7 \pm 0,6$	$1,22 \pm 0,5$	$<0,001$	$<1,0$
Lipoprotein (a) (mg/dl)	$30,4 (7,4–84,6)$	$19,4 (8,45–84,5)$	ns.	<30
Húgysav (μ mol/l)	$313,4 \pm 93,2$	na.	–	nő: 140–340 férfi: 200–420
hsCRP (mg/l)	$3,9 (1,9–10)$	na.	–	$<4,6$

ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB100: apolipoprotein B100, HDL-C: high-density lipoprotein koleszterin, hsCRP: high-sensitivity C-reaktív protein, LDL-C: low-density lipoprotein koleszterin, na.: nincs adat, ns.: nem szignifikáns



3. ábra. Az alkalmazott lipidcsökkentő kezelés típusának százalékos és mennyiségi megoszlása a vizsgálatba bevont betegek körében

ellátásban és szakellátásban részt vevő orvoskolégák az elmúlt évtizedben megjelenő szakkikkek, előadások és online oktató anyagok ellenére nem rendelkeznek elegendő információval a körképet illetően. Így az elkövetkezendő években fokozni kell az FH-val kapcsolatos szakmai tevékenységet, minél szélesebb szakmai kör bevonásával. Emellett a lakosság eddigénél hatékonyabb tájékoztatása is szükséges. Bár minden év szeptember 24-én világszerte az FH Nap (FH Awareness Day) kapcsán számos rendezvény emeli ki az FH jelentőségét, a hazai események láthatóságát mindenképpen növelni érdemes. Európai szinten az elsősorban kelet-, közép- és dél-európai országokat tömörítő ScreenPro FH Projektben hazánk is részt vesz (15, 16). Emellett az Európai Atherosclerosis Társaság irányításával működő Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) regiszter adatai is rendszeresen megjelennek, melyek szintén tartalmaznak magyarországi adatokat is (13). A magyar regiszter nagyobb arányú alkalmazása azonban képet adhatna a hazai terápiás szokásokról, a magyar betegek jellemzőiről és segíthetne javítani a mindennapi ellátás színvonalát.

A regiszterbe felvett betegek átlagos életkora 49,4 év, ami azt jelzi, hogy a diagnózis későn születik meg, és évtizedeket késik a megfelelő kezelés és cardiovascularis szűrés. A Hellas-FH regiszterbe bevont betegek átlagos életkora hasonló, átlagosan 50 év volt (17). A regiszterben szereplő betegek lipidparaméterei a betegségben jellemző eltéréseket mutatták, jelentősen emelkedett összkoleszterin- és LDL-C-szinttel, emelkedett ApoB100 és jelzetten emelkedett Lp(a)-szintekkel. Az FH esetén észlelt nagyobb

arányban előforduló emelkedett Lp(a)-szint az irodalmi adatoknak megfelel, és önálló cardiovascularis kockázati tényezőként tovább növeli az érlemezés kialakulásának és az érszűkítőmennyek megjelenésének kockázatát (18, 19).

Bár az elhízás és túlsúly, valamint az ehhez társuló emelkedett trigliceridszint és alacsony HDL-C-szint nem jellemző az FH esetén, a hazánkban is gyakori súlytöbblet érinti ezt a populációt is. Az elhízott és túlsúlyos betegek aránya egy korábbi, lengyel FH-s populációt vizsgáló felmérés alapján 74,1% volt (20), saját korábbi vizsgálatunk eredménye (11) és a saját jelenlegi vizsgálat alapján ez az arány alacsonyabb, 43% körüli.

A családi anamnézis pozitivitása hypercholesterinaemia és cardiovascularis események tekintetében FH esetén igen gyakori az autoszomális domináns öröklésmentnek megfelelően. Vizsgálatunkban a betegek csaknem felében a családi anamnézisben hypercholesterinaemia szerepelt. Jellemző a korai cardiovascularis események megjelenése, mely a betegek családjának csaknem ötödét érintette, de összességében a cardiovascularis esemény a betegek családjának felében fordult elő, ami meghaladja a saját korábbi vizsgálatunkban észlelt 37,9%-os gyakoriságot (11).

A hypertonia előfordulási gyakorisága a korábbi lengyel FH-adatok alapján 42% (20), korábbi saját adataink alapján 45% (11), a jelenlegi vizsgálatban 39% volt. Korábbi, FH-betegek bevonásával végzett vizsgálatok ennél is magasabb, német FH-betegeknél 59,2%-os (21), illetve román FH-s populáción 50,8%-os (22) prevalenciát igazoltak, de olasz és mexikói FH-betegek esetén jóval alacsonyabb volt az előfordulási gyakoriság (23, 24). Egy nemrég publikált vizsgálat, mely a Hellas-FH regiszter adatait elemezte görög betegeken a hypertonia prevalenciáját 25,7%-nak találta (17).

A dohányzás a lengyel adatok alapján az FH-s betegek körében 12,4% volt (20), saját korábbi adataink és a román betegeken észlelték alapján ez az arány jelentősen magasabb, 25% (11), illetve 29,5% (22), a görög regiszter adatai szerint 37,7%, (17) míg a jelenlegi adatok szerint a lengyel adatoknak megfelelő 12% volt, ami közelít a korábbi német és mexikói adatokhoz (21, 24).

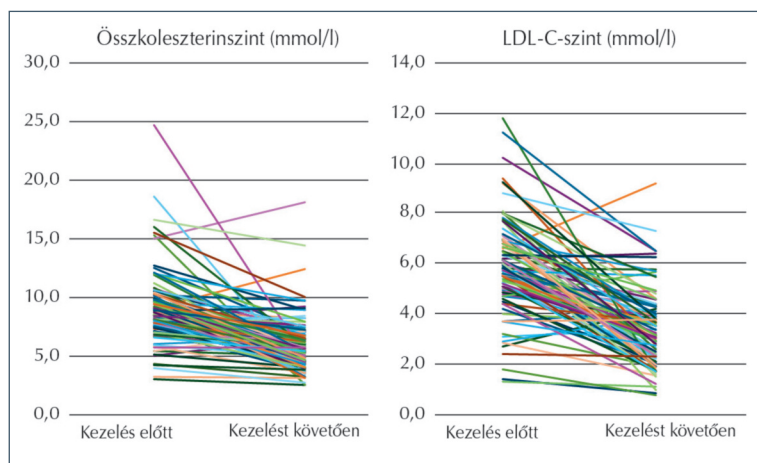
A diabetes mellitus FH-betegek körében a legtöbb irodalmi adat alapján nem gyakoribb, mint az átlagos populációban, sőt néhány korábbi vizsgálat a diabetes alacsonyabb prevalenciájára utalt FH-populációban (25), melyet azonban későbbi vizsgálatokkal nem sikerült bizonyítani. A görög regiszter szerint a 2-es típusú diabetes prevalenciája 7,7% volt (17). A korábbi lengyel vizsgálat és saját korábbi vizsgálatunk alapján a

diabetes előfordulási gyakorisága 5% volt (11, 20), mely a jelenlegi vizsgálatban 2%-nak adódott. A prevalencia az átlagpopulációban ezt meghaladja, így ez az eredmény is megfelel az irodalmi adatoknak.

A társbetegségek előfordulási gyakoriságában észlelt különbségeket a nők és férfiak eltérő aránya is magyarázhatja. A betegség természetéből adódóan egyenlő arányban érint férfiakat és nőket, azonban a nők vélhetően nagyobb arányban vesznek részt szűrővizsgálatokon és mennek el szakrendelésekre. A lengyel vizsgálatban szintén nagyobb, 72,6% volt a nők aránya (20).

Az FH külső manifesztációi közül a xanthelasma fordul elő a leggyakrabban, de ez is csupán a betegek 4,2%-át érintette. Érdeemes megjegyezni, hogy a xanthelasma nem specifikus az FH-ra, egyéb hyperlipidaemiák esetén, sőt időnként lipidetérések hiányában is észlelhető. A betegségre jellemző tendon xanthoma és arcus corneae pedig mindössze 2-2 beteg esetén került leírásra, mely mindössze 1,4%-os előfordulási gyakoriságot jelent. A Hellas-FH regiszterbe bevont betegek esetén az arcus corneae 6,4%-ban, a xanthoma 5,2%-ban, míg a xanthelasma 6,1%-ban fordult elő (17). Az irodalmi adatok alapján a tendon xanthoma és arcus corneae megjelenése inkább a súlyos, homozigóta formára jellemző, és a heterozigóta betegek esetén gyakran hiányzik, így, bár a DLCN kritériumrendszerben szerepel, többnyire nem jelent segítséget a kórkép diagnózisának felállításában.

Az érvényes kezelési irányelvek alapján FH esetén igazolt cardiovascularis szövödmény esetén az LDL-C-célérték 1,4 mmol/l, míg annak hiányában 1,8 mmol/l, illetve mindkét esetben legalább 50%-os LDL-C-szint-csökkentés szükséges. ISZB-ben 2 éven belül megjelenő második éresemény esetén pedig a célérték 1 mmol/l. A kezelés során az életmódkezelés mellett az elsőként választandó gyógyszeres terápia a nagy intenzitású statin (atorvastatin 40–80 mg/nap vagy rosuvastatin 20–40 mg/nap). Amennyiben ez nem elegendő a célérték eléréséhez, a statin mellé ezetimib 10 mg/nap, harmadik lépésként pedig PCSK9-gátló-kezelés (evoloumab, alirocuma vagy inclisiran) alkalmazása ajánlott. Igazolt statinintolerancia esetén ezetimib-monoterápia, vagy PCSK9-gátló-monoterápia alkalmazható (26). A lipidcsökkentő kezelés az átlagos populációban sem felel meg az irányelvekben előírtaknak (27–29). Saját vizsgálatunkban a betegek 57,3%-a részesült statinkezelésben, ez az arány pedig jóval az elvárt arány alatti, hiszen a teljes statinintolerancia a randomizált kontrollált vizsgálatokban 5–8% körüli. A statint szedők aránya



4. ábra. Az összkoleszterinszint és az LDL-C-szint alakulása a lipidcsökkentő kezelés előtt és a kezelést követően (mmol/l)

jelentősen nagyobb volt a Hellas-FH regiszter adatai szerint, ahol a betegek 96,4%-a részesült statinkezelésben, igaz, az esetek jelentős hányadában nem megfelelő dózisban (17). A vizsgált populációban azonban a statinintolerancia felülreprezentált, mivel a lipidszakrendelésre történő beutalás egyik leggyakoribb oka éppen a statinintolerancia. Emellett néhány bevont nőbeteg gyermekvállalást tervezett, mely esetben a gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés ellenjavallt. Kiskorú vagy fiatal felnőtt betegek esetén gyakori, hogy a szülő, vagy a fiatal beteg még részletes szakmai tájékoztatást követően is vonakodik elfogadni a gyógyszeres kezelés szükségességét. Elszomorító az intenzív statinkezelésben részesülők csekély aránya is. A statin + ezetimib kombinációs kezelésben részesülők aránya is elmarad az elvárt mértéktől. Ennek egyik lehetséges oka az, hogy emelt ártámogatással csak szekunder prevenció esetén írható fel az ezetimib. A PCSK9-gátló monoklonális antitest és siRNS készítmények az utóbbi években ugyan elérhetőek, de 2024. január 1-ig ezek a készítmények csak egyedi méltányossági ártámogatással voltak felírhatóak, főként szekunder prevencióban. 2024. január 1-jétől szekunder prevenció esetén kiemelt támogatással írhatóak, azonban primer prevencióban, igazolt FH esetén is csak teljes áron érhetőek el, kivéve a homozigóta FH-s betegeket, akik számára az evoloumab kiemelt támogatással írható. Mindezek alapján az FH kezelése primer prevencióban nem megfelelően támogatott, így a célérték elérés sem biztosított a betegek számára, még gondos követés esetén sem. Mindez magyarázza a célérték elérésének és az LDL-C-csökkenés mértékének elmaradását a várttól. Az átlagosan 43,4%-os LDL-C-csökkenés így is jelentősen csökkenti a betegek cardio-

vascularis kockázatát. Mindemellett az egyéni lipidszintváltozások arra utalnak, hogy több beteg elhagyta az alkalmazott kezelést, ami kiemeli a rendszeres kontroll és a többszöri tájékoztatás fontosságát. Pedig a korai, tartós LDL-C-szint jelentősége igen nagy. A kumulatív LDL-C teória alapján a kezeletlen FH-betegek az átlagos populációhoz viszonyítva jóval korábban, homozigóta esetekben 20 éves kor alatt, heterozigóta esetekben pedig 35-40 éves korban érik el az ischaemiás szívbetegség kialakulásához szükséges, évenkénti átlagos LDL-C-szint alapján kalkulált körülbelül 160 mmol/l-es kumulatív LDL-C-szintet. A hatékony LDL-C-csökkentő kezeléssel ez közelíthető az átlagos populáció esetén tapasztalt életkori megjelenéshez (30).

Említést érdemel a bevont betegek hsCRP-szintje is. Bár a hsCRP-értékek mediánja a laboratórium által megadott 4,6 mg/l alatti, a nemzetközi irodalomban az ennél jóval kisebb, 2,0 mg/l alatti értéket tekintik megfelelőnek. Ennek alapján az FH-betegek esetén további kockázati

tényezőként szerepel a 2,0 mg/l feletti hsCRP-szint (31).

Következtetések

Az Észak-Alföldi régióban diagnosztizált heterozigóta FH-s betegek száma jelentősen elmarad a prevalenciaadatok alapján becsült betegszámtól. A társbetegségek előfordulási aránya az irodalmi adatoknak többnyire megfelel. Részben a statinintolerancia gyakori előfordulása, részben a finanszírozási korlátok miatt a korszerű kombinált lipidcsökkentő kezelés gyakran elmarad, ennek megfelelően az LDL-C-célérték elérése sem valósul meg. A FH-regiszter széles körű alkalmazása elősegíthetné a magyar FH-betegek jellemzőinek meghatározását, a kezelési szokások és az alkalmazott lipidcsökkentők hatékonyságának értékelését. Mindez lehetővé tenné egy hatékonyabb terápiás stratégia kialakítását, támogathatná a finanszírozási rendszer módosítását és ezáltal javíthatná az FH-betegek életminőségét és életkilátását.

Irodalom

1. (FHSC) EFHSC. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021;398(10312):1713-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3)
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. 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.
3. Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis* 2018;277:262-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.039>
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32):2146-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>
5. Graham CA, Latten MJ, Hart PJ. Molecular diagnosis of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28(4):313-20. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000430>
6. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebbari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial hypercholesterolemia: The most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. *Int J Mol Sci* 2018;19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113426>
7. Khera AV, Hegele RA. What is familial hypercholesterolemia, and why does it matter? *Circulation* 2020;141(22):1760-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046961>
8. Kovács B, Cseppek O, Diószegi Á, Lengyel S, Maroda L, Paragh G, et al. The importance of arterial stiffness assessment in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Med* 2022;11(10). <https://doi.org/10.3390/jcm11102872>
9. Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, 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. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.22>
10. Berta E, Zsíros N, Bodor M, Balogh I, Lőrincz H, Paragh G, et al. Clinical aspects of genetic and non-genetic cardiovascular risk factors in familial hypercholesterolemia. *Genes (Basel)* 2022;13(7). <https://doi.org/10.3390/genes13071158>
11. Juhász L, Nádró B, Zsíros N, Paragh G, Harangi M. Cardiovascularis kockázati tényezők előfordulási gyakorisága újonnan diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegeinknél. *Metabolizmus* 2020;8(3):174-80.
12. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAJ, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020;141(22):1742-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>
13. Stock JK. Global Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis* 2021;337:57-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.021>
14. <https://fhreg.hu>
15. Ceska R, Freiburger T, Václava M, Aleksicova T, Votavova L,

- Vrablik M. ScreenPro FH: from the Czech MedPed to international collaboration. ScreenPro FH is a participating project of the EAS-FHCS. *Physiol Res* 2017;66(Supplement 1):S85-S90. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933599>
16. Ceska R, Latkovskis G, Ezhov MV, Freiburger T, Lalic K, Mitchenko O, et al. The impact of the international cooperation on familial hypercholesterolemia screening and treatment: Results from the ScreenPro FH Project. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21(9):36. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0797-3>
 17. Antza C, Rizos CV, Kotsis V, Liamis G, Skoumas I, Rallidis L, et al. Familial hypercholesterolemia in the elderly: An analysis of clinical profile and atherosclerotic cardiovascular disease Burden from the Hellas-FH Registry. *Biomedicine* 2024;12(1). <https://doi.org/10.3390/biomedicine12010231>
 18. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):522-8. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.2.522>
 19. Németh Á, Daróczy B, Juhász L, Fülöp P, Harangi M, Paragh G. Assessment of Associations Between Serum Lipoprotein (a) Levels and Atherosclerotic Vascular Diseases in Hungarian Patients With Familial Hypercholesterolemia Using Data Mining and Machine Learning. *Front Genet* 2022;13:849197. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.849197>
 20. Chlebus K, Zdrojewski T, Gruchała M, Gałska R, Pajkowski M, Kocejko MR, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.007>
 21. Korneva V, Kuznetsova T, Julius U. Efficiency and problems of statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2019;40:79-87. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.029>
 22. Vlad CE, Foia L, Florea L, Costache II, Covic A, Popescu R, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with familial hypercholesterolemia from the North-Eastern area of Romania. *Lipids Health Dis* 2021;20(1):4. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01428-y>
 23. Bertolini S, Pisciotto L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis* 2013;227(2):342-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.007>
 24. Mehta R, Martagon AJ, Galan Ramirez GA, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Elias-Lopez D, et al. Familial hypercholesterolemia in Mexico: Initial insights from the national registry. *J Clin Lipidol* 2021;15(1):124-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.12.001>
 25. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015;313(10):1029-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1206>
 26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826>
 27. Reiber I, Mező I. Híd a szakadék felett – A lipidcsökkentő kezelés ajánlásai és a valósága. *Lege Artis Medicinae* 2023;33(6-7):364-9. <https://doi.org/10.33616/lam.33.0364>
 28. Márk L, Reiber I, Bajnok L, Paragh G. A SAMSON nyomán: statinintolerancia, nocebo hatás, adherencia. *Cardiologia Hungarica* 2021;51:125-30. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.2.125>
 29. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jóźwiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis* 2021;334:66-75. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.035>
 30. Sanin V, Pfetsch V, Koenig W. Dyslipidemias and cardiovascular prevention: tailoring treatment according to lipid phenotype. *Curr Cardiol Rep* 2017;19(7):61. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0869-3>
 31. Arnold N, Blaum C, Goßling A, Brunner FJ, Bay B, Ferrario MM, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. *Eur Heart J* 2024;45(12):1043-54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad867>