



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**«Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ  
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΠΑΥΛΑΤΟΥ ΝΙΚΗ**

Νοσηλεύτρια, MSc

**ΑΘΗΝΑ 2020**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**«Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ  
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΠΑΥΛΑΤΟΥ ΝΙΚΗ**

Νοσηλεύτρια, MSc

**ΑΘΗΝΑ 2020**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 21/09/2016**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:  
30/11/2016**

***ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:***

**Κουτσούκου Αντωνία**, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

**Κοτανίδου Αναστασία**, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Ροβίνα Νικολέττα**, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 10/03/2017**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 26/10/2020**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ :23.10.2020

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:  
Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. Κουτσούκου Αντωνία, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής  
ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)
2. Κοτανίδου Αναστασία, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. Ροβίνα Νικολέττα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
4. Ορφανός Στυλιανός, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
5. Βασιλειάδης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
6. Κατσαούνου Παρασκευή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
7. Πουλάκου Γαρυφαλλιά, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής  
ΕΚΠΑ

## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ/ ΑΡΧΑΙΟ ΚΕΙΜΕΝΟ

Ὅμνυμι Απόλλωνα ἰητρὸν καὶ Ἀσκληπιὸν καὶ Ὑγίαν καὶ Πανάκειαν καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε.

Ἥγησέσθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τό ἐξ αὐτοῦ ἀδελφείοις ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι καὶ τοῖσι τοῦ ἐμέ διδάξαντος καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δέ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπί δηλήσει δέ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν. Οὐ δώσω δέ οὐδέ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδέ ὑφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δέ οὐδέ γυναικί πεσσόν φθόριον δώσω. Ἄγνων δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμόν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδέν μιν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσιν πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός ἐών πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρείων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἅ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι καὶ μὴ ζυγγέοντι εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης, δοξαζομένῳ παρά πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δέ καὶ ἐπιορκέοντι, τάναντία τουτέων.

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ / ΝΕΟΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση.

Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

## **Βιογραφικό σημείωμα**

**Όνοματεπώνυμο:** Παυλάτου Νίκη

**Ημερομηνία Γέννησης:** 18.01.1965

**ΣΠΟΥΔΕΣ:** 2012 ΠΜΣ «Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» Ε.Σ.Δ.Υ.

2009 ΠΜΣ «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και Επείγουσα  
Νοσηλευτική» Ε.Κ.Π.Α.

2003 Αισθητικός και Κοσμητολόγος, Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ

2002-03 Μετεκπαίδευση έξι μηνών “Agostino Gemelli” Rome

1992 Χειρουργική Ειδικότητα, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός

1988 Μετεκπαίδευση τριών μηνών σε Μ.Ε.Θ. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

1987 Νοσηλευτική Α΄, Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ

**ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ:** Παρακολούθηση σε επιμορφωτικά σεμινάρια του ΙΝ.ΕΠ σε θέματα διοίκησης, εκπαίδευσης και πληροφορικής

Πιστοποιημένη εκπαιδεύτρια του Ε.ΚΕ.ΠΙΣ με αριθμό μητρώου ΕΒ10596

**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:** 2017 έως σήμερα: Λέκτορας εφαρμογών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

1992-2017: Υπεύθυνη Εκπαίδευσης στο ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», στην Χειρουργική Νοσηλευτική Ειδικότητα. Οργάνωση προγράμματος στο Νοσοκομείο σε ετήσια θεωρητική βάση και κλινική άσκηση. Επίσης, υποδοχή, τοποθέτηση και παρακολούθηση φοιτητών νοσηλευτικής σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο. Υπεύθυνη συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στο νοσοκομείο, διοργάνωση σεμιναρίων με ΙΝΕΠ, ΕΝΕ, ΕΚΑΒ και διοργάνωση σεμιναρίων με σύστημα e- learning.

1985-1992: Νοσηλεύτρια σε Παθολογική κλινική, Νευροχειρουργική Κλινική και Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νευροχειρουργικών ασθενών στο ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

**ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ:** Μέλος επιτροπής για καταγραφή και ψηφιοποίηση αρχείου του Νοσοκομείου ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Συμμετοχή στην ΕΝΕ για σύσταση νοσηλευτικών αλγόριθμων

Μέλος στην οργανωτική και επιστημονική επιτροπή νοσηλευτικών πρωτοκόλλων του ΓΝΑ «Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Ιδρυτικό μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Επούλωσης Τραυμάτων και Ελκών

Ιδρυτικό μέλος της Επιστημονικής Εταιρείας Έρευνας και Εκπαίδευσης

**ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:** 1992- 2017 Μαθήματα στην Χειρουργική Νοσηλευτική Ειδικότητα

Διαδικτυακά μαθήματα με σύγχρονη τηλεεκπαίδευση με τίτλο «Θεραπεία εκεί που Ζω»

Συμβολή στην κλινική άσκηση φοιτητών προπτυχιακού και μεταπτυχιακού επιπέδου, ΕΚΠΑ, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, ΤΕΙ Αθήνας και ΤΕΙ περιφέρειας, καθώς και του Πανεπιστημίου Κύπρου

Συμμετοχή ως μέλος εξεταστικής επιτροπής σε πιστοποίηση επαγγελματικής κατάρτισης του ΕΟΠΠΕΠ.

**ΟΜΙΛΙΕΣ 54**

**ΜΕΛΟΣ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ – ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 23**

Μέλος συντακτικής επιτροπής του ηλεκτρονικού περιοδικού «Περιεγχειρητική Νοσηλευτική»

Μέλος της συντακτικής επιτροπής του επιστημονικού περιοδικού της ΕΝΕ

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:**

Δημήτρης Παπαγεωργίου, Μυρσίνη Καραμπέτσου, Χρυσάνθη Νικολακάκου, Νίκη Παυλάτου «Επίπεδα άγχους και αυτοεκτίμησης των νοσηλευτών που εργάζονται σε δημόσια νοσοκομεία». Νοσηλευτική 2007,46(2):237-245, Απρίλιος – Ιούνιος 2

Δημήτρης Παπαγεωργίου, Μαρία Μπαγιάτη, Χρυσάνθη Νικολακάκου, Ανδιάννα Κακογιάννη, Γεώργιος Μπίνας, Νικόλαος Τσαλουκίδης, Νίκη Παυλάτου. «Το κόστος των αποκλειστικών νοσοκόμων και η ικανοποίηση των συγγενών από την παροχή βοήθειας». Νοσηλευτική 2010,49(4):398-405, Οκτώβριος – Δεκέμβριος 3

Δημήτρης Παπαγεωργίου, Φλώρα Ευσταθίου, Νικόλαος Τσαλουκίδης, Νίκη Παυλάτου, Μαρία Κάπελλα, Ιωάννης Κουτελέκος. «Οικολογική γνώση κα



φιλοπεριβαλλοντική στάση των νοσηλευτών : αποτίμηση της ελληνικής πραγματικότητας». Νοσηλευτική 2012,51(1):71-80,Ιανουάριος- Μάρτιος.

Παυλάτου Νίκη, Ευσταθίου Φλώρα, Παπαγεωργίου Δημήτρης, «Συνεχιζόμενη εκπαίδευση νοσηλευτών και νέες τεχνολογίες» Περιεγχειρητική νοσηλευτική 2012; 1(3)

Άννα Καυγά, Ουρανία Γκοβίνα, Ευγενία Βλάχου, Νίκη Παυλάτου, Αγορίτσα Κουλούρη, Χαρίκλεια Σταθοπούλου. «Διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την συμμετοχή των νοσηλευτών σε προγράμματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης» Νοσηλευτική 2012 , 51 τεύχος (3): 288-297, Ιούλιος- Σεπτέμβριος

Παυλάτου Νίκη, Μαρβάκη Χριστίνα, Κοτανίδου Αναστασία, Ουζούνη Χριστίνα, «Ποιότητα ζωής ασθενών με χειρουργηθέν μηνιγγίωμα εγκεφάλου» Health and research journal Τόμος 1 , τεύχος 1, 2015

Niki Pavlatou, Michalis Koutzoglou, Dimitris E. Papageorgiou, Georgios N. Panagopoulos, Vasilios Igoumenou, Andreas F. Mavrogenis, Kostas Athanasakis. «Self perceived quality of the life and absence from work due to health problems of nurses in a Greek hospital” Ethics in biology, engineering and medicine: an international journal. Volume 6, 2015

**BIBΛΙΑ:** Επιστημονική επιμέλεια του βιβλίου «Περιεγχειρητική Νοσηλευτική» Εκδόσεις Λαγός, 2007

Συμμετοχή στο βιβλίο «Βασική Νοσηλευτική» εκδόσεις Κωνσταντάρας, 2013

Συμμετοχή με κεφάλαιο στο βιβλίο «Κλινική εξέταση ασθενή» Εκδόσεις Πασχαλίδη 2014

Συμμετοχή με κεφάλαιο με θέμα «Πνιγμός», στο βιβλίο της ΜΕΘ και Επειγούσης Νοσηλευτικής, Κωνσταντάρας 2015

Συμμετοχή στην επιμέλεια κεφαλαίου στο βιβλίο «Οδηγός για κλινική άσκηση» Εκδόσεις Κωνσταντάρας 2018

## **ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ**

*Αφιερώνω την παρούσα διατριβή στον σύζυγό μου  
Μιχάλη και τα παιδιά μου Γιάννη και Διονυσία*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>12</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>14</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b> .....	<b>17</b>
<b>1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b> .....	<b>17</b>
1.1 Γενικά στοιχεία.....	17
1.2 Δυσλιπιδαιμία-Είδη δυσλιπιδαιμίας .....	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b> .....	<b>20</b>
<b>2. ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΝΑΙΜΙΑ</b> .....	<b>20</b>
2.1. Ιστορική αναδρομή .....	20
2.2. Βιοπαθολογία της χοληστερόλης.....	21
2.3. Μεταλλάξεις που ευθύνονται για το φαινότυπο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.....	27
2.4 Διαγνωστικά κριτήρια της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.....	34
2.5. Κλινικά σημεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας .....	36
2.6. Κλινική επίπτωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας .....	40
2.7. Θεραπεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.....	44
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b> .....	<b>51</b>
<b>3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΝΑΙΜΙΑΣ</b> .....	<b>51</b>
3.1. Ορισμοί .....	51
3.2.Επιδημιολογικά στοιχεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας .....	51
3.3 Στόχοι σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.....	52
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b> .....	<b>54</b>
<b>4. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΜΗΤΡΩΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ</b> .....	<b>54</b>
4.1 Ηλεκτρονικό μητρώο καταγραφής FH σε διάφορες χώρες.....	54
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1.ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	<b>63</b>
<b>2.ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....	<b>63</b>
<b>2.1 Ερευνητικός σχεδιασμός</b> .....	<b>63</b>
<b>2.2 Δείγμα μελέτης</b> .....	<b>63</b>
<b>2.3 Συλλογή δεδομένων – Μετρήσεις</b> .....	<b>63</b>
2.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά .....	64
2.3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά .....	64
2.3.3 Ατομικές συνήθειες.....	64

2.4 Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού των συμμετεχόντων στη μελέτη.....	65
2.5 Ηθική και δεοντολογία .....	66
<b>3.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>	<b>66</b>
<b>4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>67</b>
4.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος.....	67
4.2. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	69
4.3 Αποτελέσματα βιοχημικών μετρήσεων.....	70
4.4. Οικογενειακό ιστορικό .....	71
4.5. Κατανομή δείγματος για διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.....	71
σύμφωνα με το κριτήριο Simon Broome .....	71
4.6 Παράγοντες που σχετίζονται με την οικογενή υπερχοληστερολαιμία .....	72
<b>5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>76</b>
<b>6.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....</b>	<b>84</b>
<b>7.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....</b>	<b>85</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>87</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>89</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....</b>	<b>109</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ.....</b>	<b>110</b>
<b>ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ .....</b>	<b>111</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσης εργασίας νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω όσους βοήθησαν για την πραγματοποίησή της, διότι χωρίς την συνεργασία, την υποστήριξη και την διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους, δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Ευχαριστώ από καρδιάς την πολύτιμη βοήθεια της τριμελούς επιτροπής μου, καθώς η περίοδος αυτή για τα μέλη ήταν ιδιαίτερα απαιτητική.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα, την επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα Κουτσούκου Αντωνία, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α η οποία, με τη καθοδήγησή της συνέβαλε σημαντικά στην ολοκλήρωσή της. Την ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου έδωσε, για την ακούραστη υποστήριξή της καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Στην συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω ιδιαίτερες ευχαριστίες στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής κα Κοτανίδου Αναστασία, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, κα Ροβίνα Νικολέττα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α για την πολύτιμη συμβολή τους καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν.

Τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, ήτοι τον Καθηγητή Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κ. Ορφανό Στυλιανό, τον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κ. Βασιλειάδη Ιωάννη, την Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κ. Κατσαούνου Παρασκευή, την Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ κ. Πουλάκου Γαρυφαλλιά για την τιμητική αποδοχή και διάθεση του χρόνου τους.

Επιπλέον, ευχαριστώ ολόψυχα την κα Κολοβού Γενοβέφα, Διευθύντρια Προληπτικής Καρδιολογίας στο Metropolitan Hospital, για τον πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε για τις εύστοχες συμβουλές και την συνεχή καθοδήγησή της.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την συνάδελφο Καδδά Όλγα για την αμέριστη συμπαράσταση και την πολύτιμη συνεργασία καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Νοιώθοντας βαθιά ευγνωμοσύνη για την συνεχή ηθική στήριξή της, ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ από καρδιάς την Ομότιμη Καθηγήτρια Νοσηλευτικής κα Μαρβάκη Χριστίνα, η οποία υπήρξε η εμπνεύστρια, οδηγός και αρωγός σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της έρευνας. Την ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ακόμη για την αμέριστη εμπιστοσύνη της, που αποτέλεσε ένα ακόμη σημαντικό παράγοντα ολοκλήρωσής της.

Θα ήταν παράλειψή μου αν δεν ευχαριστούσα τους συναδέλφους και συνεργάτες που βοήθησαν στην συλλογή και συμπλήρωση των ερωτηματολογίων καθώς και στους συμμετέχοντες σε αυτή την έρευνα, για την εμπιστοσύνη που έδειξαν και την ουσιαστική συμβολή τους στην πρόοδο της επιστήμης.

Τέλος, ευχαριστώ ολόψυχα την οικογένειά μου για τη διαρκή και αμέριστη ηθική συμπαράσταση που επιδεικνύει σε κάθε μου προσπάθεια. Χωρίς την αγάπη, την αποδοχή και την υποστήριξή της δεν θα μπορούσα να είχα ολοκληρώσει το εγχείρημα αυτό.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ), αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι, το 2012 οι θάνατοι λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων, έφθασαν το 31% σε παγκόσμια κλίμακα. Πάνω από το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος.<sup>1</sup> Σύμφωνα με προβλέψεις 23,3 εκατομμύρια θάνατοι αναμένεται να συμβαίνουν ετησίως έως το 2030 εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου.<sup>2</sup> Η πρώτη μελέτη που αναφέρθηκε σε παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ήταν η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη Framingham.<sup>3</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μπορούν να χωριστούν σε δυο κατηγορίες, σε μη τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους. Στους τελευταίους ανήκει και η υπερχοληστερολαιμία. Το 1/3 των περιπτώσεων ισχαιμικής καρδιακής νόσου αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.<sup>4</sup> Σήμερα οι δυσλιπιδαιμίες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς.<sup>5</sup>

Στις Η.Π.Α., σε πολλές χώρες της Βόρειας Ευρώπης, αλλά και στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι 1 στα 250 άτομα έχουν οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) δηλαδή περίπου 40.000 ασθενείς. Η συντριπτική τους πλειοψηφία που αγγίζει το 90% παραμένουν αδιάγνωστοι.<sup>5,6</sup>

Αυτό εξηγείται καθώς δεν έχει ακόμα συνειδητοποιηθεί από τους επαγγελματίες υγείας, η σοβαρότητα της. Για πολλά χρόνια είναι σιωπηρή και η πρώτη εκδήλωση της, είναι συνήθως τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Αυτός είναι και ο λόγος, ο οποίος καθιστά αναγκαία την έγκαιρη διάγνωσή της, ακολουθούμενη από την κατάλληλη αντιμετώπιση από την παιδική ηλικία, ώστε να αποτραπεί η εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, βαλβιδοπάθειες ή /και θάνατος.<sup>5</sup>

Ένας άλλος λόγος, ο οποίος καθιστά επιτακτική την ανάγκη πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, είναι ότι η αντιμετώπισή τους συχνά είναι επώδυνη, πολυδάπανη και πολλές φορές, αναποτελεσματική. Αυτό συμβαίνει διότι οι επεμβατικές πράξεις, όπως είναι η εγχείρηση και η αγγειοπλαστική, δεν θεραπεύουν την αιτία, αλλά απλώς τροποποιούν την εξέλιξη της νόσου.<sup>5</sup>

Έχει παρατηρηθεί πως ο επιπολασμός των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης είναι ανάλογος και του εισοδήματος μιας χώρα. Δηλαδή, πάνω από το 50% του ενήλικου πληθυσμού εμφανίζει υπερχοληστερολαιμία σε χώρες υψηλού εισοδήματος, σε σύγκριση με χώρες χαμηλού εισοδήματος που ο επιπολασμός είναι περίπου στο 25%.<sup>7</sup>

Σύμφωνα με το Τμήμα Δημοσίας Υγείας του Πανεπιστημίου Χάρβαρντ σε συνεργασία με το Παγκόσμιο Οικονομικό Φόρουμ, το έτος 2010, εκτιμάται πως η επιβάρυνση της κρατικής οικονομίας για τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε παγκόσμια κλίμακα ανέρχεται στα 863 δισεκατομμύρια δολάρια. Μάλιστα, εκτιμάται να αυξηθεί στα 1,044 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030, μια αύξηση της τάξης του 22%.<sup>8</sup>

Η παρούσα εργασία είχε σκοπό την καταγραφή της επίπτωσης της οικογενούς υπερχοληστεροναιμίας στον ελληνικό πληθυσμό της Αττικής. Στο πρώτο μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής γίνεται προσπάθεια να παρουσιαστούν οι κυριότερες έννοιες που αφορούν στα καρδιαγγειακά νοσήματα, στην λιπιδαιμία καθώς στους παράγοντες κινδύνου. Ειδικότερα, αναφέρεται η οικογενής υπερχοληστεροναιμία, ως μια νόσος η οποία αποτελεί έναν από τους κυριότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Περιγράφεται η επιδημιολογία, η παθογένεια, διαγνωστικά κριτήρια, θεραπεία και επίπτωση της νόσου με αναφορά σε διεθνείς και ελληνικές μελέτες. Στη συνέχεια αναφέρονται επιδημιολογικά στοιχεία σε παγκόσμια κλίμακα από επίσημες φόρμες καταγραφής της νόσου και τα αποτελέσματά τους. Τέλος, γίνεται αναφορά στους στόχους της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης καθώς και στη σημαντικότητα της δημιουργίας καταγραφής σε ηλεκτρονικά μητρώα ανά χώρα.

Στο δεύτερο μέρος παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, η συζήτηση, τα συμπεράσματα και προτάσεις που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## 1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### 1.1 Γενικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ), τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως.<sup>9</sup>

Μια από τις βασικότερες παθολογικές διεργασίες που οδηγούν σε καρδιαγγειακή νόσο, είναι η αθηροσκλήρωση.<sup>10,11</sup> Η αθηροσκλήρωση είναι μία διεργασία μακροχρόνια και πολυπαραγοντική και η δημιουργία της αρχίζει από τις πρώτες ημέρες της ζωής του ανθρώπου και εξελίσσεται κατά την ενηλικίωσή του.<sup>12</sup> Έχει αποδειχθεί ότι η δυσλιπιδαιμία, αποτελεί μείζονα και αντιμετωπίσιμη αιτία αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.<sup>13</sup>

### 1.2 Δυσλιπιδαιμία-Είδη δυσλιπιδαιμίας

Ο όρος δυσλιπιδαιμία επικράτησε του όρου υπερλιπιδαιμία, καθώς διαταραχή των λιπιδίων στο αίμα, θεωρείται η αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της LDL (Low Density Lipoprotein) και των τριγλυκεριδίων, και η ελάττωση της HDL (High Density Lipoprotein).<sup>14</sup>

Η δυσλιπιδαιμία διακρίνεται σε **πρωτοπαθή** όταν είναι γονιδιακής αιτιολογίας και σε **δευτεροπαθή**. Η **πρωτοπαθής**, η οποία αναλύεται εκτενώς σε επόμενο κεφάλαιο ταξινομείται σε: οικογενή υπερχοληστεροναίμια, οικογενή ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης Β-100, Αυτοσωματική επικρατούσα υπερχοληστεροναίμια τύπου 3, Αυτοσωματική υπολειπόμενη υπερχοληστεροναίμια, σιτοστερολαιμία.

Η δευτεροπαθής δυσλιπιδαιμία σχετίζεται με κακές υγιεινοδιαιτητικές συνθήκες καθώς και με άλλα συνοδά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, η νεφρική δυσλειτουργία, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπερβολική λήψη οινόπνευματος, η λήψη φαρμάκων, η εγκυμοσύνη.<sup>14-16</sup>

Όσον αφορά στις διατροφικές συνήθειες και στις συνήθειες άσκησης, έρευνες στο χώρο της υγείας έχουν καταδείξει πόσο καθοριστικός είναι ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής και της καθημερινής μέτριας σωματικής άσκησης, στον περιορισμό της δυσλιπιδαιμίας.<sup>15,17</sup>

Σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη μελέτες καταδεικνύουν ότι, η μη αντιμετώπιση νεανικού διαβήτη συνοδεύεται από υπερτριγλυκεριδαιμία. Αυτή οφείλεται σε ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, από έλλειψη ινσουλίνης και εν μέρει στην αυξημένη απορρόφηση ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, η οποία προάγει τη σύνθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ.<sup>18</sup> Αντίστοιχα σε ηλικιωμένα άτομα, συχνά σχετίζεται με παχυσαρκία και χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντοχή. Η συνηθέστερη λιπιδαιμική ανωμαλία είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή μεγάλων σωματιδίων VLDL (Very Low Density Lipoprotein).<sup>19,20</sup>

Ο υποθυρεοειδισμός επίσης, έχει αναγνωριστεί ως κοινή αιτία υπερλιπιδαιμίας.<sup>21</sup> Επιπλέον, στο νεφρωσικό σύνδρομο αυξημένα είναι τα επίπεδα της apoB (απολιποπρωτεΐνης Β), της LDL και της λιποπρωτεΐνης (α) -Lp(a). Η υπερλιπιδαιμία είναι συνηθισμένη και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε αντίθεση όμως με το νεφρωσικό σύνδρομο, η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι συνηθέστερη από την υπερχοληστερολαιμία.<sup>22</sup>

Το μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνει εκτός από τη συνύπαρξη της υπερινσουλιναϊμίας, της κεντρικής παχυσαρκίας και της αρτηριακής υπέρτασης και την εμφανή δυσλιπιδαιμία. Αυτή περιλαμβάνει, αυξημένη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων, υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένα επίπεδα apoB και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.<sup>23,24</sup>

Η υπερβολική κατανάλωση αιθανόλης επίσης, είναι κοινό αίτιο δευτεροπαθούς υπερτριγλυκεριδαιμίας, ειδικότερα στους άνδρες. Ακόμη και η μέτρια κατανάλωση αυτής σε τακτική βάση, έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με όσους αποφεύγουν τα οινοπνευματώδη ποτά.<sup>25</sup>

Σε σχέση με τα φάρμακα, ορισμένα διουρητικά π.χ.θειαζίνες αλλά και εκείνα της αγκύλης Henle αυξάνουν την LDL ή και την VLDL και επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και πιθανή αύξηση τριγλυκεριδίων.<sup>23</sup> Η χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων π.χ. αναστολείς πρωτεάσης, προκαλεί ινσουλινοαντοχή και δυσλιπιδαιμία.

Επιπλέον, αντιψυχωτικά συνδέονται με παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία.<sup>26</sup>

Τέλος, η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από μέτρια αύξηση στη χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια, αντικατοπτρίζοντας τις αυξήσεις στις VLDL, LDL και HDL λόγω της αυξημένης παραγωγής και παραμονής των οιστρογόνων στην κυκλοφορία. Εντούτοις, η παροδική υπερλιπιδαιμία δεν φαίνεται να προκαλεί βλάβες στο

ενδοθήλιο των αγγείων. Επιπρόσθετα, έρευνες απέδειξαν ότι η υπερλιπιδαιμία καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή έστω και περιοδικά συνδέεται με την ανάπτυξη πλακών λίπους στα νεογνά που αποτελεί πρόδρομο αθηρωματικών βλαβών.<sup>27</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2. ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΝΑΙΜΙΑ

#### 2.1. Ιστορική αναδρομή

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι η πιο συχνή μορφή γενετικής διαταραχής, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η κλινική της διαφοροποίηση είναι ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου, σε ομόζυγη και ετερόζυγη και τα επίπεδα της LDL 2 ως 4 φορές υψηλότερα από τα αναμενόμενα. Το 1938, ο Νορβηγός γιατρός Carl Müller ήταν ο πρώτος που συσχέτισε τα κλινικά σημεία, ξανθώματα - ξανθελάσματα, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα, τον επικρατούντα χαρακτήρα κληρονομικότητας και το έμφραγμα του μυοκαρδίου στα πλαίσια μιας κλινικής οντότητας. Επιπρόσθετα, ο τρόπος μεταβίβασης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας με δύο μορφές, την ετερόζυγη και την ομόζυγη μορφή είχε περιγραφεί από τον Khachadurian, πριν ακόμα αναγνωριστούν τα γονίδια που ήταν υπεύθυνα για τη νόσο.<sup>5</sup>

Μεταγενέστερα, το 1986 ο υποδοχέας LDL αναγνωρίστηκε ως υπεύθυνος της αυτοσωμικής, κληρονομούμενης με επικρατούντα χαρακτήρα υπερχοληστερολαιμίας (Autosomal Dominant Hypercholesterolemia - ADH). Ακολούθησε η ανακάλυψη πολλών μεταλλάξεων του υποδοχέα LDL και το 1985 οι Brown και Goldstein βραβεύτηκαν με το Νόμπελ Ιατρικής, για την ανακάλυψη του υποδοχέα LDL και τη αποσαφήνιση του ρόλου του στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η ADH, για πολλά χρόνια θεωρείτο μονογονιδιακή ασθένεια. Ωστόσο, όταν κωδικοποιήθηκαν περισσότεροι γονότυποι ασθενών με ADH, διαπιστώθηκε η ύπαρξη ατόμων με τον ίδιο φαινότυπο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, αλλά χωρίς μετάλλαξη στον υποδοχέα LDL. Η μελέτη των μεταλλάξεων οδήγησε το 1987 στην ανεύρεση μεταλλάξεων και του γονιδίου, το οποίο κωδικοποιεί την apoB.<sup>5,28,29</sup>

Το 1999 οι Varret και συνεργάτες, εντόπισαν μια περιοχή στο χρωμόσωμα 1 η οποία συνδεόταν με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.<sup>30</sup>

Το 2001 αποκωδικοποιήθηκε το γονίδιο της Αυτοσωμικής Υπολειπόμενης Υπερχοληστερολαιμίας και το 2003 η ομάδα του Varret αποκωδικοποίησε δύο μεταλλάξεις, που ενεργοποιούν την πρωτεΐνη PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilin/Kexin 9 gene).<sup>5,31,32</sup>

Όλες αυτές οι ανακαλύψεις, οδήγησαν στην επιβεβαίωση της άποψης για την πολυγονιδιακή αιτιολογία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

## **2.2. Βιοπαθολογία της χοληστερόλης**

Μελέτες που διενεργήθηκαν σε διάφορους πληθυσμούς απέδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα με την εμφάνιση πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Το 1/3 των περιπτώσεων ισχαιμικής καρδιακής νόσου αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.<sup>33</sup>

Το 1815, ο Γάλλος χημικός Chevreul ανακάλυψε τη χοληστερόλη σαν συστατικό ανθρώπινου χολόλιθου. Έκτοτε έγινε μεγάλη πρόοδος σε ότι αφορά στις γνώσεις μας σχετικά με τα λιπίδια, την χοληστερόλη αλλά και τα νοσήματα τα οποία προκαλούνται από τις διαταραχές του μεταβολισμού τους.<sup>5,34</sup>

Η χοληστερόλη είναι ένα λιπίδιο που υπάρχει στις μεμβράνες των κυττάρων και είναι πρόδρομο μόριο χολικών οξέων και στεροειδών ορμονών. Κυκλοφορεί στο αίμα σε διακριτά σωματίδια, που περιλαμβάνουν λιπίδια και πρωτεΐνες, και ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία του αίματος σε κατάσταση νηστείας: η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) και η πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL). Μια άλλη κατηγορία λιποπρωτεϊνών, η μεσαίας πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (IDL), προκύπτει από τη VLDL και την LDL.<sup>35</sup> Ακολουθεί, λεπτομερέστερη ανάλυση λιποπρωτεϊνών.

### **2.2.1. Χοληστερόλη**

Η χοληστερόλη είναι ένα άκαμπτο υδρόφοβο μόριο, αποτελούμενο από 27 άτομα άνθρακα. Συνιστά απαραίτητο δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, συνεισφέροντας στην ακεραιότητα και τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών και των χολικών αλάτων.

Οι κύριες λιποπρωτεΐνες, οι οποίες μεταφέρουν τη χοληστερόλη είναι η LDL, η HDL, και λιγότερο η VLDL, τα χυλομικρά και τα κατάλοιπα τους.<sup>5</sup>

### **2.2.2. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια των τροφών**

Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια των τροφών συνενώνονται με τις απολιποπρωτεΐνες B-48, A και E στα εντεροκύτταρα και εκκρίνονται με τη μορφή των χυλομικρών στο λεμφικό σύστημα και στη συνέχεια, στο πλάσμα. Η κύρια

λειτουργία των χυλομικρών είναι η μεταφορά των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης από το έντερο στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ.<sup>5</sup>

### 2.2.3. VLDL (*Very Low Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας*)

Τα σωματίδια VLDL συντίθενται στα ηπατικά κύτταρα. Η κύρια φυσιολογική λειτουργία των VLDL είναι η μεταφορά των τριγλυκεριδίων σε άλλους ιστούς και ιδιαίτερα το λιπώδη ιστό. Το 50% περίπου των σωματιδίων VLDL προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα μέσω των υποδοχέων LDL. Τα εναπομένοντα σωματίδια VLDL μετατρέπονται σε σωματίδια LDL.<sup>5</sup>

Εκτιμάται πως η σύσταση της είναι 60-70% τριγλυκερίδια και 10-15% χοληστερόλη. Τα λιπαρά οξέα της κυκλοφορίας μετατρέπονται από το ήπαρ σε μορφή τριγλυκεριδίων, τα οποία συνδέονται με απολιποπρωτεΐνη και χοληστερόλη και μεταφέρονται ως πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, τις VLDL. Τότε, τα σωματίδια VLDL ανοικοδομούνται για να δώσουν τα μόρια χοληστερόλης, έτσι ώστε να δημιουργηθεί η LDL χοληστερόλη. Εξαιτίας του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της, περίπου 3-4 ημέρες, η LDL χοληστερόλη είναι πιο διαδεδομένος δείκτης στην κυκλοφορία του αίματος. Η VLDL δε μπορεί να ποσοτικοποιηθεί άμεσα και εκφράζεται με τη βοήθεια των συνολικών επιπέδων τριγλυκεριδίων. Εκτιμάται πως αποτελεί το 1/5 της ποσότητας των τριγλυκεριδίων, με την προϋπόθεση ότι η περιεκτικότητά τους στο πλάσμα δεν ξεπερνάει το επίπεδο των 400 mg/dl.<sup>36</sup>

Υψηλά επίπεδα VLDL υποδεικνύουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η περίσσεια ηπατική παραγωγή VLDL συνδέεται με δυσλιπιδαιμία, η οποία συνοδεύει συνήθως την ινσουλινοαντίσταση και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Εκτός από την ποσότητα, φαίνεται ότι και το μέγεθος των συγκεκριμένων σωματιδίων παίζει σημαντικό ρόλο, διότι μεγάλα σωματίδια VLDL συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο, υψηλών επιπέδων αρτηριακής πίεσης και εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>36</sup>

Σχετικά με την προγνωστική αξία της χοληστερόλης που συνδέεται με τη VLDL, έχει φανεί πως είναι πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης από τα επίπεδα apo-B στο πλάσμα στην ικανότητα του να προβλέπει τη στεφανιαία νόσο. Αυτό, σημειώνεται ανεξάρτητα από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων,

και ιδιαίτερα στο γυναικείο φύλο. Η μείωση των επιπέδων VLDL μπορεί να πραγματοποιηθεί με νικοτινικό οξύ, με στατίνες, με εζετιμίμη και με φιμπράτες ή με συνδυασμό αυτών των φαρμάκων.<sup>36,37</sup>

#### 2.2.4. LDL (*Low Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας*)

Τα LDL σωματίδια σχηματίζονται από τα VLDL σωματίδια.<sup>5</sup> Η LDL-χοληστερόλη είναι μια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, η οποία μεταφέρει τη χοληστερόλη από το ήπαρ στους ιστούς που την χρειάζονται. Στο πλαίσιο της ενδογενούς μεταφοράς λίπους, το ήπαρ εκκρίνει πολύ χαμηλής πυκνότητας σωματίδια λιποπρωτεΐνης, τα γνωστά VLDL, τα οποία όταν έρχονται σε επαφή με τα τριχοειδή αγγεία των μυών ή του λιπώδους ιστού, εκκρίνουν τα τριγλυκερίδια τους. Το υπόλοιπο σωματίδιο που απομένει είναι η ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, γνωστή ως IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Τα μισά από τα σωματίδια IDL απομακρύνονται από την κυκλοφορία δύο με έξι ώρες μετά τη δημιουργία τους. Τα υπόλοιπα σωματίδια μετατρέπονται σε LDL, τα οποία βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος για περίπου δύομισι ημέρες πριν συνδεθούν με τους LDL υποδοχείς στο ήπαρ και τους άλλους ιστούς.<sup>38</sup>

Ο προσδιορισμός της LDL χοληστερόλης είναι η πιο κοινή μέτρηση για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και για την ανίχνευση των ασθενών που πιθανόν να επωφελούνταν από την έναρξη θεραπευτικής αντιλιπιδαιμικής αγωγής. Πολλές τυχαίοποιημένες παρεμβατικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, όπως επίσης και αρτηριακής πίεσης, συσχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Η επιδημιολογική μελέτη Framingham Heart Study και οι κλινικές μελέτες Multiple Risk Factor Clinics και Lipid Research Clinics έδειξαν μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα LDL χοληστερόλης και στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε αρχικά υγιείς πληθυσμούς, που στην πορεία την εκδήλωσαν. Οποιαδήποτε τιμή LDL χοληστερόλης πάνω από 100 mg/dl φαίνεται να είναι αθηρογόνος.<sup>39,40</sup>

#### 2.2.5. IDL (*Intermediate Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Ενδιάμεσης Πυκνότητας*)

Τη δεκαετία του '70, τα σωματίδια IDL ταξινομήθηκαν σαν μία από τις πέντε κύριες λιποπρωτεΐνες (χυλομικρά, VLDL, IDL, LDL, HDL).<sup>41</sup>



Δυο δεκαετίες αργότερα, διαπιστώθηκε ότι τα σωματίδια IDL δεν προέρχονται μόνο από τα σωματίδια VLDL, καθώς επίσης ότι δεν μετασχηματίζονται όλα σε σωματίδια LDL.<sup>42</sup> Ένα μέρος τους απομακρύνεται άμεσα από το πλάσμα πιθανότατα με τη δράση των υποδοχέων LDL. Παρατηρήθηκε ότι, στα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η διαδικασία αυτή υπολείπεται.<sup>43</sup> Η μετατροπή των σωματιδίων IDL σε LDL πραγματοποιείται με τη δράση της ηπατικής λιπάσης.<sup>44</sup> Τελικά διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν τουλάχιστον δύο ειδών σωματίδια IDL, τα IDL-1 και τα IDL-2. Οι Musliner και συνεργάτες παρατήρησαν ότι τα IDL-1 φαίνεται να είναι πρόδρομα σωματίδια για τον σχηματισμό των ενδιάμεσου μεγέθους σωματίδια LDL, ενώ τα IDL-2 είναι πρόδρομα σωματίδια των μεγάλων σωματιδίων LDL (LDL-1), ενώ θεωρούνται και αθηρογόνα.<sup>45,46</sup>

#### 2.2.6. HDL (*High Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας*)

Τα σωματίδια HDL παράγονται στο ήπαρ και το έντερο σε πρόδρομη μορφή, έχουν δισκοειδές σχήμα, είναι πτωχά σε λιπίδια και περιέχουν apo- A. Με την προσθήκη της ελεύθερης χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων, τα οποία μεταφέρονται από τα χυλομικρά και τα σωματίδια VLDL, εξελίσσονται σε pre-β-HDL-2 και pre-β-HDL-3. Οι μορφές αυτές εξακολουθούν να έχουν δισκοειδές σχήμα και να προσλαμβάνουν την εστεροποιημένη χοληστερόλη από τις βιολογικές μεμβράνες, καθώς και άλλες λιποπρωτεΐνες, με αποτέλεσμα το σχήμα τους να γίνεται σφαιρικό και να προκύπτουν τα ώριμα σωματίδια HDL. Τα σωματίδια HDL συμμετέχουν στην ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης.<sup>5</sup>

Η αναλογία ολική/HDL χοληστερόλη συμπεριλαμβάνει τη γνωστή προστατευτική δράση των υψηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης, την καθοριστική επίδραση των υψηλών επιπέδων LDL χοληστερόλης και τη σημαντική συμβολή των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλη ποσότητα στα σωματίδια VLDL.<sup>47</sup> Αντιθέτως, λαμβάνοντας υπόψη μόνο τις τιμές της HDL, της LDL χοληστερόλης ή της αναλογίας αυτών θα αγνοούσαμε την επίδραση των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων, που είναι το τρίτο σε σειρά αθηρογόνο μόριο. Αυξημένες τιμές της συγκεκριμένης αναλογίας παρουσιάζονται σε υπέρβαρα, υπερινσουλιναϊμικά και υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα, συχνά σε συνδυασμό με άλλες μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβάνοντας τα υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B.<sup>48</sup>

### 2.2.7. Απολιποπρωτεΐνες

Οι απολιποπρωτεΐνες είναι τα πρωτεϊνικά συστατικά των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων, συνδέονται με τα λιπίδια και μεσολαβούν σε διάφορα στάδια του μεταβολισμού τους.<sup>5</sup>

Η απολιποπρωτεΐνη A1 συντίθεται στο ήπαρ και στον εντερικό σωλήνα και είναι το κυριότερο δομικό χαρακτηριστικό των σωματιδίων της HDL. Οι συγκεντρώσεις της δεν είναι ανάλογες των συγκεντρώσεων της HDL, καθώς τα σωματίδια της HDL μπορεί να περιέχουν ποικίλο αριθμό μορίων απολιποπρωτεΐνης A1, από δύο έως πέντε.<sup>49</sup> Μερικές από τις φυσιολογικές λειτουργίες της είναι η προώθηση εκροής χοληστερόλης από τα μακροφάγα και της αντίστροφης μεταφοράς των λιπιδίων, η αναστολή της οξειδωσης της LDL, ο καθαρισμός των τοξικών φωσφολιπιδίων από το αίμα, η βελτίωση της λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων, η λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες και τέλος, συντελεί στην παραγωγή νιτρικού οξειδίου.<sup>50,21</sup> Μελέτες, έχουν δείξει ότι μεταξύ των υπαρχόντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, το κάπνισμα, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η παχυσαρκία σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης A1, εξαιτίας της επίδρασης τους στην HDL χοληστερόλη.<sup>51</sup>

### 2.2.8. Απολιποπρωτεΐνη B

Υπάρχει σε δυο κύριες μορφές, από τις οποίες η μεγαλύτερη είναι η απολιποπρωτεΐνη B100 και η άλλη η απολιποπρωτεΐνη B48. Η συγκεκριμένη βρίσκεται στην LDL-χοληστερόλη, στη VLDL, στην IDL και στη λιποπρωτεΐνη(α). Το 90% της απολιποπρωτεΐνης B100 βρίσκεται στα μόρια της LDL.<sup>49</sup>

Η απολιποπρωτεΐνη B είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου και είναι ακόμα καλύτερος από τη μέτρηση της LDL χοληστερόλης και για τα δυο φύλα.<sup>36,50</sup>

### 2.2.9. Λιποπρωτεΐνη (α)

Είναι μια λιποπρωτεΐνη του πλάσματος, η οποία αποτελείται από LDL χοληστερόλη συνδεδεμένη με ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης B100 και ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης (α), συνδεδεμένο στην απολιποπρωτεΐνη B100. Το σωματίδιο της LDL αποτελείται από εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια και περικυκλώνεται από φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη. Η λιποπρωτεΐνη (α) θεωρείται πως

προωθεί τη διαδικασία της αθηρογένεσης, μέσω της εναπόθεσης χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα ή/και μέσω της σύνδεσης σε οξειδωμένα προ-φλεγμονώδη φωσφολιπίδια. Η απολιποπρωτεΐνη (α), αποτελεί το μισό της λιποπρωτεΐνης (α), ίσως ενισχύει την πήξη του αίματος, αναστέλλοντας τη λύση του ινώδους θρόμβου. Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι, ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αυξάνεται καθώς η συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης (α) αυξάνει, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένες πτυχές αυτής της σχέσης που παραμένουν ασαφείς. Επιπλέον, η λιποπρωτεΐνη (α) είναι ο μοναδικός από τους λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου του οποίου οι συγκεντρώσεις διαφέρουν εξαιρετικά και κυμαίνονται από λιγότερο από 0,1 και περισσότερο από 180 nmol/L.<sup>51</sup>

#### 2.2.10. Λιποπρωτεϊνική Λιπάση

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση παράγεται από τα λιποκύτταρα, τα μυϊκά και τα μυοκαρδιακά κύτταρα και απελευθερώνεται μέσω του εξωκυττάριου χώρου, στον αυλό του αγγείου, όπου καθιλώνεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι λιποπρωτεϊνικές λιπάσες αποτελούν το κύριο σύστημα μεταφοράς ενέργειας, αφού έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση υδρολύει τα τριγλυκερίδια, τα οποία μεταφέρονται με τα χυλομικρά, όπως επίσης και εκείνα των VLDL.<sup>5</sup>

#### 2.2.11. Ηπατική Λιπάση

Η ηπατική λιπάση είναι λιπολυτικό ένζυμο, το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων. Υδρολύει τα σωματίδια HDL και LDL, με συνέπεια το σχηματισμό μικρών, πυκνών σωματιδίων HDL και LDL. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την ηπατική λιπάση, σχετίζονται με αύξηση των τριγλυκεριδίων και συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων.<sup>52</sup>

#### 2.2.12. Ακετυλοσυνένζυμο Α Ακυλο-Τρανσφεράση

Η Ακετυλ-Συνένζυμο Α-Ακυλ-Τρανσφεράση (ACAT) καταλύει την εστεροποίηση της χοληστερόλης σε μια ποικιλία ιστών και συμμετέχει ενεργά στη σύνθεση της χοληστερόλης *de novo*, μέσω της αναγωγής της HydroxyMethylGlutaryl Co-enzyme A (HMG-CoA) και των υποδοχέων LDL. Η κυτταρική χοληστερόλη υπάρχει σε δυο μορφές, ελεύθερη και εστεροποιημένη. Η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ ελεύθερης και εστεροποιημένης μορφής είναι

ζωτικής σημασίας για την ομοιοστάση της χοληστερόλης.<sup>53</sup> Η μεγάλη παραγωγή ελεύθερης χοληστερόλης είναι τοξική για τα κύτταρα. Το ένζυμο ACAT ανευρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και χρησιμοποιεί τη χοληστερόλη και το ακετυλοσυνένζυμο Α για τη μετατροπή της ελεύθερης σε εστεροποιημένη χοληστερόλη. Η υδρολάση των εστέρων της χοληστερόλης (Cholesteryl Ester Hydrolases, CEH) αναστρέφει τη διαδικασία εστεροποίησης και μετατρέπει την εστεροποιημένη σε ελεύθερη χοληστερόλη.<sup>54</sup>

#### *2.2.13. Πρωτεΐνη NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1)*

Το 2004 διαπιστώθηκε ότι η πρωτεΐνη NPC1L1, η οποία εντοπίζεται στα εντεροκύτταρα, έχει σημαντική συμμετοχή στη διαδικασία της απορρόφησης της χοληστερόλης.<sup>55</sup>

#### *2.2.14. Πρωτεΐνη ABCA1*

Η ABCA1 ανήκει στην υπεροικογένεια των ABC πρωτεϊνικών μεταφορέων, που είναι υπεύθυνοι για τη διαμεμβρανική μεταφορά πρωτεϊνών, ιόντων και λιποειδών. Εκφράζεται σε όλους τους ιστούς, μέσω του cAMP και διάφορων πυρηνικών υποδοχέων. Ο ρόλος της είναι να συμμετέχει στη μεταφορά της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης προς τις λιποπρωτεΐνες, μέσω των οποίων και αποκαθαίρονται.<sup>5</sup>

### ***2.3. Μεταλλάξεις που ευθύνονται για το φαινότυπο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας***

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι η συχνότερη μορφή γενετικής διαταραχής και προκαλείται κυρίως από μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της LDL. Υπάρχουν όμως και άλλα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν στο μεταβολισμό των σωματιδίων LDL, που οι μεταλλάξεις τους ενδέχεται να οδηγήσουν στην κλινική εικόνα της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Έχει διαπιστωθεί και η ύπαρξη μεταλλάξεων, οι οποίες δεν αφορούν τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης, αλλά συνεπάγονται κλινική εκδήλωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.<sup>5</sup>

Το 2000 οι Saint-Jore και συνεργάτες παρατήρησαν ότι από τα μέλη 33 οικογενειών με διαγνωσμένη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, το 50% παρουσίαζαν μετάλλαξη του υποδοχέα *LDL*, το 15% της απολιποπρωτεΐνης B-100 (μόνο δύο άτομα είχαν την *APOB (R3500Q)*, ενώ στο 35% δεν διαπιστώθηκε μετάλλαξη αυτών των δύο γονιδίων.<sup>56</sup>

**Πίνακας 1:** Ονομασία νόσου ανάλογα με την γενετική διαταραχή<sup>5</sup>

<i>Γενετική διαταραχή</i>	<i>Ονομασία Νόσου</i>
Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της <i>LDL (LDLR)</i>	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
Μεταλλάξεις του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης B-100 ( <i>ApoB</i> )	Οικογενής ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100
Μεταλλάξεις οι οποίες δραστηριοποιούν την πρωτεΐνη <i>PCSK9</i>	Αυτοσωμική επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία τύπου 3
Μεταλλάξεις της προσαρμοστικής πρωτεΐνης <i>ARH</i>	Αυτοσωμική υπολειπόμενη υπερχοληστερολαιμία
Μεταλλάξεις της υδροξυλάσης της 7α-χοληστερόλης ( <i>CYP7A1</i> )	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
Μεταλλάξεις του γονιδίου <i>ABCG5</i> ή <i>ABCG8</i>	Σιτοστερολαιμία

*ARH* = Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Υπερχοληστερολαιμία

### 2.3.1. Μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της *LDL (LDL-R)*

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου των υποδοχέων των σωματιδίων *LDL* οδηγούν σε μερική (ετερόζυγη) ή πλήρη έλλειψη (ομόζυγη) μορφή της έκφρασης των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την πλημμελή κάθαρση της *LDL* χοληστερόλης και την αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα, σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες των φυσιολογικών. Ο υποδοχέας *LDL* είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, αποτελούμενη από 839 αμινοξέα με ένα αρχικό ολιγοπεπτίδιο 21 αμινοξέων και πέντε λειτουργικούς τομείς. Οι μεταλλάξεις του υποδοχέα *LDL* ενδέχεται να επηρεάζουν τη δομή του, τη μεταφορά του από τον ενδοπλασματικό δίκτυο στη συσκευή *Golgi*, την ικανότητα σύνδεσής του με τα

σωματίδια LDL, την ενδοκύττωση του υποδοχέα και σωματιδίου LDL και τέλος την επάνοδο του υποδοχέα στη βιολογική μεμβράνη, μετά την απελευθέρωση του σωματιδίου LDL στο κυτόπλασμα των ηπατικών κυττάρων. Ο ρόλος του μεμβρανικού υποδοχέα LDL στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών είναι καθοριστικής σημασίας. Προκειμένου να μεταφερθεί η χοληστερόλη από το ήπαρ όπου συντίθεται, στα περιφερικά κύτταρα, ενσωματώνεται στον πυρήνα του σωματιδίου LDL. Η πρόσληψη των σωματιδίων LDL από τα κύτταρα γίνεται μέσω των υποδοχέων LDL. Με τον υποδοχέα LDL μπορούν να συνδεθούν και άλλες λιποπρωτεΐνες, εκτός των σωματιδίων LDL, όπως οι IDL, μέσω της απολιποπρωτεΐνης B-100 και της απολιποπρωτεΐνης E, τα κατάλοιπα των χυλομικρών, μέσω της απολιποπρωτεΐνης E, και ορισμένου μεγέθους σωματίδια VLDL. Μετά τη σύνδεση του σωματιδίου LDL, όλο το σύμπλεγμα, υποδοχέας και σωματίδιο LDL, ενδοκυτταρώνεται και μεταφέρεται στα λυσοσώματα, όπου η πρωτεΐνη (apoB-100) του σωματιδίου LDL, διασπάται σε αμινοξέα, και η εστεροποιημένη χοληστερόλη μετατρέπεται σε ελεύθερη. Ο κενός πλέον υποδοχέας LDL επανέρχεται στη μεμβράνη του κυττάρου.<sup>5</sup>

Η συγκέντρωση των υποδοχέων LDL στην κυτταρική μεμβράνη ρυθμίζεται από τα ενδοκυττάρια επίπεδα της χοληστερόλης. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 1200 μεταλλάξεις του υποδοχέα LDL.<sup>55,56</sup> Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν στη μείωση της πρόσληψης των σωματιδίων LDL, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους στο πλάσμα και την αύξηση των συγκεντρώσεων.

Η φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα LDL καθορίζεται από τα ακόλουθα πέντε βήματα: δόμηση του υποδοχέα, η οποία πραγματοποιείται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, μεταφορά του από το ενδοπλασματικό δίκτυο στη συσκευή Golgi, σύνδεσή του με τα σωματίδια LDL, ενδοκύττωση του συμπλέγματος υποδοχέα-σωματιδίου LDL και τέλος ανακύκλωση του υποδοχέα στη βιολογική μεμβράνη, μετά την απελευθέρωση των σωματιδίων LDL στο κυτόπλασμα των ηπατικών κυττάρων.<sup>5</sup>

### **Οι μεταλλάξεις στον Ελληνικό χώρο**

Έχουν ανιχνευθεί 30 περίπου μεταλλάξεις του υποδοχέα LDL στον Ελληνικό πληθυσμό.<sup>57</sup> Οι συχνότερες είναι η Genoa-Palermo [G1646A(G528D)], η Africaner 2 [G1285A(V408M)], η Greece 2 [C858A(S265R)], η Cyprus 1 [C939A(C292X)], η Sicily [G1775A(G571E)] και η San Francisco [T/C81G(C6W)]. Η Genoa-Palermo

ευθύνεται για το 23% των περιπτώσεων, η Africaner 2 για το 15% και η Greece 2 για το 11,5%. Επίσης, παρατηρείται γεωγραφική κατανομή των μεταλλάξεων, καθώς η Africaner 2 παρατηρείται σε περιοχές της Κεντροδυτικής Ελλάδας, η Greece 2 στην Ηπειρωτική Ελλάδα, η Genoa-Palermo επιπολάζει κυρίως στη Δυτική και Βορειοδυτική Ελλάδα και η San Francisco σε περιοχές της Βορειοδυτικής Ελλάδας.

58

### 2.3.2. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης B-100 (ApoB-100)

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης B-100 προκαλούν τη νόσο οικογενή ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100 ή Ελαττωματική απολιποπρωτεΐναιμία B-100 ή Οικογενή δυσ-βήτα-λιποπρωτεΐναιμία. Η συνέπεια της ύπαρξης αυτών των μεταλλάξεων είναι η ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100, η οποία χάνει τις δεσμευτικές της ικανότητες προς τον υποδοχέα LDL, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Η συχνότητα της ανωμαλίας της απολιποπρωτεΐνης B-100 ποικίλλει. Μελέτες βασισμένες σε πληθυσμιακή γενετική ανάλυση κατέγραψαν στη Δανία και στην Καλιφόρνια συχνότητα της μετάλλαξης R3500Q 1/1250 αλλά και 1/209 778 ατόμων στη Σουηδία.<sup>5</sup> Φαινοτυπικά, οι πάσχοντες από την προαναφερόμενη μετάλλαξη δεν διαφέρουν από τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αν και παρουσιάζουν τενόντια ξανθώματα σπανιότερα.

Οι μελέτες σε άτομα με οικογενή ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100 έδειξαν μείωση του ρυθμού κλασματικού καταβολισμού (FCR - Fractional Catabolic Rate) των σωματιδίων L, στον ίδιο βαθμό με εκείνο των ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Επίσης, όλες οι μελέτες συμφωνούν ότι ο ρυθμός σύνθεσης των σωματιδίων LDL είναι μικρότερος, συγκριτικά με εκείνο των ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Επιπλέον, παρατηρούνται διαφορές στο μεταβολισμό των σωματιδίων VLDL και IDL. Οι Pietzsch και συνεργάτες παρατήρησαν ότι τα μεγάλα σωματίδια VLDL (τα VLDL<sub>1</sub>) παράγονται κανονικά, ενώ τα μικρά VLDL (τα VLDL<sub>2</sub>) παράγονται με αυξημένο ρυθμό. Συγχρόνως, ο ρυθμός FCR των σωματιδίων IDL είναι αυξημένος κατά 76% και ο ρυθμός της μεταφοράς τους στα σωματίδια LDL είναι μειωμένος, με συνέπεια τη μείωση της σύνθεσης των σωματιδίων LDL κατά 39%. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τις μελέτες των Gaffney και συνεργατών και των Schaefer και συνεργατών.<sup>59, 60</sup> Επίσης, οι Zulewski et al.,<sup>61</sup> παρατήρησαν αυξημένη σύνθεση των σωματιδίων VLDL

και μείωση των σωματιδίων IDL, ενώ δεν διαπίστωσαν μείωση του FCR των σωματιδίων IDL. Η μείωση της σύνθεσης των σωματιδίων LDL στα άτομα με οικογενή ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100, συγκριτικά με τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, είναι πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη των προδρόμων μορφών των σωματιδίων LDL από τους υποδοχείς LDL, οι οποίοι υπερλειτουργούν, σαν ανταπόκριση στη μείωση της εισόδου στα ηπατοκύτταρα χοληστερόλης, προερχόμενης από τα σωματίδια LDL. Η θεραπεία της οικογενούς ανωμαλίας της απολιποπρωτεΐνης B-100 είναι ταυτόσημη με εκείνη της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.<sup>5</sup>

### 2.3.3. Μεταλλάξεις του γονιδίου, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PCSK9

Οι κονβερτάσες προ-πρωτεϊνών (proprotein convertase, PC) είναι εκκρινόμενα πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία ενεργοποιούν τις πρόδρομες πρωτεΐνες σε βιολογικά ενεργείς, περιορίζοντας την πρωτεόλυση.<sup>62</sup> Τα ένζυμα αυτά απαρτίζουν μια οικογένεια πρωτεϊνασών PC1/3, PC2, PC4, PACE4, PC5/6, PC7, SKI-1 (είναι γνωστή και σαν S1P), και η πρόσφατα προσδιορισμένη NARC-1 (neural apoptosis-regulated convertase-1), γνωστή και σαν PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type-9). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PCSK9 προκαλούν την αυτοσωμική επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία τύπου 3 (HCHOLA3 Autosomal Dominant Hypercholesterolemia type 3). Το 2003, οι Abifadel et al.,<sup>63</sup> κωδικοποίησαν το γονίδιο 3, το οποίο συσχετίζεται με οικογενή υπερχοληστερολαιμία καθώς και το γονίδιο PCSK9, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη NARC-1/PCSK9. Η πρωτεΐνη αυτή συνήθως εκφράζεται στο ήπαρ, τα κύτταρα του εντέρου και τα νεφρικά κύτταρα. Η παρουσία της πρωτεΐνης PCSK9 είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση και περαίωση της αυτοκαταλυτικής διεργασίας. Στους ενήλικες, η πρωτεΐνη PCSK9 συντίθεται στο ήπαρ και τα εντερικά κύτταρα, αλλά μόνο τα ηπατοκύτταρα την αποδεσμεύουν στην κυκλοφορία, όπου ενδέχεται να απενεργοποιηθεί, αποσπώμενη από την φουρίνη. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PCSK9 συσχετίζονται με υπερχοληστερολαιμία ή με υποχοληστερολαιμία. Η gain-of-function μετάλλαξη της πρωτεΐνης PCSK9 οδηγεί στο φαινότυπο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Η loss-of-function μετάλλαξη της πρωτεΐνης PCSK9, όπως είναι η R46L (3.6% των λευκών), η Y142X και η C679X (2.6% των Αφροαμερικανών) παρουσιάζουν σημαντική μείωση της επίπτωσης καρδιαγγειακών



νοσημάτων. Οι μεταλλάξεις *Y142X* και *C679X* συσχετίζονται με μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης κατά 28% στο πλάσμα και μείωση της συχνότητας της εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων κατά 88% .<sup>5</sup>

#### 2.3.4. Μεταλλάξεις του γονιδίου της προσαρμοστικής πρωτεΐνης *ARH*

Η εμφάνιση του φαινοτύπου της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας - Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Υπερχοληστερολαιμία (*ARH-Autosomal Recessive Hypercholesterolemia*)- στα άτομα των οποίων οι γονείς παρουσίαζαν φυσιολογικά επίπεδα λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, οφείλεται στη διαταραχή της ενδοκυττάρωσης του υποδοχέα *LDLR*. Η βλάβη αυτή προκαλείται από μετάλλαξη της προσαρμοστικής πρωτεΐνης, η οποία ενεργοποιεί τη διαδικασία ενδοκύττωσης του υποδοχέα *LDL*. Συγκεκριμένα, διαταράσσεται η αλληλεπίδραση μεταξύ της κυτταροπλασματικής περιοχής του υποδοχέα *LDL* και της δομικής περιοχής φωσφοτυροσίνης της πρωτεΐνης *ARH* (*Autosomal Recessive Hypercholesterolemia protein*), με αποτέλεσμα την αδυναμία πρόσδεσης του υποδοχέα *LDL* στην κλαθρίνη και την προσαρμοστική πρωτεΐνη 2 (*Adaptive Protein 2, AP2*). Οι ασθενείς με αυτοσωμική υπολειπόμενη υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζουν παρόμοια φαινοτυπικώς εικόνα, με εκείνη της ομόζυγης μορφής της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Η νόσος αυτή επιπολάζει στη Σαρδηνία.<sup>64</sup>

#### 2.3.5 Μεταλλάξεις του γονιδίου *CYP7A1*

Το 2002, οι Pullinger και συνεργάτες μελέτησαν δύο αδελφούς, ομόζυγους στην έλλειψη της υδροξυλάσης της 7α-χοληστερόλης. Οι ασθενείς είχαν τιμές χοληστερόλης 306 mg/dl και 346 mg/dl, τριγλυκεριδίων 61 mg/dl και 410 mg/dl, HDL χοληστερόλης 107 mg/dl και 51 mg/dl και LDL χοληστερόλης 197 mg/dl και 213 mg/dl αντιστοίχως. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η γονιδιακή αυτή διαταραχή ενδέχεται να οδηγεί σε μείωση της παραγωγής χολικών αλάτων και συσσώρευση χοληστερόλης στο ήπαρ, με συνέπεια την υποβάθμιση των υποδοχέων *LDL* και την εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας, χολολιθιάσεων και πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου. Στις περιπτώσεις αυτές η αποτελεσματικότητα των αναστολέων της 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A αγωγάσης (στατίνες) στην ευαισθητοποίηση των υποδοχέων *LDL* είναι ανεπαρκής, λόγω αύξησης των επιπέδων της ενδοηπατικής χοληστερόλης. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι η μετάλλαξη του γονιδίου *CYP7A1* πρέπει να συμπεριληφθεί στις μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν σε κλινική οικογενή

υπερχοληστερολαιμία. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές επισημαίνουν ότι είναι αναγκαία η μελέτη περισσότερων περιστατικών προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.<sup>65</sup>

#### 2.3.6. Μεταλλάξεις του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E (*ApoE*)

Το αρχικό ενδιαφέρον έρευνας εστιάστηκε στη σχέση της απολιποπρωτεΐνης E με τη δυσλιπιδαιμία τύπου III και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Η απολιποπρωτεΐνη E κωδικοποιείται από ένα γονίδιο (*ApoE*), το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και περιέχει τέσσερα εξόνια και τρία ιντρόνια. Υπάρχουν τρεις κύριες απολιποπρωτεϊνικές E ισομορφές, οι E2, E3 και E4, οι οποίες κωδικοποιούνται από τρία αλληλόμορφα γονίδια, τα E2, E3 και E4. Τα αλληλόμορφα ή αλλήλια κληρονομούνται με συνεπικρατούντα χαρακτήρα, με αποτέλεσμα να υπάρχουν 6 διαφορετικοί γονότυποι. Ο ομόζυγος γονότυπος E3/E3 είναι ο φυσιολογικός γονότυπος, (παρατηρείται στο 75% των ατόμων της Καυκάσιας φυλής) και χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυστεΐνης στο κωδικόνιο 112 και αργινίνης στο κωδικόνιο 158. Δεύτερος σε σειρά συχνότητας γονότυπος είναι ο E3/E4 (15% των ατόμων της Καυκάσιας φυλής), στον οποίο η κυστεΐνη έχει αντικατασταθεί από αργινίνη. Το αλληλόμορφο E2 παρατηρείται σε συχνότητα 10% των ατόμων της Καυκάσιας φυλής. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί αρκετές μεταλλάξεις του γονιδίου *ApoE* (συχνότερα συσχετίζονται με τη δυσλιπιδαιμία τύπου III). Το 2005 οι Hubáček et al.,<sup>66</sup> περιέγραψαν μια μετάλλαξη του γονιδίου *ApoE*, σε δυο μέλη μιας οικογένειας Τσέχων. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης της μητέρας (ομοζυγώτης για *Apo E2\**) ήταν 292 mg/dl, των τριγλυκεριδίων 156 mg/dl, της HDL χοληστερόλης 84 mg/dl και της LDL χοληστερόλης 175 mg/dl. Ωστόσο, ο γιος της παρουσίαζε φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ. Οι ερευνητές ερμήνευσαν αυτό το εύρημα με βάση τη διαφορά ηλικίας και σωματικού βάρους μεταξύ μητέρας και γιού. Επίσης, σημειώθηκε ότι η μετάλλαξη *Apo E2\** (*Arg136 --> Cys*) δεν προκάλεσε δυσλιπιδαιμία τύπου III, όπως θα αναμενόταν.

## 2.4 Διαγνωστικά κριτήρια της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών έγινε από τον John Gofman το 1949 και ακολούθησε ο Donald Fredrickson το 1965. Ο Fredrickson ταξινόμησε τις δυσλιπιδαιμίες ανάλογα με τα επίπεδα των λιπιδίων στο περιφερικό αίμα. Παρά ταύτα, η ταξινόμηση αυτή δεν ερμήνευε αιτιολογικά τη νόσο, αφού αυξημένη ολική χοληστερόλη μπορεί να οφείλεται σε ακατάλληλη διατροφή, σε υποθυρεοειδισμό, στην πολύ αυξημένη χοληστερόλη της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Σήμερα, οι δυσλιπιδαιμίες ταξινομούνται με βάση τις γονιδιακές τους μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις προκαλούν νοσήματα όπως η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η οικογενής ανωμαλία της απολιποπρωτεΐνης B-100, η οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία κλ.π.<sup>5</sup>

Επιστημονικές ομάδες και οργανισμοί έχουν θεσπίσει κριτήρια για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, τα οποία αναφέρονται στη συνέχεια.

### **Κριτήρια του οργανισμού Simon Broome M. Βρετανία<sup>67,68</sup>**

#### **α. Βέβαιη διάγνωση**

##### **i). Ολική χοληστερόλη:**

>260 mg/dL σε παιδιά <16 ετών

>290 mg/dL σε ενήλικους

##### **ii). LDL χοληστερόλη >190 mg/dL**

##### **iii). Ξανθώματα τενόντων στον ασθενή ή σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού.**

#### **β. Πιθανή διάγνωση**

##### **i). Ολική χοληστερόλη:**

>260 mg/dL σε παιδιά <16 ετών

>290 mg/dL σε ενήλικους

##### **ii). LDL χοληστερόλη >190 mg/dL**

iii). Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου σε συγγενή 2<sup>ου</sup> βαθμού <50 ετών, ή σε συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού <60 ετών, ή δυσλιπιδαιμία σε συγγενή 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με ολική χοληστερόλη >290 mg/dL.

### **Κριτήρια σύμφωνα με το πρόγραμμα Dutch Lipid Clinic Network<sup>69,70</sup>**

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, με βάση τα κριτήρια του Dutch τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του ασθενούς

βαθμολογούνται από 1 έως 8 και ακολουθεί η άθροιση των βαθμολογιών. Ανάλογα με το άθροισμα, η διάγνωση χαρακτηρίζεται σαν σαφής, πιθανή ή ενδεχόμενη.

- |  |            |
|--|------------|
| i) Γνωστή DNA μετάλλαξη ή LDL χοληστερόλη >330 mg/dL   | 8 βαθμοί   |
| ii) Ξανθώματα τενόντων   | 6 βαθμοί   |
| iii) LDL χοληστερόλη 250-326 mg/dL   | 5 βαθμοί   |
| iv) Γεροντότοξο σε ηλικία <45 ετών   | 4 βαθμοί   |
| v) LDL χοληστερόλη 190-246 mg/dL   | 3 βαθμοί   |
| vi) Ξανθώματα ή πρώιμο γεροντότοξο σε συγγενή 1 <sup>ου</sup> βαθμού,<br>ή LDL χοληστερόλη >95 <sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στην παιδική ηλικία<br>ή πρώιμη στεφανιαία νόσος στο συγγενή  | 2 βαθμοί   |
| vii) Οικογενειακό ιστορικό: 1 <sup>ου</sup> βαθμού συγγενής με πρώιμη στεφανιαία νόσο<br>ή LDL χοληστερόλη >95 <sup>η</sup> εκατοστιαία θέση (σε συγγενή <18 ετών, 2 βαθμούς)<br>ή ατομικό ιστορικό LDL χοληστερόλης 155-190 mg/dL | 1 βαθμός   |
| Αξιολόγηση >8 βαθμοί /σαφής νόσηση, 6-8 βαθμοί /πιθανή νόσηση<br>/ενδεχόμενη νόσηση από οικογενή υπερχοληστερολαιμία.  | 3-5 βαθμοί |

### **Τροποποιημένα κριτήρια Μεγάλης Βρετανίας**

Στην ταξινόμηση αυτή το κάθε εύρημα έχει τον αριθμό του. Η παρουσία των ανάλογων αριθμών χαρακτηρίζει τη διάγνωση ως σαφή ή πιθανή ή ενδεχόμενη.

1. Μετάλλαξη του DNA
2. Ξανθώματα τενόντων στον ασθενή ή σε συγγενή 1<sup>ου</sup>/2<sup>ου</sup> βαθμού
3. Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου σε συγγενή 2<sup>ου</sup> βαθμού <50 ετών ή σε συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού <60 ετών
4. Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας σε συγγενή 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με ολική χοληστερόλη >290 mg/dL
5. Ολική χοληστερόλη: >260 mg/dL σε παιδιά <16 ετών και >290 mg/dL σε ενηλίκους
6. LDL χοληστερόλη: >155 mg/dL σε παιδιά <16 ετών και >190 mg/dL σε ενηλίκους

Σαφής διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας όταν ο ασθενής παρουσιάζει το κριτήριο με αριθμό 5 ή 6 και το 1, πιθανή διάγνωση όταν ο ασθενής παρουσιάζει το κριτήριο με αριθμό 5 ή 6 και το 2, και ενδεχόμενη όταν ο ασθενής παρουσιάζει το κριτήριο με αριθμό 5 ή 6 και 3 ή 4.

## **Διαγνωστική βαθμολόγηση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στα παιδιά**

Η βαθμολόγηση γίνεται εφαρμόζοντας την παρακάτω εξίσωση:

$-12,8 + 0,034 \times \text{LDL}_{\text{πριν}} (\text{mg/dl}) + 0,03 \times \text{LDL}_{\text{μετά τη δίαιτα}} (\text{mg/dL}) + 1,8$  εάν οι γονείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι υπό θεραπεία με στατίνες.

Τιμή LDL χοληστερόλης είναι μετά από 3 μήνες υπολιπιδαιμικής δίαιτας.

Για πρακτικούς λόγους, η πιθανότητα να παρουσιάσει ένα παιδί οικογενή υπερχοληστερολαιμία υπολογίζεται από τη βαθμολογία της ακόλουθης εξίσωσης:

$$P = 1/(1 + \exp(-\text{βαθμολογία}))$$

Εφαρμόζοντας την παραπάνω εξίσωση τα παιδιά μπορεί να ταξινομηθούν σε 4 ομάδες:

- i). Σαφής νόσηση,  $P \geq 75\%$
- ii). Πιθανή νόσηση,  $50\% \leq P \leq 74\%$
- iii). Υπάρχει πιθανότητα νόσησης,  $25\% \leq P \leq 49\%$
- vi). Απίθανη η νόσηση,  $P < 25\%$

### **2.5. Κλινικά σημεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας**

Το κύριο χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι η εμφάνιση ξανθωμάτων, τα οποία αξιολογούνται ανεξάρτητα από το αν αφορούν τον ίδιο τον ασθενή ή πάσχοντες συγγενείς του και θέτουν με μεγαλύτερη βεβαιότητα τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

#### Ξανθώματα

Τα ξανθώματα αποτελούνται από ινώδη συνδετικό ιστό και αφρώδη κύτταρα με άφθονα σταγονίδια λίπους στο κυτταρόπλασμά τους, και σχηματίζονται από τη μεταφορά των λιπιδίων από το αγγειακό τοίχωμα στους γειτονικούς ιστούς, με αποτέλεσμα τη φαγοκύττωσή τους από τα μακροφάγα. Η εξωκυττάρια χοληστερόλη κρυσταλλοποιείται στις διακυτταρικές σχισμές και προκαλεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις, με παρουσία γιγαντοκυττάρων, τα οποία οδηγούν στο σχηματισμό ινώδους συνδετικού ιστού.<sup>71</sup> Τα ξανθώματα εμφανίζονται συχνότερα στους τένοντες, ενώ στα παιδιά εκδηλώνονται συχνότερα σαν οζώδη ξανθώματα. Ωστόσο, τα ξανθώματα μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος και να εισχωρήσουν σε οποιονδήποτε ιστό.<sup>72</sup> Οι Turk et al.,<sup>73</sup> περιέγραψαν ασθενή με

υπερχοληστερολαιμία και ενδοκρανιακό ξάνθωμα, το οποίο είχε εισχωρήσει κατά μήκος της έσω επιφάνειας του ινιακού οστού, και το οποίο αφαιρέθηκε χειρουργικώς. Έχουν επίσης, περιγραφεί οστικά ξανθώματα, τα οποία προδιαθέτουν σε παθολογικά κατάγματα, ιδιαίτερα όταν εντοπίζονται σε μακρά οστά όπως το μηριαίο ή το βραχιόνιο, ενώ έχει διαπιστωθεί η εντόπιση ξανθωμάτων και στα μικρά οστά των άκρων χειρών, τη σπονδυλική στήλη και τα οστά της λεκάνης.<sup>74,75</sup>

Η εμφάνιση ξανθωμάτων, στα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, υποδηλώνει δυσμενέστερη έκβαση, συγκριτικά με εκείνη των πασχόντων, χωρίς ξανθώματα. Οι Civeira et al.,<sup>76</sup> μελέτησαν 951 άνδρες και γυναίκες με γονιδιακά διαγνωσμένη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Από τα άτομα αυτά, τα 278 παρουσίαζαν ξανθώματα. Η εμφάνιση των ξανθωμάτων ήταν συνάρτηση της ηλικίας του πάσχοντος, με ανοδική τάση μέχρι τα 60 έτη και μείωση της συχνότητας εμφάνισης τους μετά την ηλικία των 60 ετών. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης ήταν υψηλότερα στα άτομα με ξανθώματα, συγκριτικά με τα επίπεδα εκείνων χωρίς. Η HDL χοληστερόλη ήταν χαμηλότερη στα άτομα με ξανθώματα, συγκριτικά με εκείνη των ατόμων χωρίς. Η λιποπρωτεΐνη (a), ο γονότυπος του γονιδίου *APOE* και ο τύπος της μετάλλαξης του γονιδίου του υποδοχέα *LDL* δεν παρουσίασαν καμία διαφορά μεταξύ των ατόμων με ή χωρίς ξανθώματα. Επίσης, από τα 279 άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και ξανθώματα, τα 102 εμφάνισαν πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο, ενώ από τα 673 άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς ξανθώματα, μόνο τα 93 εμφάνισαν πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο. Η σχετική πιθανότητα για πρώιμα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν υψηλότερη στις γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες (4,5 έναντι 2,3), και αυξανόταν στο 3,6 στους νεότερους (<51 ετών).<sup>5</sup>

### Τενόντια ξανθώματα

Τα τενόντια ξανθώματα εντοπίζονται μεταξύ των ινών των τενόντων και κινούνται μαζί με τους τένοντες, (Εικόνα 1). Σχηματίζονται στους Αχιλλείους τένοντες, την κνήμη, την περιοχή της πρόσφυσης του επιγονάτιου τένοντα και τους εκτατικούς μύες των δακτύλων των χεριών και σπανιότερα, στους εκτατικούς τένοντες του μεγάλου δακτύλου και του τρικεφάλου, και τους τένοντες της ραχιαίας επιφάνειας της παλάμης. Το δέρμα που επικαλύπτει το ξάνθωμα δεν μεταβάλλει συνήθως τη χροιά του και δεν φλεγμαίνει. Ωστόσο, τα τενόντια ξανθώματα μπορεί να προκαλέσουν τενοντίτιδα, η οποία αφορά συχνότερα στον Αχιλλείο τένοντα, όπου η

παρουσία του ξανθωματικού όγκου έχει σαν συνέπεια τοπικό ερεθισμό από τα υποδήματα. Σπάνια, μπορεί να παρουσιαστεί ρήξη του τένοντα.<sup>77</sup>

**Εικόνα 1:** Τενόντια Ξανθώματα



#### Οζώδη ξανθώματα του δέρματος

Τα οζώδη δερματικά ξανθώματα εμφανίζονται στους αγκώνες, στα γόνατα, στους γλουτούς και αφορούν συνήθως τα παιδιά. Επιπλέον, δεν προκαλούν πόνο, συνοδεύονται από τοπικό υποδόριο οίδημα και εμφανίζονται στα σημεία τριβής και τραυματισμού του δέρματος (αγκώνες, γόνατα, γλουτοί) (Εικόνα 2). Τα οζώδη ξανθώματα μπορεί να εμφανιστούν σαν μεμονωμένο ξάνθωμα ή σαν πολλαπλά. Επίσης, το μέγεθος τους ποικίλλει από μεγέθους φακής μέχρι λεμονιού/πορτοκαλιού. Μερικές φορές, τα οζώδη δερματικά ξανθώματα συγχωνεύονται και σχηματίζουν μεγάλους όγκους.<sup>5</sup>

**Εικόνα 2:** Οζώδη Ξανθώματα



### Γεροντότοξο ή τόξο του κερατοειδούς

Το γεροντότοξο ή τόξο του κερατοειδούς είναι ένα υπόλευκο τόξο από εναπόθεση λίπους στον κερατοειδή, συχνά με μορφή δακτυλίου, (Εικόνα 3). Στα άτομα, τα οποία το εμφανίζουν πριν την ηλικία των 40 η διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας τίθεται με πιθανότητα 80%.

Το 1852, ο Γερμανός παθολογοανατόμος Rudolf Virchow παρατήρησε τη σχέση του τόξου του κερατοειδούς με την αθηροσκλήρωση και υπέθεσε ότι αυτό σχηματίζεται υπό την επίδραση των ίδιων μηχανισμών με εκείνους της αθηροσκλήρωσης.<sup>78</sup> Ωστόσο, το 1892 ο William Osler, δήλωνε ότι το γεροντότοξο δεν σχετίζεται με διαταραχές των λιπιδίων, οι οποίες επηρεάζουν την καρδιά.<sup>79</sup> Οι Zech και Hoeg<sup>80</sup> μελέτησαν τη σχέση του τόξου του κερατοειδούς με την ομόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σε 17 πάσχοντες. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του τόξου στον κερατοειδούς και του δείκτη εναπόθεσης ασβεστίου.<sup>81</sup> Ωστόσο, τα ξανθώματα των Αχιλλείων τενόντων παρουσίαζαν μεγαλύτερη συσχέτιση με τον ανωτέρω δείκτη. Οι Winder et al.,<sup>82</sup> μελέτησαν 154 άτομα, τα οποία έπασχαν από την ετερόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και τους συνέκριναν με 633 υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε η ύπαρξη κάποιου τμήματος του τόξου του κερατοειδούς στους μισούς πάσχοντες από την ετερόζυγη μορφή της νόσου ηλικίας 31-35 ετών και στους μισούς της ομάδας ελέγχου, σε άτομα όμως ηλικίας >41 ετών. Ολοκληρωμένο δακτύλιο παρουσίασαν οι μισοί πάσχοντες από την ετερόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας μέχρι της ηλικίας των 50 ετών και μόνο το 5% της ομάδας ελέγχου. Το τόξο του κερατοειδούς δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.<sup>5</sup>

**Εικόνα 3:** Γεροντότοξο

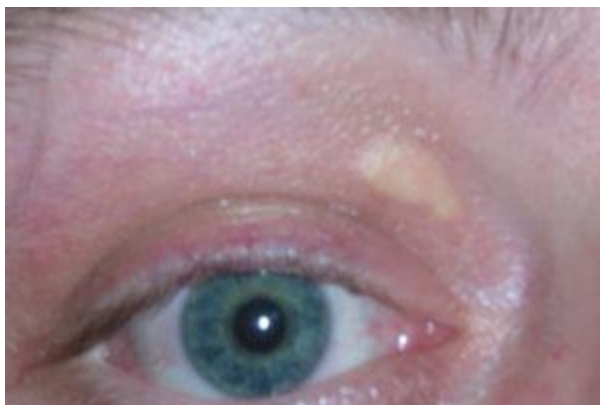




## Ξανθελάσματα

Τα ξανθελάσματα εμφανίζονται στο δέρμα των βλεφάρων. Περιέχουν εστέρες χοληστερόλης και θέτουν τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας μόνο στο 40% των περιπτώσεων, (Εικόνα 4). Μπορεί να εμφανιστούν σε άτομα με αυξημένα ή και φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης.

**Εικόνα 4:** Ξανθελάσματα



## Μεταβολές των λιπιδίων στο πλάσμα

Στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρατηρούνται μεταβολές των λιπιδίων στο πλάσμα όπως:

Αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης

Φυσιολογικά ή σπανίως αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων

Αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης

Συχνά παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

## **2.6. Κλινική επίπτωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας**

### Σιωπηρή αθηροσκλήρωση

Σιωπηρή αθηροσκλήρωση έχει παρατηρηθεί σε παιδιά με ετερόζυγη και με ομόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.<sup>83</sup> Η αθηροσκλήρωση επηρεάζει κυρίως τις μεγάλου μεγέθους αρτηρίες, όπως την αορτή, τις καρωτίδες, και τις λαγόνιες, καθώς και τις μέσου μεγέθους αρτηρίες, όπως οι στεφανιαίες και οι ιγνυακές.<sup>84</sup> Οι πρώτες ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται στην αορτή και τα στεφανιαία αγγεία, στα παιδιατρικά νεκροτομικά παρασκευάσματα, είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις. Οι λιπώδεις γραμμώσεις είναι λεπτές κιτρινόχρες αλλοιώσεις, του έσω χιτώνα. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αφρωδών κυττάρων, τα

οποία περιέχουν εστεροποιημένη και ελεύθερη χοληστερόλη. Η πλειοψηφία των αφρωδών κυττάρων αποτελείται από μακροφάγα. Στις λιπώδεις γραμμώσεις παρατηρείται μικρός αριθμός λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία πολλαπλασιάζονται και επικρατούν στη διάρκεια εξέλιξης των αλλοιώσεων, ενώ συνυπάρχουν και T-λεμφοκύτταρα.<sup>5</sup> Εκτός από τις λιπώδεις γραμμώσεις, στα παιδιατρικά νεκροτομικά παρασκευάσματα, έχει αναφερθεί πάχυνση του καρωτιδικού τοιχώματος.<sup>85</sup>

#### Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, σχετίζεται με μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου έχει διαπιστωθεί σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.<sup>86</sup>

Η υπερηχογραφική μέτρηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής είναι μια αναίμακτη και ασφαλής μέθοδος εκτίμησης της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Η διαδικασία είναι απλή και αρχίζει με την απόφραξη του προς εκτίμηση αγγείου. Η απόφραξη του αγγείου επιτυγχάνεται με φούσκωμα του αεροθαλάμου του μανόμετρου στα 50 mm Hg άνω της συστολικής πίεσης του εξεταζόμενου. Αυτό προκαλεί αγγειοδιαστολή του τμήματος του αγγείου, αμέσως μετά την απόφραξη. Μετά την αφαίρεση του αέρος από την περιχειρίδα παρατηρείται 5πλάσια ως 6πλάσια ροή αίματος στο αγγείο, προκαλώντας αύξηση της τοιχωματικής διαμητικής τάσης το οποίο στη συνέχεια, προκαλεί διαστολή του αγγείου για χρονικό διάστημα 30 δευτερολέπτων ως και 5 λεπτών.<sup>87</sup>

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας, σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ηλικίας 6-7 ετών και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου σε συγγενείς πρώτου ή δευτέρου βαθμού.<sup>88</sup> Δεν έχει ωστόσο διαπιστωθεί, μειωμένη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, χωρίς οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, παρόλο που τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ήταν παρόμοια με εκείνα των παιδιών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου.<sup>89</sup>

#### Πάχυνση του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών

Τα παιδιά με ετερόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας εμφανίζουν πάχυνση του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών, η οποία επιδεινώνεται με ταχύτητα διπλάσια εκείνης των υγιών παιδιών.<sup>90</sup> Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, όπου

χορηγήθηκε αναστολέας της HMG CoA αγωγιάσης (στατίνη) ή εικονικό φάρμακο, σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, διαπιστώθηκε ότι η μείωση της LDL χοληστερόλης συνοδευόταν από μείωση του πάχους του καρωτιδικού τοιχώματος.<sup>91</sup>

Οι ασθενείς με ετερόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας συμπεριλαμβάνονται συχνά σε παρόμοιες μελέτες, καθώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης στεφανιαίας νόσου και επιταχυνόμενης πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων.<sup>92</sup>

### Πρώιμη στεφανιαία νόσος

Η πρωτοποριακή μελέτη των Goldstein et al.,<sup>28</sup> έδειξε ότι το 50% των ανδρών και το 20% των γυναικών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία θα υποστούν ένα πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο πριν από την ηλικία των 50 ετών. Τα εντυπωσιακά στοιχεία από την Simon Broome Register Group της Μεγάλης Βρετανίας επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά, αφού σε 1185 άτομα με ετερόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, τα οποία παρακολουθήθηκαν επί 16 χρόνια, έδειξαν ότι οι γυναίκες είχαν 125 φορές και οι άνδρες 48 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρώιμου καρδιακού θανάτου, πριν από την ηλικία των 40 ετών, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Επίσης, από τα μείζονα πρώιμα καρδιακά επεισόδια, ποσοστό 9% οφείλεται στην ετερόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Εξάλλου, στις νεκροτομικές μελέτες εντοπίστηκαν λιπώδεις γραμμώσεις και αθηρωματικές πλάκες στην αορτή και τις στεφανιαίες αρτηρίες παιδιών (ηλικίας και 2 ετών) με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Οι χωρίς θεραπεία άνδρες έχοντας την νόσο, θα εκδηλώσουν καρδιαγγειακά επεισόδια ή θάνατο σε ποσοστό 80%, ως την ηλικία των 60 ετών και οι γυναίκες σε ποσοστό 50%, ως την ίδια ηλικία. Επιπλέον υπολογίζεται ότι, η συχνότητα της νόσου σε άτομα, τα οποία επέζησαν από έμφραγμα μυοκαρδίου, ηλικίας <60 ετών, είναι 3%-5%.<sup>5</sup>

### Στένωση των καρωτίδων

Είναι ευρύτερα γνωστό ότι οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών νοσημάτων, αλλά είναι λιγότερο γνωστές οι εξωκαρδιακές επιπτώσεις της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Αυτό συμβαίνει διότι δεν υπάρχουν αρκετά τεκμηριωμένα στοιχεία, σχετικά με τη

συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων, προκαλούμενων από την αθηρωμάτωση των περιφερικών αρτηριών.<sup>93</sup> Οι μελέτες, οι οποίες διενεργήθηκαν μέχρι σήμερα με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, μικρή περίοδο παρακολούθησης και όχι καλά επιλεγμένες ομάδες ελέγχου δεν έχουν απαντήσει στο ερώτημα αν τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζουν συχνότερα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.<sup>94</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, η διάγνωση της καρωτιδικής στένωσης είναι ευχερής, αρκεί ο ασθενής να παραπεμφθεί για υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση. Μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να απαιτηθούν περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις, όπως μαγνητική αγγειογραφία, αξονική αγγειογραφία, αξονική τομογραφία εγκεφάλου και ψηφιακή αγγειογραφία καρωτίδων.

Η νόσος των καρωτίδων είναι η αιτία αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ποσοστό περίπου 30%. Οι Postiglione et al.,<sup>95</sup> μελέτησαν 30 άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και παρατήρησαν στενώσεις των καρωτιδικών αρτηριών σχεδόν στους μισούς. Οι Tonstad et al.,<sup>96</sup> εντόπισαν στένωση των καρωτίδων σε ποσοστό 10% σε παιδιά και εφήβους με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ηλικίας 10-19 ετών ενώ παρόμοια ευρήματα δεν διαπιστώθηκαν σε κανένα υγιές παιδί. Οι Ershova et al.,<sup>97</sup> πιστεύουν ότι η εκτίμηση των πλακών είναι περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος από μόνη την εκτίμηση του πάχους του τοιχώματός τους.

### Περιφερική αρτηριοπάθεια

Μετά την εφαρμογή της υπερηχογραφικής μεθόδου εκτίμησης, το ποσοστό εμφάνισης διαλείπουσας χωλότητας ήταν 30%-45% στα άτομα με ετερόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.<sup>98</sup> Οι συχνότερα εξεταζόμενες περιφερικές αρτηρίες στα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι οι αρτηρίες των κάτω άκρων, οι μεσεντέριες και σπανιότερα οι νεφρικές αρτηρίες. Οι Rubba et al.,<sup>99</sup> μελέτησαν 62 άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και διαπίστωσαν σε ποσοστό 6,5%, παθολογικό σφυρο-βραχιόνιο δείκτη, υπολογιζόμενο με υπερηχογραφία Doppler. Ο παθολογικός σφυρο-βραχιόνιος δείκτης υποδηλώνει στενωτικές βλάβες του αγγείου. Εξάλλου, με υπερηχογραφία Doppler εκτιμήθηκαν οι καρωτίδες και οι μεσεντέριες αρτηρίες. Διαπιστώθηκε ότι από τις 372 αρτηρίες, οι οποίες εξετάστηκαν, ποσοστό 12,1% παρουσίαζαν παθολογικό υπερηχογράφημα Doppler. Η σύγκριση των ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου, έδειξε μεγαλύτερη συχνότητα βλαβών στις αρτηρίες των πασχόντων. Ο μέσος όρος

ηλικίας των ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και αρτηριακές βλάβες ήταν 45,3 έτη, ενώ χωρίς βλάβες ήταν 30,7 έτη.

### Στένωση αορτικής βαλβίδας, υπερβαλβιδική αορτική στένωση

Στην ομόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, αναπτύσσεται αρχικά αθηρωμάτωση στην αορτική ρίζα, προκαλώντας υπερβαλβιδική στένωση, η οποία επεκτείνεται στα στεφανιαία στόμια. Παρατηρείται, επίσης, εισχώρηση των λιπιδίων στις γλωχίνες της αορτικής βαλβίδας, με συνέπεια την πάχυνσή τους και τη στένωση της βαλβίδας.<sup>100</sup>

Σήμερα, η αντιμετώπιση των παιδιών με ομόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι σαφώς βελτιωμένη, με αποτέλεσμα την επιβίωσή τους μέχρι και την ενήλικη ζωή. Αυτό σημειοδοτεί ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αλληπάλληλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Χαρακτηριστικό σημείο αυτών είναι η «δίκην πορσελάνης» αορτή, κατάσταση η οποία περιπλέκει την έκβαση των χειρουργικών επεμβάσεων. Τέλος, θα πρέπει να υπολογίζεται προεγχειρητικά η έκταση της νόσου και η εναπόθεση ασβεστίου στα αγγεία.<sup>5</sup>

## **2.7. Θεραπεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας**

Ποικίλες θεραπείες έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας με την κάθε μια να παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Υπάρχει η θεραπεία υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης, η φαρμακευτική θεραπεία με διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων οι οποίες επηρεάζουν διάφορους οδούς απορρόφησης και μεταβολισμού της χοληστερόλης και τέλος οι παρεμβατικές θεραπείες με ισόβιο LDL-αφαίρεση και ενδεχομένως μεταμόσχευση ήπατος.<sup>5,101</sup>

### **2.7.1. Διατροφή**

Η διατροφική παρέμβαση σπανίως μπορεί να διορθώσει τις πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες. Ωστόσο, ο στόχος είναι η μείωση της διατροφικής πρόσληψης λίπους, ώστε να μην επιβαρύνεται η ήδη υπάρχουσα διαταραχή.<sup>5</sup>

Οι διατροφικές οδηγίες αφορούν κυρίως την μειωμένη κατανάλωση ζωικών λιπών, των απλών υδατανθράκων και την αυξημένη κατανάλωση των σύνθετων υδατανθράκων. Επίσης, συνιστάται η καθιέρωση κατάλληλου πρωινού, η αυξημένη κατανάλωση δημητριακών, φυτικών ινών, λαχανικών και φρούτων και τέλος, η αυξημένη κατανάλωση ψαριών. Γενικά, συνιστάται η πρόσληψη λίπους, να

αντιστοιχεί στο 30% του συνόλου των θερμίδων (με αναλογία κεκορεσμένα/μονοακόρεστα/πολυακόρεστα 1:1:1), ενώ σε ακραίες περιπτώσεις, τα κεκορεσμένα περιορίζονται από 10% σε 7%. Συνιστάται επίσης, ο περιορισμός της διατροφικής χοληστερόλης σε <300 mg/ημερησίως και τέλος, ο περιορισμός της ποσότητας της τροφής, ώστε να διατηρείται το ιδανικό σωματικό βάρος. Αυτή η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 9%-12%.<sup>102</sup> Η μετανάλυση 60 μελετών διατροφικής παρέμβασης έδειξε ότι η αντικατάσταση των trans λιπαρών με πολυακόρεστα βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ.<sup>103</sup>

Οι κατευθυντήριες Οδηγίες από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA), υποστηρίζουν ότι η κατάλληλη διαιτητική θεραπεία πρέπει να επιπροστίθεται στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, σε παιδιά και εφήβους.<sup>104</sup> Σε μερικές περιπτώσεις, η διατροφική παρέμβαση μπορεί να επιφέρει χαμηλότερη απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και αύξηση των τριγλυκεριδίων. Αυτό οδήγησε την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία να συστήσει στα άτομα αυτά, την αύξηση της πρόσληψης n-3-λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών σόγιας. Η αποτελεσματικότητα αυτής της οδηγίας δεν επιβεβαιώθηκε στην πρόσφατη ανασκόπηση των Shafiq et al.<sup>105</sup>

Επίσης, υπάρχουν ομάδες τροφών, οι οποίες ασκούν ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Οι Cleghorn et al.,<sup>5</sup> παρατήρησαν μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 9% και της LDL χοληστερόλης κατά 12%, στα άτομα τα οποία αντικατέστησαν το βούτυρο με φυτικές στερόλες, σε δόση 2g ημερησίως.

Σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση, οι Katan et al.,<sup>106</sup> έδειξαν ότι οι φυτικές στερόλες μειώνουν την LDL χοληστερόλη. Η κατανάλωση στερολών ή στανολών, σε δόση 2 g/ημερησίως μειώνει την LDL χοληστερόλη κατά 19%.<sup>107</sup> Σε μια άλλη μελέτη, οι Dumolt & Rideout<sup>108</sup> ανέφεραν στα αποτελέσματά τους ότι η προσθήκη φυτικών στερολών στην υπάρχουσα υπολιπιδαιμική θεραπεία, βελτιώνει περαιτέρω το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι πρόσφατες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας δεν συνιστούν χορήγηση φυτικών στερολών στα μικρά παιδιά. Σε παιδιά με LDL χοληστερόλη >190 mg/dL στο πλάσμα, η μεμονωμένη υπολιπιδαιμική διαίτα δεν μειώνει, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στα επιθυμητά όρια, αλλά συμβάλλει στη δυνατότητα χορήγησης μικρότερων δόσεων

υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.<sup>109</sup> Σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών δεν συνιστάται η εφαρμογή υπολιπιδαιμικής δίαιτας. Ωστόσο, στις ακραίες περιπτώσεις της ομόζυγης ή ετερόζυγης μορφής της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, έχουν περιγραφεί καλά αποτελέσματα χωρίς διαταραχές της θρέψης και της ανάπτυξης του παιδιού.

Επιπροσθέτως, στα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία θα πρέπει να επιβάλλεται διακοπή του καπνίσματος.<sup>5</sup>

### **2.7.2. Φυσική δραστηριότητα**

Η προώθηση της φυσικής δραστηριότητας θεωρείται ένας από τους βασικούς παράγοντες για την υγεία του πληθυσμού. Μελέτες έχουν τεκμηριώσει την άποψη ότι η συστηματική φυσική δραστηριότητα μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση χρόνιων παθήσεων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και ορισμένες μορφές καρκίνου.<sup>110</sup> Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητικής και το Κέντρο Επιδημιών και Πρόληψης (CDC), η συστηματική φυσική δραστηριότητα έγκειται σε μέτριας έντασης άσκηση επί 30 λεπτά για 5 ή ακόμα καλύτερα 7 ημέρες την εβδομάδα.<sup>111</sup> Στους νοσούντες, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, σχετικά με την επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στο λιπιδαιμικό τους profile, ενώ αναμένονται περισσότερο συγκεκριμένες απαντήσεις από τη μελέτη PRO-FIT.<sup>112</sup>

Σε ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η σύσταση για συστηματική φυσική δραστηριότητα θα πρέπει να γίνεται όπως σε όλα τα άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, ενώ στους πάσχοντες από ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία θα πρέπει η σύσταση για φυσική δραστηριότητα να συζητείται και να εγκρίνεται από τον θεράποντα ιατρό.<sup>5</sup>

### **2.7.3. Υπολιπιδαιμικά φάρμακα**

#### **Αναστολείς της απορρόφησης της χοληστερόλης**

Στην ομάδα αυτή ανήκουν η κολεσεβελάμη, η εξετιμίμπη και η χολεστουραμίνη.

#### *Κολεσεβελάμη*

Η υδροχλωρική κολεσεβελάμη είναι μια νεότερη ρητίνη δέσμευσης των χολικών οξέων. Μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (<20%), αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, μειώνει τα επίπεδα του σακχάρου στο πλάσμα και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>111</sup> Η

κολεσεβελάμη χορηγείται για την αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σε παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών, σε ενήλικους, που δεν ανέχονται τη θεραπεία με στατίνες, καθώς και σε συνδυασμό με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, στις ανθεκτικές δυσλιπιδαιμίες.<sup>113</sup>

#### *Εξετιμίμπη*

Η εξετιμίμπη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης από τις εντερικές λάχνες, πιθανόν μέσω της πρωτεΐνη NPC1L1. Παράλληλα, το φάρμακο αυξάνει τη σύνθεση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα να μη παρατηρείται η αναμενόμενη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Πρακτικά, η εξετιμίμπη στερείται παρενεργειών αν και μπορεί να προκαλέσει μικρή αύξηση των τρανσαμινασών.<sup>5</sup>

#### *Ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων*

Στην Ελλάδα, η χολεστυραμίνη αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο των ρητινών δέσμευσης των χολικών αλάτων. Χορηγείται σε δόση 24 g/ημερησίως και μειώνει την LDL χοληστερόλη κατά 18%-25%. Η χολεστυραμίνη – και γενικά, οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων δεν πρέπει να χορηγούνται στην μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία, διότι ενδέχεται να προκαλέσουν περαιτέρω αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα.<sup>5</sup>

#### **Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (στατίνες)**

Οι στατίνες είναι φάρμακα πρώτης γραμμής στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Οι στατίνες μειώνουν την LDL χοληστερόλη από 30% ως 60%, ενώ αυξάνουν την HDL χοληστερόλη από 5% ως 15%. Η δράση τους στα τριγλυκερίδια ποικίλλει, με πιθανότητα μείωσης ως και 35%. Οι στατίνες είναι γενικά καλά ανεκτές, ενώ σπάνιες είναι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η μυοπάθεια, η ραβδομύλυση και η ηπατίτιδα.<sup>5</sup>

Τέλος, η σημασία της υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης, η φαρμακευτική θεραπεία χορηγείται περισσότερο έγκαιρα και τέλος, η προσέγγιση και αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι σαφώς επιθετικότερη. Αυτή η θεραπευτική διαδρομή των νοσούντων, οδήγησε στην κατά 80% μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>114</sup>



## **Φιβράτες**

Οι αναστολείς του ινικού οξέος ονομάζονται φιβράτες. Οι φιβράτες μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α στο πλάσμα και θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση των υπερτριγλυκεριδαιμιών, διότι μειώνουν τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα από 20% ως 40%.<sup>5</sup>

## **Νικοτινικό Οξύ**

Το νικοτινικό οξύ είναι μια υδροδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος Β. Σε μεγάλες δόσεις ασκεί υπολιπιδαιμική δράση, μειώνοντας την παραγωγή των λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ. Συγκεκριμένα, ελαττώνει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, οδηγώντας στη μείωση της μεταφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης και της έκκρισης των σωματιδίων VLDL στην κυκλοφορία. Αυτό συνεπάγεται τη μείωση της μετατροπής των σωματιδίων VLDL σε σωματίδια LDL, με συνέπεια τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα.<sup>5</sup>

## **Ωμέγα-3 (n-3) λιπαρά οξέα**

Οι πρόσφατες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας δεν συνιστούν χορήγηση n-3 λιπαρών οξέων σε μικρά παιδιά συνιστούν όμως την κατανάλωση ψαριών.<sup>115</sup>

## **Συνδυασμένη θεραπεία**

Όταν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτυγχάνεται με μονοθεραπεία -συχνό φαινόμενο στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία- συνιστάται η εφαρμογή συνδυασμένης θεραπείας, με την προσθήκη δευτέρου ή και τρίτου ακόμη υπολιπιδαιμικού φαρμάκου.<sup>116</sup>

## **Νεότερα φάρμακα**

Στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μόνο 20-40% των ασθενών επιτυγχάνουν το φαρμακευτικό στόχο.<sup>117</sup> Επιπλέον, τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα μείωσαν σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά δεν τον εξαφάνισαν, οπότε κατέστη εμφανής η ανάγκη νεότερων φαρμάκων, με περισσότερο εξειδικευμένη

δράση στις οδούς μεταβολισμού των λιπιδίων και ειδικότερη δράση στο κυτταρικό DNA.<sup>5</sup>

#### 2.7.4. Θεραπεία των Ανθεκτικών Δυσλιπιδαιμιών - Αντιμετώπιση με

##### **Παρεμβατικές Μέθοδοι**

Η παρεμβατική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών εφαρμόζεται μόνο σε ακραίες περιπτώσεις, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ή στην ομόζυγη μορφή της νόσου. Σήμερα υπάρχουν τρεις τρόποι παρέμβασης:

##### **Πλασμαφαίρεση ή LDL αφαίρεση**

Εφαρμόζεται ήδη περισσότερο από 2 δεκαετίες στο εξωτερικό, στην Ελλάδα τα τελευταία 16 χρόνια, με καλά αποτελέσματα. Η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα είναι της τάξεως του 80%.<sup>5</sup>

Έως σήμερα, ταξινομούνται 3 κατηγορίες ασθενών, με ανάγκη LDL αφαίρεσης:<sup>118</sup>

α. Άτομα με ομόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, στους οποίους η ολική χοληστερόλη παραμένει >350 mg/dL, ή η μείωσή της ήταν < 50% παρά τη χορήγηση των επιτρεπόμενων υψηλότερων δόσεων των φαρμάκων.

β. Άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου, στα οποία η ολική χοληστερόλη παραμένει >190 mg/dl, ή η μείωση της ήταν <40%, παρά τη χορήγηση των επιτρεπόμενων υψηλότερων δόσεων των φαρμάκων.

γ. Μόνο σαν εξαίρεση οι ασθενείς με λιποπρωτεΐνη (a) >60 mg/dl και επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου, στους οποίους η LDL χοληστερόλη παραμένει >120 mg/dl, παρά τη χορήγηση των επιτρεπόμενων υψηλότερων δόσεων των φαρμάκων.

Στην Ελλάδα, η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται από το 2003. Η μέση άμεση μείωση της LDL-χοληστερόλης ήταν  $75 \pm 11\%$ , των τριγλυκεριδίων  $50 \pm 16\%$  και της HDL-χοληστερόλης  $14 \pm 7\%$ .<sup>119</sup>

## Γενετικές παρεμβάσεις

### *Εμφύτευση υποδοχέων LDL*

Η εμφύτευση υποδοχέων LDL έχει παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η υπερ-έκφραση των LDLR (υποδοχείς LDL) μετά από εμφύτευση τροποποιημένων ιών-μεταφορέων μεταφορέων *γονιδίου LDLR* (viral vector-based gene transfer) βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ, μείωσε την εξέλιξη της νόσου, ενώ σε μερικές περιπτώσεις σημειώθηκε και υποστροφή της.<sup>120</sup>

## Χειρουργικές παρεμβάσεις

### *Μεταμόσχευση ήπατος*

Στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία υπάρχουν επιπλέον προβλήματα, όπως η επάρκεια του αριθμού των λειτουργικών επαρκών υποδοχέων LDL και συνήθως η ανάγκη συνέχισης της, πριν τη μεταμόσχευση θεραπείας. Γενικά, σε όλες τις μεταμοσχεύσεις ήπατος, η επιβίωση τον πρώτο χρόνο είναι 87% και στη δεκαετία 66%.<sup>121</sup>

Στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία η μεταμόσχευση ήπατος εφαρμόστηκε μόνο σε ακραίες περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν σε καμία θεραπεία από τις υπάρχουσες.<sup>122</sup> Η ηπατική μεταμόσχευση μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα κατά 80%. Ωστόσο, η έκβαση των μεταμοσχευμένων, λόγω οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας ασθενών δεν είναι πάντα ενθαρρυντική.

## Θεραπεία της ομόζυγης μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Στην ομόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας προσβάλλονται οι στεφανιαίες αρτηρίες, οι καρδιακές βαλβίδες και οι καρωτιδικές αρτηρίες, στα πρώτα παιδικά χρόνια. Συχνά, στα άτομα αυτά διαπιστώνεται νόσος του στελέχους της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας και ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Ένα άλλο μεγάλο πρόβλημα, το οποίο ενδεχομένως παρουσιάζουν τα παιδιά με ομόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, είναι η στένωση της αορτής. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι, η στένωση αορτής μπορεί να εκδηλωθεί χρόνια μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ακόμα και υπό υπολιπιδαιμική θεραπεία.<sup>5,123</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΝΑΙΜΙΑΣ

#### 3.1. Ορισμοί

Οι δείκτες νοσηρότητας είναι κυρίως δύο ειδών. Ο *δείκτης επιπολασμού* που εκφράζει την συχνότητα μιας κατάστασης σε μια ορισμένη χρονική στιγμή ή περίοδο και ο *δείκτης επίπτωσης* που εκφράζει την συχνότητα επελεύσεως ενός γεγονότος σε μια χρονική περίοδο ορισμένης διάρκειας.<sup>124</sup>

#### 3.2.Επιδημιολογικά στοιχεία της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Λίγες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τα επίπεδα λιπιδίων στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙCΑ στην οποία συμμετείχαν 3042 ενήλικα άτομα, 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες, χωρίς καμία κλινική ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου και που ζούσαν στην Αττική, το 46% των ανδρών και το 40% των γυναικών είχαν παθολογικά υψηλές τιμές ολικής χοληστερόλης. Επιπλέον, οι άνδρες είχαν υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε σύγκριση με τις γυναίκες. Από αυτούς που είχαν παθολογικά υψηλές τιμές ολικής χοληστερόλης, το 40% των ανδρών και το 30% των γυναικών δήλωσε ότι δεν το γνώριζε. Επίσης το 15% των ανδρών και το 14% των γυναικών είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης μεγαλύτερα από 240 mg/dl. Επιπρόσθετα, στην ηλικιακή ομάδα άνω των 50 ετών, το 49% των ανδρών και το 52% των γυναικών είχαν παθολογικά υψηλές τιμές ολικής χοληστερόλης. Τέλος, το 21% των ανδρών και το 7% των γυναικών είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα της HDL. Σε σχέση με το φύλο βρέθηκε ότι οι άνδρες είχαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τις γυναίκες. Περίπου το 28% των ανδρών και το 13% των γυναικών είχαν υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων.<sup>125</sup>

Άλλη μελέτη μεσογειακής χώρας και συγκεκριμένα στην Πορτογαλία<sup>126</sup> ανέφερε ότι, η επίπτωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης στους ηλικιωμένους ήταν 57%, ενώ στην Ισπανία σε άλλη μελέτη<sup>127</sup> η επίπτωση αγγίζει το 68%.

Σε μελέτη επιπολασμού της δυσλιπιδαιμίας που έγινε στην Κύπρο τη διετία 2005-2007 σε δείγμα 1000 ατόμων, βρέθηκε ότι το 53,1% του πληθυσμού της μελέτης, είχαν παθολογικά υψηλές τιμές ολικής χοληστερόλης, LDL > 130 mg/dl είχε

το 68,5% ενώ χαμηλή HDL είχε το 29,9% με κατώτερα όρια για τους άνδρες τα 40 mg/dl και για τις γυναίκες τα 50 mg/dL. Τα τριγλυκερίδια βρέθηκαν παθολογικά αυξημένα σε ποσοστό 21,5%.<sup>128</sup> Σε μερικούς πληθυσμούς όπως Γαλλο – Καναδοί, χριστιανοί Λιβανέζοι, Νότιο Αφρικανοί, Τυνήσιοι, Ισλανδοί η συχνότητα της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (familial hypercholesterolemia, FH) είναι ιδιαίτερα αυξημένη λόγω της παρουσίας «θεμελιώδους μετάλλαξης». Η παρουσία της «θεμελιώδους μετάλλαξης» υφίσταται, όταν ένας υποπληθυσμός προκύπτει από μετανάστευση ενός μικρού αριθμού ατόμων που φέρουν την μετάλλαξη και επακόλουθη αύξηση του πληθυσμού αυτού.<sup>129</sup>

Σε αναδρομική μελέτη που διεξάχθηκε στις Η.Π.Α. κατά τα έτη 1999-2012 με θέμα την επίπτωση της FH με το σύστημα των ολλανδικών κριτηρίων, κατέδειξε ότι η επίπτωση είναι 1 στους 250 ενήλικες.<sup>130</sup>

### **3.3 Στόχοι σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας**

Στις λιπιδαιμικές διαταραχές ενώ δεν είναι απαραίτητη η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, απαιτείται συνεχής αιματολογικός έλεγχος και τροποποίηση παθολογικής συμπεριφοράς. Αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας δεδομένου ότι, είναι συχνή στον πληθυσμό και η παρουσία της εγκυμονεί κινδύνους για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή ακόμη και θανάτων, όπως ήδη αναφέρθηκαν. Πρέπει να υπάρχει πρόγραμμα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, ώστε να ελέγχεται και να ενημερώνεται το ευρύ κοινό και να εφαρμοστούν μέτρα από μικρή ηλικία. Η ενημέρωση γίνεται από ομάδες υγειονομικού προσωπικού και αφορά στις φυσιολογικές τιμές των λιπιδίων, της χοληστερίνης και άλλων παραγόντων, στην ηλικία ελέγχου και χρονικά διαστήματα, στους τρόπους διαχείρισης της δυσλιπιδαιμίας. Επιπλέον, ανάγκες σε άτομα με διαβήτη, υποθυρεοειδισμό και άλλες νόσους, ενημέρωση για υγιεινό τρόπο ζωής, άσκηση και μεσογειακή διατροφή.

Οι ειδικευμένοι νοσηλευτές μαζί με τους άλλους επαγγελματίες υγείας μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Αυτό συμβαίνει διότι, βρίσκονται για μεγάλο διάστημα δίπλα στον ασθενή και έχουν την ευκαιρία να παρέμβουν και να συμμορφώσουν τους ασθενείς στις ιατρικές οδηγίες.

Σημαντική είναι η προσπάθεια δημιουργίας ελληνικού διαδικτυακού μητρώου καταγραφής ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης σε συνεργασία με μεγάλα κέντρα νοσοκομείων αλλά και του

Ελληνικού Κολεγίου Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης στην κοινότητα. Σκοπός είναι, τα άτομα που πάσχουν να διαγνωστούν, να εκπαιδευτούν και να τεθούν υπό θεραπεία και παρακολούθηση. Επίσης, να διαδοθεί τόσο η γνώση στους επαγγελματίες υγείας όσο και στο ευρύ κοινό.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### 4. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ ΜΗΤΡΩΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

#### 4.1 Ηλεκτρονικό μητρώο καταγραφής FH σε διάφορες χώρες

Η δημιουργία ηλεκτρονικών μητρώων έχει ως σκοπό την συγκέντρωση δεδομένων για διευκόλυνση σχεδιασμού κλινικών υπηρεσιών, ενημέρωση βέλτιστων πρακτικών και έρευνα. Σχετικά με την FH, τον Μάρτιο 2015 πραγματοποιήθηκε στη Γλασκόβη συνάντηση της "FH Patient Advocacy Group" (FHSC) σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση (AES), στο πλαίσιο του 83ου Συνεδρίου EAS. Έλαβαν μέρος 60 συμμετέχοντες από 32 χώρες από την Ευρώπη, τη Νότια και τη Βόρεια Αμερική, την Ασία και την Αφρική, με τον κοινό στόχο να συζητήσουν το πρόβλημα της FH. Αρχικά, έγιναν παρουσιάσεις, εκτενείς συζητήσεις, ανταλλαγή εμπειριών και γνώσεων μεταξύ των οργανισμών και των χωρών. Στη συνέχεια, έγινε αναφορά στα εμπόδια για την βέλτιστη διαχείριση της FH, στην αύξηση της ευαισθητοποίησης του κοινού και της υγειονομικής ομάδας κυρίως σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Επίσης, συζητήθηκαν, οι συνέπειες της υποδιαγνωστικής και υποχαρακτηριστικής αντιμετώπισης FH, καθώς και η προώθηση ενός ομοιόμορφου πρότυπου περίθαλψης βασισμένο σε αποδεικτικά στοιχεία.

Οι οργανώσεις των ασθενών θεωρήθηκαν αποτελεσματικό εργαλείο για την αύξηση της ευαισθητοποίησης της FH, όπως επίσης, η προώθηση της εκπαίδευσης και η επιρροή στις πολιτικές δημόσιας υγείας. Οι επαφές και η ανταλλαγή εμπειριών μεταξύ οργανισμών από διαφορετικές περιοχές και χώρες μπορεί να υποστηρίξει τους κοινούς στόχους τους, βοηθώντας τους νέους οργανισμούς εκκίνησης να εδραιωθούν και να επεκταθούν. Ωστόσο, προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι οργανώσεις αυτές είναι η έλλειψη χρηματοδότησης και η θεσμική στήριξη. Βασική δράση που αποφάσισαν να ενθαρρυνθεί είναι η αύξηση της ευαισθητοποίησης του γενικού πληθυσμού, των ασθενών, των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και των υπευθύνων χάραξης πολιτικής. Ενέργειες όπως κοινωνικές εκστρατείες, ενημερωτικά δελτία, διάδοση μέσω κοινωνικών μέσων, ιστοσελίδες, θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα για να κατανοηθούν οι επιπτώσεις του προβλήματος. Επιπρόσθετα, η εκπαίδευση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ταυτοποίηση και την ενδεδειγμένη διαχείριση της FH.

Άλλες πτυχές που τέθηκαν κατά τη διάρκεια του συνεδρίου, περιλάμβαναν τη γενική έλλειψη στρατηγικών για την διαθεσιμότητα και προσβασιμότητα στις θεραπείες, ιδιαίτερα τις νέες θεραπείες και την έλλειψη χρηματοδοτικής στήριξης ασθενών σε χρόνια φάρμακα. Επισημάνθηκε η ανάγκη πραγματικής και αποτελεσματικής επαφής και συνεργασίας μεταξύ ασθενών, υγειονομικής ομάδας και κλινικών με σκοπό ένα ολοκληρωμένο μοντέλο περίθαλψης τους. Τέλος, αναφέρθηκε ότι ως κληρονομική νόσος οι γενετικές εξετάσεις μπορεί να αυξήσουν την ευαισθητοποίηση και τη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία.

Συμπερασματικά, όλοι συμφώνησαν ότι, η ανάπτυξη δικτύων μεταξύ διαφόρων περιφερειών, συμπεριλαμβανομένων ασθενών και υγειονομικών ομάδων προάγουν την πρόληψη.<sup>131</sup>

Αναλυτικά, σε σχέση με τις καταγραφές δόθηκαν οι κάτωθι αναφορές:<sup>131</sup>

### **Αργεντινή**

Από τον Φεβρουάριο του 2015 ξεκίνησε το πρώτο περιφερειακό πιλοτικό πρόγραμμα για το μητρώο της FH στην Αργεντινή. Ο κύριος στόχος του έργου ήταν η ανίχνευση ασθενών και η μέτρηση του επιπολασμού της FH στην Αργεντινή. Οι πρωταρχικοί στόχοι είχαν επικεντρωθεί στην εξέταση, τη διάγνωση και τη διαχείριση της FH για δύο χρόνια. Το δεύτερο μέρος του προγράμματος συνίσταται στην καθιέρωση ενός συνεχούς προγράμματος για την ανίχνευση και παρακολούθηση των ασθενών με FH, μια προσπάθεια που απαιτεί τη συνεργασία διαφόρων ενδιαφερομένων όπως ακαδημαϊκών, κλινικών, ασθενών, πολιτείας.

Ομοίως, απαιτείται ένα μητρώο που παρέχει περισσότερες πληροφορίες για την νόσο, καθώς και τον έλεγχο και τη διαχείριση των ασθενών με FH. Μέσα από το πρόγραμμα, ενθαρρύνουν συνεργατικές στρατηγικές εργασίας, καθώς γνωρίζουν την ανάγκη απόκτησης γνώσεων και απόψεις από άλλες χώρες με μεγαλύτερη εμπειρία.

### **Ασία**

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν αξιόπιστες εκτιμήσεις σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης της FH στην Ασία. Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών από διάφορες περιοχές της Ασίας έχουν μελετήσει μεταλλάξεις σε LDLR, APO-B και PCSK-9, και ανέφεραν νέες παραλλαγές σε αυτούς τους πληθυσμούς. Ο υψηλός επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου στους Ασιάτες, αποδόθηκε κυρίως στους



παράγοντες του τρόπου ζωής, ενώ η συμβολή της FH σε μεγάλο βαθμό είναι άγνωστη.

### **Αυστραλία**

Εκτιμάται ότι 1 στους 300 ανθρώπους έχουν FH στην Αυστραλία, δηλ. 77.000 άτομα από τα οποία το 80% περίπου δεν έχουν διαγνωστεί. Έχουν δημοσιευθεί εθνικές οδηγίες για τη βελτίωση της φροντίδας ασθενών με FH.

Εντούτοις, ενεργός διαγνωστικός έλεγχος και γενετικές υπηρεσίες επικεντρώθηκαν σε μεγάλες πόλεις όπως το Σίδνεϋ και Περθ. Το εθνικό μητρώο για την FH, συντονισμένο από την FH Australia, στοχεύει στη συλλογή δεδομένων για τη διευκόλυνση του σχεδιασμού κλινικών υπηρεσιών, την έρευνα, τις κλινικές δοκιμές και την ενημέρωση για την καλύτερη κλινική πρακτική και την ανάπτυξη μοντέλων περίθαλψης για την FH.

Ως θεραπευτική αντιμετώπιση, οι στατίνες και η αφαίρεση λιποπρωτεϊνών επιχορηγούνται από την κρατική και ομοσπονδιακή υγεία. Οι νεότερες θεραπείες είναι μόνο σε διαθέσιμες μέσω ειδικών προγραμμάτων πρόσβασης ή κλινικών δοκιμών. Μια Ομάδα Οικογενειακής Υποστήριξης της FH συνδεδεμένη με το εθνικό δίκτυο FH έχει καθιερώσει να διεξάγει συναντήσεις και δημοσιεύονται ενημερωτικά δελτία.

### **Αυστρία**

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την συχνότητα της FH στην Αυστρία. Η αυστριακή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (AAS) ξεκίνησε ένα έργο με στόχο την καθιέρωση εθνικού μητρώου για την FH μετά από επιτυχημένο σε όλη τη χώρα πρόγραμμα ελέγχου. Αυτή η πρωτοβουλία είναι σε στενή συνεργασία με συναφείς επιστημονικές εταιρείες και την αυστριακή οργάνωση ασθενών FHchol-Austria. Στόχος της είναι, να εξυπηρετούν τους ασθενείς και όλη την υγειονομική ομάδα να αντιμετωπίσουν αυτή την νόσο που εξακολουθεί να μην έχει διαγνωστεί.

### **Βέλγιο**

Πιθανώς 22.000 - 38.000 άτομα έχουν Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (FH) στο Βέλγιο με βάση την αναφερόμενη συχνότητα για FH (1/300 - 1/500). Μόνο μερικοί από αυτούς (εκτιμώνται σε περίπου 2.000) έχουν γενετικά διαγνωστεί. Δεν

υπάρχει σαφή εικόνα του τρόπου με τον οποίο η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών λαμβάνουν φροντίδα και από ποιον (πιθανώς από γενικούς γιατρούς, καρδιολόγους και ενδοκρινολόγους όπως και οι περισσότεροι δυσλιπιδαιμικοί ασθενείς).

Αξιοσημείωτο, με βάση τα στατιστικά στοιχεία περίπου 16.000 ασθενείς εκπληρώνουν τα ειδικά κριτήρια για χορήγηση στατινών.(συνολική χοληστερόλη> 300 mg / dL και ένας πρώτος βαθμός σχετικός με την πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο)

### **Βραζιλία**

Εκτιμάται ότι η Βραζιλία έχει μεταξύ 400.000 και 1.000.000 νοσούντων με FH, ωστόσο είναι σοβαρά υποδιαγνωσμένη και υποχαρακτηρισμένη. Το νοσοκομείο έχει το μοναδικό γενετικό πρόγραμμα κλιμάκωσης FH που δραστηριοποιείται στη Βραζιλία.

### **Καναδάς**

Το FH Canada εκτιμά ότι υπάρχουν τουλάχιστον 84.000 Καναδοί με FH, με την πλειοψηφία να παραμένει αδιάγνωστη. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στην επαρχία του Κεμπέκ, με εκτιμώμενη επικράτηση 1/270 έναντι 1/500 για την υπόλοιπη χώρα.

Η αποστολή του Καναδικού Μητρώου FH είναι να συγκεντρώσει μια πολυεπιστημονική ομάδα ιατρών, βασικών και ειδικών κλινικών ερευνητών για τη βελτίωση της παροχής φροντίδας σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών, ιδιαίτερα FH και να ενθαρρύνει τη συνεργατική έρευνα. Οι στόχοι είναι να βελτιωθεί η φροντίδα σε ασθενείς με FH και να μειωθεί η καρδιαγγειακή νόσος στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

### **Κίνα**

Ο επιπολασμός της Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας (FH) στον γενικό πληθυσμό της Κίνας δεν είναι σαφής. Το 2014, ανέφεραν την επικράτηση της FH στην επαρχία Jiangsu της Κίνας. Σύμφωνα με τα προσαρμοσμένα κριτήρια διάγνωσης που βασίζονται σε επίπεδα LDL-χοληστερόλης (LDL-C), ο τυποποιημένος αριθμός ηλικίας FH ήταν 0,31% με το ποσοστό επικράτησης να είναι 0,65% για άτομα άνω των 50 ετών. Από τους 10 ασθενείς με FH και αυξημένη χοληστερόλη, 7 έλαβαν φάρμακα που μειώνουν τα λιπίδια, αλλά το 100% των ασθενών δεν έφταναν

μέχρι τους συνιστάμενους στόχους της LDL-C. Εν κατακλείδι, τα ποσοστά διάγνωσης και θεραπείας για ασθενείς με FH στην Κίνα είναι πολύ χαμηλά.

## **Τσεχία**

Στην Τσεχία έχει ιδρυθεί μητρώο το 1998, με στόχο να αποφευχθούν οι πρόωροι θάνατοι σε ασθενείς με FH. Από τότε έχει εξελιχθεί σε δίκτυο 63 κέντρων που καλύπτουν όλη τη χώρα. Στην καταγραφή ελέγχουν τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενών με FH, καθώς γίνεται και συλλογή DNA για γενετικές αναλύσεις.

Επί του παρόντος, η βάση δεδομένων περιλαμβάνει δεδομένα που αφορούν περισσότερους από 6.100 νοσούντες. Η FH που προκαλεί μετάλλαξη έχει ανιχνευθεί σε περισσότερους από 2.100 ασθενείς μέχρι στιγμής. Η ιστοσελίδα του οργανισμού παρέχει στους ασθενείς, τους συγγενείς και στο ευρύ κοινό αξιόπιστες και ενημερωμένες πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια και τις θεραπευτικές επιλογές της FH.

## **Δανία**

Εκτιμάται ότι 1 στους 200 ανθρώπους έχει ετερόζυγη οικογενή Υπερχοληστερολαιμία (FH). Έτσι, αναμένεται ότι 1 στους 160.000 ανθρώπους θα έχουν ομόζυγο FH (εάν οι περισσότεροι από αυτούς έχουν δεν έχουν ήδη αποβιώσει). Πράγματι, θεωρητικά θα πρέπει να υπάρχουν 35 άτομα με ομόζυγο FH, αλλά μόνο 2 διαγνωσμένα. Η ετερόζυγη FH δεν έχει καταχωρηθεί σε οποιοδήποτε εθνικό μητρώο και δεν υπάρχει επίσημη διάγνωση.

Ως αποτέλεσμα, από τα αναμενόμενα 27.500 άτομα με ετερόζυγη FH στη Δανία ίσως μόνο 1000 ή λίγοι περισσότεροι να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία σε λιπιδαιμική κλινική. Συνεπώς, η Δανία έχει ένα δημόσιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης με όλες τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την εξεύρεση και θεραπεία ατόμων και ασθενών με FH, ωστόσο χρειάζεται εθνικές πολιτικές, οργάνωση και χρηματοδότηση για την εξεύρεση οικογενειών με FH.

## **Γαλλία**

Το γαλλικό ερευνητικό δίκτυο για την αυτοσωμική κυρίαρχη υπερχοληστερολαιμία έχει καταγράψει οικογένειες με οικογενή

υπερχοληστερολαιμία από αρκετές περιοχές της Γαλλίας. Μαζί με την οργάνωση ασθενών (Association Nationale des patients toutes par l'hypercholestérolémie familiale) έχουν ξεκινήσει αρκετές ενέργειες για την αύξηση της ευαισθητοποίησης του πληθυσμού.

### **Γερμανία**

Η ακριβής επικράτηση της FH στη Γερμανία είναι άγνωστη. Υπάρχουν μια σειρά κλινικών που ασχολείται με υπερλιπιδαιμία σε όλη τη χώρα, ωστόσο δεν υπάρχει εθνικό μητρώο FH. Κλινικές βαθμολογίες, όπως το Ολλανδικό σύστημα ή το σκορ του Simon Broome Register Group δεν χρησιμοποιείται σχεδόν ποτέ στη Γερμανία εκτός από πανεπιστημιακά νοσοκομεία ή ιατρεία λιπιδίων.

### **Ελλάδα**

Εκτιμάται ότι 1 στους 250 ανθρώπους έχουν FH στην Ελλάδα, δηλαδή περίπου 40.000 ασθενείς. Η συντριπτική πλειοψηφία ποσοστό 90% παραμένουν αδιάγνωστοι. Ένα Εθνικό Μητρώο για την FH, το μητρώο HELLAS FH, σε επίπεδο δομών υγείας συντονίζεται από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης. Ενήλικες με LDL-C > 190 mg / dL (4,9 mmol / L) (> 160 mg / dL ή 4,1 mmol / L για παιδιά) θα αξιολογηθεί για την παρουσία FH με βάση τα ολλανδικά κριτήρια Lipid.

Παράλληλη προσπάθεια καταγραφής στην κοινότητα γίνεται από το Ελληνικό Κολέγιο Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης με προσωπικές συνεντεύξεις από επαγγελματίες υγείας.

### **Πορτογαλία**

Ο σημερινός επιπολασμός της Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας (FH) στην Πορτογαλία δεν είναι γνωστός λόγω της αλλαγής σε πληθυσμιακά δημογραφικά στοιχεία που προέκυψαν από τη μετανάστευση τα τελευταία 40 χρόνια. Με βάση την ιστορία της χώρας, θα μπορούσαν να υπάρχουν έως και 20.000 άτομα με ετερόζυγη FH στην Πορτογαλία.

Η FH έχει διαγνωσθεί στην κλινική καθημερινή πρακτική χρησιμοποιώντας τόσο τα κριτήρια του Simon Broome Register<sup>1-3</sup> όσο και τα ολλανδικά κριτήρια. Ο αριθμός των κλινικά διαγνωσμένων ασθενών είναι περίπου 2.300. Σε αντίθεση με

άλλες ευρωπαϊκές χώρες, έχει παρατηρηθεί ένας πιο ήπιος φαινότυπος, ειδικά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Τα ξανθώματα τενόντων εμφανίζονται σε <1%.

Οι πρώτες εξειδικευμένες κλινικές υπηρεσίες (συμπεριλαμβανομένης της αφαίρεσης της LDL) ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1990. Μέχρι σήμερα περίπου 700 ασθενείς έχουν ταυτοποιηθεί με μια πιθανή αιτιολογική μετάλλαξη.

Πιο πρόσφατα, η Πορτογαλική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, δημιούργησε ένα κρατικό δίκτυο κλινικών δεδομένων και ξεκίνησε ένα εθνικό μητρώο με τη συμμετοχή όλων των νοσοκομείων και των ιατρών. Τέλος, η πορτογαλική ένωση ασθενών FH ιδρύθηκε το 2012.

### **Ισπανία**

Εκτιμάται ότι περισσότεροι από 100.000 άνθρωποι έχουν FH στην Ισπανία. Από τότε που η θεραπεία μείωσης των λιπιδίων είναι διαθέσιμη χωρίς κόστος για τους ασθενείς το 2004, η καταγραφή ευνοήθηκε. Περισσότερα από 20.000 άτομα διαγνώστηκαν με FH, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 20% του πληθυσμού. Από αυτούς, περισσότεροι από 60% διαγνώστηκαν βάσει κλινικών κριτηρίων. Τα τελευταία χρόνια, έχουν εφαρμοστεί διαφορετικές στρατηγικές για την ανίχνευση της FH, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής διάγνωσης. Αυτό έχει οδηγήσει στη γενετική ταυτοποίηση περισσότερων από 7000 ανθρώπων με FH.

### **Τουρκία**

Η Τουρκία συγκαταλέγεται στις χώρες με την υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η επικράτηση των κληρονομικών ασθενειών είναι εξαιρετικά υψηλή. Η συχνότητα της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (FH) εκτιμάται ότι είναι 1: 200-300.

Το κύριο πρόβλημα είναι η έλλειψη καταγραφής και ενημέρωσης για την FH. Συνεπώς, δεν υπάρχει μητρώο FH, κανένα πρόγραμμα οικογενειακού προσυμπτωματικού ελέγχου και καμία οργάνωση ασθενών FH στην Τουρκία. Υπάρχει μόνο μία λιπιδαιμική κλινική με ένα πρόγραμμα FH που περιλαμβάνει γενετική, οικογενειακό έλεγχο και υποστήριξη. Το τουρκικό Εθνικό Πρόγραμμα FH βρίσκεται υπό ανάπτυξη υπό την ηγεσία της Τουρκικής Εταιρείας Καρδιολογίας (TSC).

## **Λίβανος**

Η επίπτωση της Οικογενούς Υπερχοληστερολαιμίας (FH) είναι ιδιαίτερα υψηλή στον πληθυσμό του Λιβάνου και είναι υποδιαγνωσμένη.

Ο υψηλός επιπολασμός μεταλλάξεων βοηθούν: 1) στην ταχεία και έγκαιρη στρατηγική για τη γενετική διάγνωση του FH 2) την κατάλληλη γενετική συμβουλή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέων περιπτώσεων FH σε μια χώρα με κοινωνικές παραδόσεις συγγένειας 3) τις μελέτες συσχέτισμού φαινοτύπου-γονότυπου και προσδιορισμός παραγόντων τροποποιώντας τον φαινότυπο.

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της FH στον Λίβανο (που εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον δέκα φορές υψηλότερος για τους ομοζυγώτες) σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς, δεν υπάρχει εθνικό μητρώο FH και κατά συνέπεια ακριβή στατιστικά στοιχεία. Επίσης, δεν υπάρχει διαγνωστικός έλεγχος, καμία οργάνωση ασθενών FH, ίσως λόγω πολιτικο-οικονομικής κατάστασης.

## **Ηνωμένο Βασίλειο**

Η εκτιμώμενη συχνότητα ετεροζυγωτικής οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (HeFH) στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 1 στους 5000, γεγονός που υποδηλώνει ότι επηρεάζονται περίπου 120.000 άτομα από τον πληθυσμό της. Το μητρώο Simon Broome που ιδρύθηκε το 1980, έχει διατηρηθεί στην Οξφόρδη αρχικά από τον καθηγητή Jim Mann και στη συνέχεια από τον καθηγητή Andrew Neil. Καταγράφηκαν 3653 άτομα με HeFH και 340 με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία μέχρι σήμερα. Η σημασία αυτών των καταγραφών είναι μεγάλη καθώς, η επιτροπή ανέφερε τη μείωση της γενικής αιτιολογίας ασθενών με στεφανιαία θνησιμότητα που έλαβαν στατίνη με HeFH το 2008.

Η υποστήριξη του μητρώου προέρχεται από το British Heart Foundation και τα τελευταία χρόνια έχει έρθει υπό την αιγίδα του Hyperlipidaemia Education and Research Trust UK (HEART UK) ως Simon Broome. Η φροντίδα του FH στο Ηνωμένο Βασίλειο εξακολουθεί να μην είναι ικανοποιητική, καθώς το εθνικό μητρώο διαγνωστικών στοιχείων του Ηνωμένου Βασιλείου φθάνει επισήμως μόνο 15-20%. Η Ουαλία, η Σκωτία και η Βόρεια Ιρλανδία έχουν δρομολογήσει μια γενετική διαγνωστική υπηρεσία για την FH.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

## **1. ΣΚΟΠΟΣ**

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση της επίπτωσης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στον Ελληνικό πληθυσμό.

Επιμέρους στόχοι της μελέτης αποτέλεσαν:

1. Η διερεύνηση των κλινικών χαρακτηριστικών ατόμων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία
2. Ο προσδιορισμός των προδιαθεσικών παραγόντων
3. Η συσχέτιση δημογραφικών παραγόντων με την εμφάνιση της νόσου

## **2. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **2.1 Ερευνητικός σχεδιασμός**

Πρόκειται για συγχρονική μελέτη παρατήρησης, κατά την οποία επιλέχθηκαν άτομα ελληνικής καταγωγής, τα οποία κατοικούν στην χώρα μας.

### **2.2 Δείγμα μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 1849 Έλληνες που κατοικούσαν στην περιοχή της Αττικής. Η επιλογή των ατόμων έγινε τυχαία, προκειμένου να αυξηθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Από τα 1849 άτομα εξαιρέθηκαν οι 271 γιατί δεν υπήρχαν ολοκληρωμένες πληροφορίες στα κριτήρια *Simon Broom M.* Βρετανίας, για την διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Το τελικό δείγμα της μελέτης διαμορφώθηκε στα 1578 άτομα. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 2016 έως και 2019.

### **2.3 Συλλογή δεδομένων – Μετρήσεις**

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε φόρμα καταγραφής με ερωτήσεις κλειστού τύπου. Οι πληροφορίες ελήφθησαν και καταχωρήθηκαν μετά από προσωπική συνέντευξη.



### **2.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά**

Αρχικά η φόρμα καταγραφής περιλάμβανε ερωτήσεις που αφορούσαν στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη, δηλαδή το φύλο και την ηλικία. Επιπλέον, έγινε καταγραφή των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των ατόμων. Πιο συγκεκριμένα, έγινε καταγραφή του ύψους και του σωματικού βάρους. Υπολογίστηκε και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ( $\text{kg} / \text{height}^2$  (cm)). Τα άτομα με κανονικό σωματικό βάρος είχαν ΔΜΣ 18.5-24.9  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , τα υπέρβαρα άτομα είχαν ΔΜΣ 25-29.9  $\text{Kg}/\text{m}^2$  και οι παχύσαρκοι ΔΜΣ  $>29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$ .<sup>132</sup>

### **2.3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά**

Στη συνέχεια η φόρμα καταγραφής περιλάμβανε στοιχεία του ιατρικού ιστορικού των ατόμων με ερωτήσεις που αφορούσαν στην λήψη φαρμάκων, καταγραφή ύπαρξης ξανθελασμάτων, γεροντότοξου και ξανθωμάτων. Επίσης, στο ιστορικό και στον τρόπο ρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης (τα άτομα που είχαν επίπεδα αρτηριακής πίεσης  $\geq 140/90$  mmHg ή έκαναν χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων ανήκαν στην κατηγορία των υπερτασικών ασθενών).<sup>133</sup> Η ύπαρξη ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη καθορίστηκε από τις τιμές (νηστείας) της γλυκόζης στο αίμα  $> 120$  mg/dL όπως επίσης και από τη χρήση αντιδιαβητικών δισκίων ή ινσουλίνης.<sup>134</sup> Επίσης, καταγράφηκε το ιστορικό δυσλιπιδαιμίας των συγκεκριμένων ατόμων ορίζοντας την υπερχοληστεροναϊμία σύμφωνα με τα επίπεδα χοληστερόλης (νηστείας)  $>200$  mg/dL και από τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.<sup>135</sup> Το ιατρικό ιστορικό περιλάμβανε και ερωτήσεις που αφορούσαν στον ίδιο και στο οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης, στην ύπαρξη υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού. Τέλος, υπήρχε η καταγραφή άλλων νόσων καθώς και συγγενών με ηλικία πάνω των 90 ετών.

### **2.3.3 Ατομικές συνήθειες**

#### ***Κάπνισμα***

Έγινε καταγραφή των καπνιστικών συνηθειών των συμμετεχόντων της μελέτης. Ως καπνιστές ορίστηκαν, όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον 1 τσιγάρο την ημέρα και ως μη καπνιστές ορίστηκαν, όσοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο. Ως πρώην καπνιστές θεωρήθηκαν αυτοί, που είχαν διακόψει το κάπνισμα για τουλάχιστον 1 χρόνο πριν την ένταξή τους στην μελέτη. Επιπλέον, καταγράφηκαν

σχετικές πληροφορίες όπως τα έτη καπνίσματος, ο μέσος αριθμός τσιγάρων την ημέρα και η καταγραφή ηλεκτρονικού τσιγάρου. Ο αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακετο-έτη (αριθμός πακέτων/ημέρα x τα έτη καπνίσματος).

### ***Σωματική δραστηριότητα***

Η εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας των ατόμων της μελέτης εκτιμήθηκε σύμφωνα με τις κατηγορίες που προτείνονται από το American College of Sports Medicine. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε η συχνότητα της σωματικής δραστηριότητας (πόσες φορές/εβδομάδα) και η διάρκεια της (λεπτά/τη φορά).

Στην φόρμα καταγραφής υπήρχε ο περιορισμός άσκηση πάνω από 20 λεπτά την ημέρα.

Σύμφωνα με το American College of Sports Medicine η άσκηση διακρίνεται σε 3 κατηγορίες. Στην ελαφρά (βάδισμα, ψάρεμα, χαλαρές εκτάσεις), στη μέτρια (ελαφρύ τρέξιμο, κολύμπι, ελαφρά αεροβική γυμναστική) και στην έντονη (τρέξιμο, βάρη, ομαδικά σπορ, γρήγορη ποδηλασία).<sup>136</sup>

### ***Διατροφικές συνήθειες***

Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρι του κρασιού (100ml) (1-2 ποτήρια/ημέρα). Ειδικότερα, μικρή κατανάλωση χαρακτηρίστηκε η κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού την ημέρα, μέτρια κατανάλωση 3-6 ποτήρια την ημέρα και περισσότερα των 7 ποτηριών κρασιού την ημέρα, ως μεγάλη κατανάλωση. Επίσης, καταγραφόταν πόσες φορές γίνεται κατανάλωση ψαριού ανά εβδομάδα, με κλίμακα μέτρησης από 0 - 4 φορές.

## ***2.4 Κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού των συμμετεχόντων στη μελέτη***

### ***Κριτήρια ένταξης των συμμετεχόντων στη μελέτη***

Τα άτομα να:

- Έχουν ελληνική καταγωγή
- Είναι ηλικίας >18 ετών και <95 ετών
- Είναι και των δύο φύλων

### ***Κριτήρια αποκλεισμού των συμμετεχόντων στη μελέτη***

- Σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία ή λήψη ψυχιατρικών φαρμάκων
- Ηλικία μικρότερη των 18
- Ο ένας από τους δύο γονείς ή και οι δυο να μην είναι Έλληνες.
- Ελλιπή στοιχεία από εργαστηριακές εξετάσεις ή ιστορικού

## 2.5 Ηθική και δεοντολογία

Από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη λήφθηκε έγγραφη πληροφορημένη συναίνεσή τους προκειμένου να συμμετάσχουν στην έρευνα. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη πληροφορήθηκαν για το σκοπό της μελέτης, την εμπιστευτικότητα των δεδομένων και την εθελοντική φύση της συμμετοχής. Η διάρκεια της προσωπικής συνέντευξης ήταν 10-15 λεπτά.

Στη μελέτη ίσχυσαν όλες οι αρχές ηθικής και δεοντολογίας που διέπουν κάθε έρευνα. Αναφορικά με τις αρχές δεοντολογίας στην χώρα μας ισχύει η Ιπποκρατική Αρχή, σύμφωνα με την οποία υπάρχει απόλυτος σεβασμός στην ανθρώπινη ζωή. Οι επιτροπές δεοντολογίας για την διενέργεια έρευνας βασίζονται στην «Ιατρική Δεοντολογία», στην «Νοσηλευτική Δεοντολογία», στον Ποινικό Κώδικα(N.1492/1950), «Κώδικα της Νυρεμβέργης» 1947, την «Διακήρυξη της Γενεύης» 1975 και τέλος την «Διακήρυξη του Ελσίνκι»1989.

Η τελευταία διακήρυξη καλύπτει και μη θεραπευτικές έρευνες και επιβάλλει στο θεραπευτή την υποχρέωση να προστατεύει τη ζωή και την υγεία των ατόμων που είναι εθελοντές, λαμβάνοντας υπόψη ότι το συμφέρον της επιστήμης και της κοινωνίας δεν θα θεωρούνται πιο σπουδαία από την ευημερία των ατόμων. Οι κοινές προϋποθέσεις για την διεξαγωγή μιας έρευνας είναι :

Η συνειδητή συγκατάθεση,

Η εκτίμηση του οφέλους από κάθε έρευνα σε σχέση με τον κίνδυνο και

Η εξέταση του ερευνητικού προγράμματος από ανεξάρτητη επιτροπή.<sup>137</sup>

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στον ελληνικό πληθυσμό και επειδή αφορά επίπτωση της νόσου, δεν χρειάστηκε για την διεξαγωγή της, κλινική ή εργαστήριο νοσοκομείου ή εργαστήριο της ιατρικής σχολής. Υπήρξε σχετικό αίτημα που έγινε δεκτό από την Ιατρική Σχολή.

## 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται με τη μορφή απόλυτων και σχετικών (%) συχνοτήτων. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται με μέση και τυπική απόκλιση εφόσον ακολουθούν κανονική κατανομή και διάμεσο, ενδοτεταρτημοριακό εύρος αν δεν ακολουθούν. Η κανονικότητα των ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με ιστογράμματα, QQ-plots και με τους ελέγχους Kolmogorov-Smirnov ή Shapiro-Wilk.

Για την ανάδειξη πιθανών ποιοτικών παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, χρησιμοποιήθηκε ο  $\chi^2$  έλεγχος ανεξαρτησίας ή το Fisher's exact test όπου αυτό ήταν απαραίτητο. Επίσης, ο έλεγχος Student's t-test καθώς και ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα σε έναν ποσοτικό παράγοντα κινδύνου και της εμφάνισης της νόσου.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το  $p=5\%$ . Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν **1849** Έλληνες πολίτες που κατοικούσαν στην περιοχή της Αττικής, από τους οποίους **εξαιρέθηκαν 271** συμμετέχοντες, καθώς δεν υπήρχε η πληροφορία για τα κριτήρια Simon Broome που χρησιμοποιήθηκαν για την διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Συνεπώς, αξιολογήθηκαν και αναλύθηκαν τα δεδομένα από **1578** Έλληνες πολίτες με μέση ηλικία τα 47,1 έτη, από τους οποίους το 40,1% (n=632) ήταν άνδρες και το 59,9% (n=946) γυναίκες.

### 4.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος

Η πλειοψηφία του δείγματος 58,9% (n=923) καταναλώνει μικρή ποσότητα αλκοόλ, τρώει μία φορά την εβδομάδα ψάρι 54,0% (n=848) και ασκείται μία φορά την εβδομάδα 30,5% (n=476).

Όσον αφορά στην καπνιστική συνήθεια, η πλειοψηφία 63,0% (n=986) δήλωσε πως δεν καπνίζει, ενώ το 30,9% (n=484) δήλωσαν ενεργοί καπνιστές, από τους οποίους οι μισοί καπνίζουν από 20 χρόνια και πάνω. Τέλος, το 6,1% (n=96) δήλωσε ότι ήταν πρώην καπνιστές και έχουν να καπνίσουν πάνω από ένα χρόνο (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά του δείγματος

N=1578	N (%)
<b>Φύλο</b>	
Άρρεν	632 (40,1%)
Θήλυ	946 (59,9%)
<b>Γυναίκες &gt;55 ετών</b>	
ΟΧΙ	735 (77,9%)
ΝΑΙ	208 (22,1%)
<b>Άνδρες &gt;45 ετών</b>	
ΟΧΙ	290 (46,1%)
ΝΑΙ	339 (53,9%)
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>	
Καθόλου	427 (27,2%)
Μικρή 3</24h	923 (58,9%)
Μέτρια 3-6/24h	204 (13,0%)
Μεγάλη > 7/24h	13 (0,8%)
<b>Άσκηση (&gt; 20λεπτά) φορές την εβδομάδα</b>	
Καθόλου	208 (13,3%)
1 φορά	476 (30,5%)
2 φορές	326 (20,9%)
3 φορές	249 (15,9%)
4 φορές	304 (19,4%)
<b>Κατανάλωση ψαριών / εβδομάδα</b>	
Καθόλου	113 (7,2%)
1 φορά	848 (54,0%)
2 φορές	408 (26,0%)
3 φορές	121 (7,7%)
4 φορές	79 (5,0%)
<b>Κάπνισμα</b>	
ΟΧΙ	986 (63,0%)
Διακοπή >1 έτους	96 (6,1%)
ΝΑΙ	484 (30,9%)
<b>Ηλεκτρονικό τσιγάρο</b>	
ΟΧΙ	1519 (97,5%)
ΝΑΙ	39 (2,5%)
<b>Κατηγορία αναλόγως ΔΜΣ</b>	
Ελλιποβαρής	31 (2,0%)
Φυσιολογικό σωματικό βάρος	750 (48,0%)
Υπέρβαρος	516 (33,0%)
Παχύσαρκος 1 <sup>ου</sup> βαθμού	192 (12,3%)
Παχύσαρκος 2 <sup>ου</sup> βαθμού	54 (3,5%)
Παχύσαρκος 3 <sup>ου</sup> βαθμού	20 (1,3%)

<b>Ηλικία (έτη)</b>	<b>Μέση τιμή (Τ.Α)</b> 47,1 (14,9)
<b>Ύψος (cm)</b>	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b> 169,0 (162,0-175,0)
<b>Σωματικό Βάρος (Kg)</b>	72,0 (62,0-84,0)
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,0 (22,8-28,1)
<b>Συστολική πίεση (mmHg)</b>	120,0 (110,0-130,0)
<b>Διαστολική πίεση (mmHg)</b>	70,0 (70,0-80,0)
<b>Πακέτα ημερησίως</b>	1,0 (0,5-1,0)
<b>Έτη Καπνίσματος</b>	20,0 (15-30)

*T.A. = Τυπική Απόκλιση*

*Ενδ. εύρος = ενδοτεταρτημοριακό εύρος*

#### 4.2. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Στον Πίνακα 2 παρατηρούμε ότι το 63,9%(n=1001) του δείγματος δήλωσε πως λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή και στην ερώτηση αν λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία, απάντησε αρνητικά το 91,4%(n=1441). Όσον αφορά στα ξανθώματα στους τένοντες, εντοπίστηκαν μόλις στο 0,8%(n=13) του μελετώμενου δείγματος. Επίσης, μικρά είναι και τα ποσοστά στεφανιαίας νόσου 2,7%(n=42) και εμφράγματος μυοκαρδίου 2,3%(n=36).

**Πίνακας 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	<b>N (%)</b>
<b>Φάρμακα</b>	
OXI	1001 (63,9%)
ΝΑΙ	565 (36,1%)
<b>Ξανθελάσματα</b>	
OXI	1527 (97,0%)
ΝΑΙ	48 (3,0%)
<b>Γεροντότοξο</b>	
OXI	1553 (98,7%)
ΝΑΙ	20 (1,3%)
<b>Ξανθώματα στους τένοντες</b>	
OXI	1559 (99,2%)
ΝΑΙ	13 (0,8%)
<b>Εντόπιση ξανθωμάτων</b>	
Αχίλλειους	2 (15,4%)
Άνω άκρα	5 (38,5%)
Γόνατα	6 (46,2%)
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	
OXI	1312 (83,2%)

ΝΑΙ (>140/90 ή χάπι)	265 (16,8%)
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	
ΟΧΙ	1481 (94,0%)
ΝΑΙ (>126mg/dL ή φάρμακα)	95 (6,0%)
<b>Λαμβάνει υπολιπιδαιμική θεραπεία;</b>	
ΟΧΙ	1441 (91,4%)
ΝΑΙ	135 (8,6%)
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	
ΟΧΙ	1531 (97,3%)
ΝΑΙ	42 (2,7%)
<b>Έμφραγμα μυοκαρδίου</b>	
ΟΧΙ	1537 (97,7%)
ΝΑΙ	36 (2,3%)
<b>ΑΕΕ</b>	
ΟΧΙ	1512 (96,1%)
ΝΑΙ	61 (3,9%)
<b>Υποθυρεοειδισμός</b>	
ΟΧΙ	1297 (85,8%)
ΝΑΙ	215 (14,2%)
<b>Υπερθυρεοειδισμός</b>	
ΟΧΙ	1481 (97,9%)
ΝΑΙ	32 (2,1%)

#### 4.3 Αποτελέσματα βιοχημικών μετρήσεων

Στον πίνακα 3, παρουσιάζονται οι σημαντικές σε σχέση με την νόσο βιοχημικές μετρήσεις του δείγματος.

**Πίνακας 3.** Μετρήσεις βιοχημικών εξετάσεων σε σχέση με την νόσο

	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b>
<b>Γλυκόζη αίματος</b>	90,0 (84,0-100,0)
<b>Ολική χοληστερόλη χωρίς θεραπεία</b>	199,0 (174,0-210,0)
<b>Τριγλυκερίδια χωρίς θεραπεία</b>	120,0 (87,0-149,0)
<b>HDL χωρίς θεραπεία</b>	50,0 (46,0-61,0)
<b>LDL χωρίς θεραπεία</b>	120,0 (100,0-129,0)
<b>Ολική χοληστερόλη με θεραπεία</b>	182,5 (160,0-206,5)
<b>Τριγλυκερίδια με θεραπεία</b>	113,5 (85,0-150,0)
<b>HDL με θεραπεία</b>	48,0 (40,0-60,0)
<b>LDL με θεραπεία</b>	109,5 (92,0-129,0)
<b>Τιμή TSH</b>	2,2 (1,4-3,0)

Ενδ. Εύρος= ενδοτεταρτημοριακό εύρος

#### 4.4. Οικογενειακό ιστορικό

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται το οικογενειακό ιστορικό που αφορά στην εμφάνιση αυξημένης χοληστερόλης, στεφανιαίας νόσου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) στο συγγενικό περιβάλλον των συμμετεχόντων. Παρατηρούμε ότι το 66,0% (n=992) είχε συγγενείς με αυξημένη χοληστερόλη, το 32,0% (n=503) είχε ιστορικό στεφανιαίας νόσου στην οικογένεια και το 27,8% (n=437) ιστορικό ΑΕΕ.

**Πίνακας 4.** Οικογενειακό ιστορικό του δείγματος

	N (%)
<b>Συγγενείς με αυξημένη χοληστερόλη</b>	
OXI	511 (34,0%)
NAI	992 (66,0%)
1	612 (61,7%)
2	262 (26,4%)
3	66 (6,7%)
4	52 (5,2%)
<b>Ιστορικό στεφανιαίας νόσου στην οικογένεια</b>	
OXI	1071 (68,0%)
NAI	503 (32,0%)
<b>Ιστορικό ΑΕΕ στην οικογένεια</b>	
OXI	1136 (72,2%)
NAI	437 (27,8%)
<b>Συγγενείς άνω των 90 ετών</b>	
OXI	1036 (65,9%)
NAI	535 (34,1%)
1	343 (64,6%)
2	122 (23,0%)
3	48 (9,0%)
4	18 (3,4%)

#### 4.5. Κατανομή δείγματος για διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σύμφωνα με το κριτήριο Simon Broome

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στο μελετώμενο δείγμα, είναι του Simon Broome. Σε όσους είχαμε τις παραπάνω πληροφορίες και δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις κατατάχθηκαν στο ότι δεν είχαν την νόσο.



Σύμφωνα με αυτά, το 98,7% (n=1557) των συμμετεχόντων δεν έχουν εμφανίσει τη νόσο, το 0,8 % (n=13) διαγνώσθηκε με πιθανή εμφάνιση της νόσου, ενώ το 0,5% (n=8) έχει βεβαιωμένη διάγνωση (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5.** Κατάταξη του δείγματος για διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σύμφωνα με τα κριτήρια του Simon Broome

	N	%
<b>Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία</b>		
Όχι νόσος	1557	98,7%
Πιθανή διάγνωση	13	0,8%
Βέβαιη διάγνωση	8	0,5%

#### 4.6 Παράγοντες που σχετίζονται με την οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Στους Πίνακες 6, 7, 8 και 9 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των πιθανών παραγόντων με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

Όσον αφορά στους ποιοτικούς παράγοντες που αφορούν τις συνήθειες των συμμετεχόντων, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την εμφάνιση της νόσου (Πίνακας 6).

Οι **ποιοτικοί παράγοντες** που βρέθηκαν να συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου ήταν η **λήψη φαρμάκων** (p-value=0,001) (Πίνακας 7).

Αναλυτικότερα, παρατηρούμε τα εξής:

- Τα άτομα που λαμβάνουν κάποια **φαρμακευτική αγωγή** έχουν **μεγαλύτερο ποσοστό με οικογενή υπερχοληστερολαιμία συγκριτικά με τα άτομα που δεν παίρνουν κάποιο φάρμακο** (1,4% vs 0,0%).

Επιπλέον, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους παράγοντες που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό και την εμφάνιση της νόσου (Πίνακας 8).

Οι **ποσοτικοί παράγοντες** που βρέθηκαν να συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου ήταν ο **δείκτης μάζας σώματος** (p-value=0,044), η **συστολική** (p-value=0,001) και **διαστολική** (p-value=0,007) αρτηριακή πίεση (Πίνακας 9).

Συγκεκριμένα, παρατηρούμε τα εξής:

- Τα άτομα με βέβαιη διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας *έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος* (διάμεσος 28,1 vs 25,0)
- Όσον αφορά στη *συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση*, τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία εμφανίζουν μεγαλύτερες μετρήσεις σε σχέση με τα άτομα που δεν νοσούν (διάμεσος 140,0 vs 120,0 και διάμεσος 80,0 vs 70,0 αντίστοιχα).

**Πίνακας 6.** Ποιοτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και αφορούν στις συνήθειες των συμμετεχόντων

	Οικογενής υπερχοληστεροναίμια		p-value
	Όχι νόσος N(%)	Βέβαιη διάγνωση N(%)	
<b>Φύλο</b>			0,066
Άρρεν	621(99,0%)	6(1,0%)	
Θήλυ	937(99,8%)	2(0,2%)	
<b>Γυναίκες &gt;55 ετών</b>			0,999
OXI	730(99,7%)	2(0,3%)	
NAI	204(100,0%)	0(0,0%)	
<b>Άνδρες &gt;45 ετών</b>			0,692
OXI	286(99,3%)	2(0,7%)	
NAI	332(98,8%)	4(1,2%)	
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>			0,400
Καθόλου	420(99,8%)	1(0,2%)	
Μικρή 3</24h	915(99,6%)	4(0,4%)	
Μέτρια (3 - 6 /24h)/ Μεγάλη (> 7/24h)	213(99,1%)	2(0,9%)	
<b>Άσκηση (&gt; 20λεπτά) φορές την εβδομάδα</b>			0,999
Καθόλου	202(99,5%)	1(0,5%)	
1-2 φορές	794(99,5%)	4(0,5%)	
3-4 φορές	547(99,5%)	3(0,5%)	
<b>Κατανάλωση ψαριών / εβδομάδα</b>			0,272
Καθόλου	110(99,1%)	1(0,9%)	
1 φορά	834(99,3%)	6(0,7%)	
2 φορές	407(100,0%)	0(0,0%)	
3-4 φορές	198(99,5%)	1(0,5%)	
<b>Κατηγορία αναλόγως ΔΜΣ</b>			0,150
Ελλιποβαρής/ Φυσιολογικό βάρος	775(99,7%)	2(0,3%)	

Υπέρβαρος	508(99,4%)	3(0,6%)	
Παχύσαρκος 1 <sup>ου</sup> /2 <sup>ου</sup> /3 <sup>ου</sup> βαθμού	260(98,9%)	3(1,1%)	
<b>Κάπνισμα</b>			0,082
OXI	978(99,8%)	2(0,2%)	
Διακοπή >1 έτους	94(98,9%)	1(1,1%)	
NAI	474(99,0%)	5(1,0%)	
<b>Ηλεκτρονικό τσιγάρο</b>			0,071
OXI	1500(99,5%)	7(0,5%)	
NAI	38(97,4%)	1(2,6%)	

**Πίνακας 7.** Ποιοτικοί παράγοντες που αφορούν στα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου

<b>Οικογενής υπερχοληστεροναμία</b>			
	Όχι νόσος N(%)	Βέβαιη διάγνωση N(%)	p-value
<b>Φάρμακα</b>			<b>0,001</b>
OXI	998(100,0%)	0(0,0%)	
NAI	548(98,6%)	8(1,4%)	
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>			0,132
OXI	1301(99,6%)	5(0,4%)	
NAI (>140/90 ή χάπι)	256(98,8%)	3(1,2%)	
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>			0,999
OXI	1462(99,5%)	8(0,5%)	
NAI (>126mg/dL ή φάρμακα)	94(100,0%)	0(0,0%)	
<b>Λαμβάνει υπολιπιδαιμική θεραπεία;</b>			<b>0,001</b>
OXI	1436(100,0%)	0(0,0%)	
NAI	120(93,8%)	8(6,3%)	
<b>Στεφανιαία νόσος</b>			0,192
OXI	1513(99,5%)	7(0,5%)	
NAI	40(97,6%)	1(2,4%)	
<b>Έμφραγμα μυοκαρδίου</b>			0,166
OXI	1519(99,5%)	7(0,5%)	
NAI	34(97,1%)	1(2,9%)	
<b>ΑΕΕ</b>			0,999
OXI	1494(99,5%)	8(0,5%)	
NAI	59(100,0%)	0(0,0%)	
<b>Υποθυρεοειδισμός</b>			0,147
OXI	1287(99,8%)	3(0,2%)	
NAI	209(99,1%)	2(0,9%)	
<b>Υπερθυρεοειδισμός</b>			0,999
OXI	1465(99,7%)	5(0,3%)	
NAI	32(100,0%)	0(0,0%)	

**Πίνακας 8.** Παράγοντες που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό και σχετίζονται με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία		p-value
	Όχι νόσος N(%)	Βέβαιη διάγνωση N(%)	
<b>Ιστορικό ΑΕΕ στην οικογένεια</b>			0,865
OXI	1123(99,5%)	6(0,5%)	
NAI	430(99,5%)	2(0,5%)	
<b>Συγγενείς άνω των 90 ετών</b>			0,278
OXI	1021(99,3%)	7(0,7%)	
NAI	530(99,8%)	1(0,2%)	

**Πίνακας 9.** Ποσοτικοί παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

	N	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία		p-value
		Όχι νόσος Μέση τιμή (T.A) Διάμεσος (Ενδ, εύρος)	Πιθανή/Βέβαιη διάγνωση N Μέση τιμή (T.A) Διάμεσος (Ενδ, εύρος)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>	1551	47,1 (15,0)	8 54,6 (12,7)	0,129
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1543	25,0(22,7-28,0)	8 28,1(25,6-31,2)	<b>0,044</b>
<b>Πακέτα ημερησίως</b>	415	1,0(0,5-1,0)	5 1,0(1,0-1,5)	0,181
<b>Έτη Καπνίσματος</b>	461	20,0(14,0-30,0)	6 30,0(28,0-35,0)	0,099
<b>Συστολική πίεση (mmHg)</b>	1474	120,0(110,0-130,0)	8 140,0(130,0-150,0)	<b>0,001</b>
<b>Διαστολική πίεση (mmHg)</b>	1466	70,0(70,0-80,0)	8 80,0(80,0-90,0)	<b>0,007</b>
<b>Γλυκόζη αίματος</b>	1371	90,0(84,0-100,0)	7 90,0(82,0-110,0)	0,741
<b>Τριγλυκερίδια χωρίς θεραπεία</b>	1541	120,0(86,0-149,0)	8 135,0(100,0-234,5)	0,163
<b>HDL χωρίς θεραπεία</b>	1555	50,0(46,0-61,0)	8 63,0(47,7-80,0)	0,179
<b>Τριγλυκερίδια με θεραπεία</b>	109	115,0(85,0-150,0)	8 100,5(68,5-135,5)	0,325
<b>HDL με θεραπεία</b>	113	48,0(40,0-60,0)	8 56,5(35,0-74,3)	0,552
<b>Τιμή TSH</b>	823	2,2(1,4-3,0)	5 1,2(1,0-1,2)	0,135
<b>Αριθμός συγγενών &gt;90 ετών</b>	1541	0,0(0,0-1,0)	8 0,0(0,0-0,0)	0,177

T.A. = Τυπική Απόκλιση

Ενδ. εύρος= ενδοτεταρτημοριακό εύρος

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει σημαντικά στοιχεία για την επίπτωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στην Ελλάδα, καθώς είναι η πρώτη φορά που γίνεται σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού στην κοινότητα. Ειδικότερα, ο πληθυσμός της μελέτης αφορά Έλληνες που κατοικούν στον νομό Αττικής. Έγινε καταγραφή σε φόρμα ερωτήσεων κλειστού τύπου με την μέθοδο της προσωπικής συνέντευξης. Αξιολογήθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα από 1578 άτομα.

Σύμφωνα με τα *κριτήρια διάγνωσης* της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας που χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό *Simon Broome* στην Μ. Βρετανία στο δείγμα της παρούσας μελέτης, βρέθηκαν ότι νοσούν **8 άτομα, 13 είναι με πιθανή διάγνωση** ενώ 1557 άτομα δεν νοσούν. Άρα, στην παρούσα μελέτη, από τα 1578 άτομα βέβαιη νόσο έχουν τα 8 άτομα, καθιστώντας την *συχνότητα εμφάνισης 1:198*. Το Ελληνικό Κολέγιο Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης, έχει ξεκινήσει καταγραφή νοσούντων στην κοινότητα με σκοπό την διερεύνηση της συχνότητας και επίπτωσης της νόσου στους Έλληνες. Πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός 14 τομέων της Ελληνικής Επικράτειας, ενώ η Αττική διαχωρίστηκε σε 8 τομείς. Σύμφωνα με το δελτίο τύπου 28-12-2012 ΕΛΣΤΑΤ, Πειραιάς, απογραφή του 2011 απαιτείται δείγμα 7668 ατόμων.

Σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, η οποία έχει ξεκινήσει καταγραφή νοσούντων στις υγειονομικές δομές, η συχνότητα υπολογίζεται ότι 1 στα 250 άτομα νοσούν με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) δηλαδή περίπου 40.000 ασθενείς. Σημαντική παρατήρηση είναι ότι, η συντριπτική πλειοψηφία που αγγίζει το 90% παραμένουν αδιάγνωστοι. Ο αυξημένος επιπολασμός της νόσου, επιβεβαιώνει την αναγκαιότητα της εύρεσης των πασχόντων, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάματα, που είναι η πρώτη σιωπηλή εκδήλωση της και μάλιστα σε νεαρή ηλικία.

Αντίστοιχη μελέτη των Knowles et al.,<sup>138</sup> εκτιμά ότι το ποσοστό νοσούντων ατόμων όλων των εθνοτήτων είναι 1:500, ενώ στους κατοίκους βόρειας Ευρώπης το πιθανό ποσοστό πασχόντων είναι 1:250. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, στις Η.Π.Α. είχε ως τότε διαγνωστεί μόνο το 1% των νοσούντων.

Σε ανασκοπική μελέτη των Akiyamen et al.,<sup>139</sup> που αφορά στα έτη 1990 έως 2017, αναφέρεται ότι η επίπτωση της νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής είναι 1: 250. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι στην μελέτη επισημαίνεται το πρόβλημα της

ελλιπούς καταγραφής των πασχόντων. Σε πρόσφατη μελέτη των Pang et al.,<sup>140</sup> που αφορά πληθυσμό στην Αυστραλία η επίπτωση αναφέρεται επίσης να είναι 1:250, ενώ αντίστοιχη μελέτη των Elis et al.,<sup>141</sup> στο Ισραήλ ως εκτιμώμενη επικράτηση αναφέρεται 1: 285.

Ξεκινώντας την αναφορά στα **χαρακτηριστικά του δείγματος** στη διεθνή βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί ότι **η πιθανότητα νόσου είναι ίδια για άντρες και γυναίκες**, διότι είναι κληρονομική νόσος και υπεύθυνο είναι το χρωμάτωμα 19 που περιλαμβάνει το γονίδιο. Σχολιάζοντας τα αποτελέσματα, οι γυναίκες υπερτερούσαν στο δείγμα μας αριθμητικά έναντι των αντρών, διότι γενικά είναι πιο συνεργάσιμες σε θέματα συμπλήρωσης ερωτηματολογίων. Επίσης, προκύπτει ότι στους άνδρες, ήταν πιο συχνή η εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστεροναιμίας σε σύγκριση με τις γυναίκες διότι, το ποσοστό των ανδρών σε μεγαλύτερη ηλικία είναι μεγαλύτερο από τις αντίστοιχες ηλικίες των γυναικών. Στην ετερόζυγη όμως σοβαρή μορφή της, έχει ηλικιακά νωρίτερα κλινικές εκδηλώσεις στους άντρες από ότι στις γυναίκες, λόγω προστασίας των γυναικών από τις ορμόνες ως την εμμηνόπαυση.<sup>142</sup>

Η **μέση ηλικία** του δείγματος ήταν 47,1 έτη φυσιολογική μέση τιμή, καθώς το εύρος ηλικιών συλλογής του δείγματος ήταν από 18 έως 95 έτη. Επιπλέον, η παρούσα έρευνα έδειξε ότι, τα άτομα με μεγαλύτερη μέση ηλικία έχουν πιθανή ή βέβαιη νόσηση σε σχέση με τα νεότερα. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη των Bretsias et al.<sup>143</sup>, όπου στα ηλικιακά μεγαλύτερα άτομα κατ' αναλογία αυξάνονται και οι τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Αυτό, επιπλέον αιτιολογείται από τον γενικότερο τρόπο ζωής διότι, οι ενήλικες λόγω εργασιακού φόρτου και καθιστικής ζωής ιδιαίτερα σε αστικές περιοχές όπως αυτή της μελέτης, έχουν αυξημένες τιμές λιπιδίων. Από την άλλη μεριά, οι νεαρότεροι συμμετέχοντες φαίνεται ότι δεν προσέχουν περισσότερο την εξωτερική τους εμφάνιση, αλλά η διατροφή τους παρεκκλίνει από την μεσογειακή διατροφή, ιδιαίτερα αν ζουν μόνοι τους ή είναι ακόμη φοιτητές.<sup>144</sup> Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν φανεί και από άλλες μελέτες, όπου η λιπιδαιμία αυξάνεται με την ηλικία και τον τρόπο ζωής.<sup>145-149</sup>

Σχετικά με **ατομικές συνήθειες**, όπως **η διατροφή και η φυσική δραστηριότητα**, στην παρούσα μελέτη η πλειοψηφία δήλωσε ότι μια φορά την εβδομάδα τρώει ψάρι και ασκείται. Ειδικότερα, δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην διατροφή ούτε σε εκείνους που δεν αθλούνται καθόλου, σε σύγκριση με εκείνους που αθλούνται 1-2 φορές και 3-4 φορές την εβδομάδα. Σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί συσχέτιση με την διατροφή, όπως ότι η πλούσια διατροφή σε κορεσμένα λίπη σε συνδυασμό με την

έλλειψη συστηματικής άσκησης είναι συνδεδεμένα με μεταβολικά νοσήματα και κατά συνέπεια και με δυσλιπιδαιμία.<sup>5,150-152</sup>

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει την αξία της μεσογειακής διατροφής σε συνδυασμό με την μέτρια σωματική δραστηριότητα στον περιορισμό των επιπτώσεων της δυσλιπιδαιμίας. Ειδικότερα, υπογραμμίζουν ότι συμβάλλουν καταλυτικά όχι μόνο στη μείωση της χοληστερόλης, αλλά και κατ' επέκταση στην μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>153-155</sup>

*Τέλος, μελέτες αναφέρουν ότι, η διατροφική παρέμβαση σπάνια μπορεί να διορθώσει τις πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες. Ωστόσο, επιβάλλεται αλλαγή διατροφικών συνηθειών ώστε, να μην επιβαρύνεται η υπάρχουσα νόσος.<sup>5</sup>*

Σε σχέση με την **φυσική δραστηριότητα**, μελέτες έχουν δείξει ότι για τους ασθενείς **με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστεροναιμία, η σύσταση για φυσική δραστηριότητα είναι ίδια με άτομα χωρίς τη νόσο, με σκοπό τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου.** Αντίθετα, σε άτομα με ομόζυγη υπερχοληστεροναιμία πρέπει να εγκρίνεται από τον θεράποντα ιατρό.<sup>5</sup> Μελέτη των Leon et al.,<sup>153</sup> αναφέρει ότι ο συνδυασμός φυσικής δραστηριότητας και εφαρμογής προγράμματος υγιεινής διατροφής συμβάλλει σημαντικά στην μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης.

Στην παρούσα μελέτη, η πλειοψηφία του δείγματος καταναλώνει μικρή ποσότητα **αλκοόλ**, γι' αυτό δεν συμπεριλαμβάνεται στους παράγοντες που έχουν θετική συσχέτιση με την νόσο. Ήδη έχει γίνει αναφορά ότι, μεγάλη κατανάλωση αιθανόλης ενοχοποιείται ως κοινό αίτιο δευτεροπαθούς υπερτριγλυκεριδαιμίας ιδιαίτερα στους άνδρες. Σε μελέτη των Rossouw et al.,<sup>150</sup> αναφέρεται, ότι και μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος σε τακτική βάση έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με όσους το αποφεύγουν. Η αιθανόλη μπορεί να επηρεάσει και την λιπόλυση κυρίως, αν ο ασθενής πάσχει από λειτουργική ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.

Σε σχέση με τη συνήθεια του **καπνίσματος**, στην παρούσα μελέτη δεν συμπεριλαμβάνεται στους παράγοντες που έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την νόσο. Η πλειοψηφία δήλωσε πως δεν καπνίζει ενώ μεγάλο ποσοστό δήλωσε ότι είναι ενεργοί καπνιστές και μάλιστα πάνω από 20 έτη. Ως γνωστό, το κάπνισμα, ελαττώνει την HDL χοληστερόλη στο πλάσμα, αυξάνει την συγκέντρωση ελεύθερων

λιπαρών οξέων, το ινωδογόνο καθώς και τις ελεύθερες ρίζες και απελευθερώνει αθηρογόνα παράγωγα.

Άλλη μελέτη όπως των Choi et al.,<sup>146</sup> παρουσιάζει αποτελέσματα θετικής συσχέτισης καπνίσματος με αυξημένες τιμές χοληστερόλης. Μελέτες για το ηλεκτρονικό τσιγάρο ως παράγοντα σχετιζόμενο με δυσλιπιδαιμία δεν υπάρχουν, αλλά μόνο μελέτες που το συσχετίζουν με παράγοντες κινδύνου για το αναπνευστικό σύστημα, διότι είναι σχετικά πρόσφατη η χρήση του.<sup>149</sup>

Επιπρόσθετα, σε μελέτη των Makino et al.,<sup>156</sup> παρατηρήθηκε ότι υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της συνήθειας του καπνίσματος και των διατροφικών επιλογών όπου συγκεκριμένα η χρήση περισσότερων των 20 τσιγάρων ημερησίως από γυναίκες αποτελούσε παράγοντα που σχετιζόταν με μη υγιεινές διατροφικές συνήθειες.

Παρόμοια αποτελέσματα σε μελέτη των Kramer et al.,<sup>157</sup> δείχνουν τη σχέση του καπνίσματος μεταξύ των ατόμων που νοσούν από οικογενή υπερχοληστεροναιμία και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναφέρεται μάλιστα, πως η μείωση του κινδύνου από τη συνήθεια του καπνίσματος μετά την διακοπή, ακολουθεί ένα γραμμικό πρότυπο με το χρόνο και φαίνεται ότι διαρκεί 6 έως 9 χρόνια πριν ο υπερβολικός κίνδυνος μειωθεί στο μηδέν. Σε μελέτη των De Backer et al.,<sup>158</sup> επίσης, αναφέρεται η σχέση καπνιζόντων με την οικογενή υπερχοληστεροναιμία και στεφανιαία νόσο, καθώς οι ασθενείς με πιθανή οικογενή υπερχοληστεροναιμία ήταν καπνίζοντες.

Σε ελληνική μελέτη αντίστοιχα, που διερευνήθηκαν οι παράγοντες που σχετίζονται με δυσλιπιδαιμία σε νεαρούς ενήλικες, βρέθηκε ότι εκείνοι που κάπνιζαν περισσότερα από 16 τσιγάρα ημερησίως είχαν αντίστοιχα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα.<sup>159</sup>

Συνεχίζοντας στα **κλινικά χαρακτηριστικά** του δείγματος της μελέτης, τα **ξανθώματα**, εμφανίστηκαν σε μικρό ποσοστό του δείγματος. Τα συχνότερα ήταν στους τένοντες. Η εμφάνιση ξανθωμάτων, είναι το κύριο κλινικό σημείο της οικογενούς υπερχοληστεροναιμίας. Η εμφάνιση αυτών, στα άτομα που νοσούν υποδηλώνει δυσμενέστερη έκβαση συγκριτικά με εκείνη των πασχόντων χωρίς ξανθώματα.<sup>5,91,96</sup>

Στην παρούσα μελέτη, δεν εμφανίζεται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της FH και της εμφάνισης **στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος μυοκαρδίου**. Παρόμοιες μελέτες έδειξαν ότι, το 50% των ανδρών και 20% των γυναικών με FH θα υποστούν ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο πριν την ηλικία των 50 ετών. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι, οι



χωρίς θεραπεία άνδρες εκδηλώνουν καρδιαγγειακό επεισόδιο σε ποσοστό 80% και γυναίκες σε ποσοστό 50%. Η διαφορά μεταξύ ποσοστού ανδρών και γυναικών εξηγείται, λόγω της λιπιδαιμικής προστασίας από τις ορμόνες που έχουν οι νεότερες γυναίκες. Επιπλέον, το ποσοστό των ατόμων με FH και <των 60 ετών που επέζησαν από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν μεταξύ του 3-5 %.<sup>5</sup>

Η δυσλιπιδαιμία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, γεγονός που επιβεβαιώνεται από διάφορες διεθνείς μελέτες.<sup>4,5,55,59,60,158,161-171</sup> Επίσης, φαίνεται ότι αυξημένες τιμές συγκέντρωσης LDL στο αίμα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>59, 60, 90,171</sup>

Νεότερη μελέτη των Mytilinaïou et al.,<sup>165</sup> αναφέρει ότι είναι δυνατή η πρόβλεψη κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος, ανεξάρτητα από τα επίπεδα LDL, ακόμα και σε άτομα υπό θεραπεία, αν λάβουμε υπόψη παράγοντες όπως: η ηλικία, η τιμή HDL, το φύλο, τη συνήθεια του καπνίσματος, την αρτηριακή υπέρταση. Αυτό αποδείχθηκε από έρευνα των Paquette & Dufour,<sup>172</sup> οι οποίοι μελέτησαν και δημιούργησαν μια κλίμακα «Montreal FH SCORE», με βάση τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν και προβλέπουν την επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε νοσούντες, ανεξάρτητα από την τιμή LDL. Σε μελέτη των Knowles et al.,<sup>138</sup> αναφέρεται ότι, άτομα τα οποία έχουν οικογενή υπερχοληστερολαιμία και δεν λαμβάνουν θεραπεία, έχουν είκοσι φορές επιπλέον πιθανότητα να παρουσιάσουν στεφανιαία νόσο, σε σχέση με γενικό πληθυσμό. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι, η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο σημαντική κλινική επίπτωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Τις περισσότερες φορές μάλιστα, μελέτες αναφέρουν ότι τα συμπτώματα επιβαρυνμένης καρδιαγγειακής λειτουργίας κάνουν έμμεσα γνωστή την υπερλιπιδαιμία του ατόμου.<sup>161-163,173</sup>

Από την εξέταση του *οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου* του μελετώμενου δείγματος, δεν παρουσιάζεται θετική συσχέτιση με τη νόσο. Γενικά, αξίζει να σημειωθεί ότι, η πολυπλοκότητα συμπλήρωσης ηλεκτρονικού αρχείου που αφορούν στο οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, ήταν αιτία λαθών με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η απόκτηση αυτών των πληροφοριών.<sup>174</sup>

Σε σχέση με τα *σωματομετρικά χαρακτηριστικά* του δείγματος όπως το *σωματικό βάρος*, στην μελέτη δεν βρέθηκε μόνο του να έχει ισχυρή συσχέτιση με την νόσο. Βασικό χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας, είναι η ύπαρξη υψηλών επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή VLDL

από το ήπαρ, την μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και την αύξηση της LDL-χοληστερόλης. Αντίθετα αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη των Cao, Sun, Liu et al.,<sup>175</sup> με θετική συσχέτιση ανάμεσα στο σωματικό βάρος και τις αυξημένες τιμές χοληστερίνης. Επίσης, άλλες μελέτες<sup>176-179</sup> έδειξαν ότι η επικράτηση της νόσου φάνηκε να αυξάνεται με την ηλικία και την παχυσαρκία.

Στην συνέχεια όμως, ο συνδυασμός βάρους και ύψους βρέθηκε να έχει **θετική συσχέτιση στην νόσο. Ειδικότερα, θετική συσχέτιση** εμφάνισαν τα άτομα με μεγαλύτερο **δείκτη μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.)** Τα άτομα αυτά λόγω παχυσαρκίας έχουν υψηλές τιμές επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παρόμοια μελέτη με νεαρούς ενήλικες κατέληξε στα ίδια αποτελέσματα.<sup>159</sup> Σύμφωνα με μελέτη των Taveras et al.,<sup>181</sup> αλλά και σε άλλη μελέτη<sup>180</sup> ο ΔΜΣ σχετίζεται με την κατανάλωση προϊόντων ταχυφαγείων με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης παχυσαρκίας.

Έρευνα των Bertias et al.,<sup>143</sup> όπου μελετήθηκαν Έλληνες φοιτητές ιατρικής βρέθηκε ότι οι άνδρες φοιτητές είχαν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας από τις γυναίκες. Επίσης, στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι, τόσο ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) όσο και ο δείκτης του λόγου περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR) ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για δυσλιπιδαιμίες.

**Θετική συσχέτιση με την νόσο** παρουσιάζουν και τα άτομα που παίρνουν διάφορες **φαρμακευτικές αγωγές** σε σχέση με εκείνα που δεν παίρνουν. Βέβαια, οι κατηγορίες φαρμάκων του δείγματος ήταν ποικίλες ανάλογα με τα νοσήματα, όπως αντιπερτασικά, αντικαταθλιπτικά κλπ. Παρόμοια αποτελέσματα μελετών, συμφωνούν σε συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων όπως ορισμένα διουρητικά, αντιρετροϊκά και κυρίως αναστολείς πρωτεάσης καθώς και άτυπα αντιψυχωσικά. Στα διουρητικά έχει αποδειχθεί στις θειαζίνες και της αγκύλης του Henle.<sup>182</sup> Ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία και κυρίως αναστολείς πρωτεάσης αντιμετωπίζουν ισουλινοαντοχή και δυσλιπιδαιμία. Ένα ποσοστό της τάξης του 80% αναπτύσσει υπερτριγλυκεριδαιμία ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 50% εμφανίζει υπερχοληστερολαιμία.<sup>183,184</sup> Τα αντιψυχωσικά όπως κλοζαπίνη και ολανζαπίνη επηρεάζουν περισσότερο τον μεταβολισμό, ακολουθούν η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη ενώ τελευταίες έρχονται η αριπιπραζόλη και η ζιπρασιδόνη.<sup>50,184,185</sup> Επιπλέον, φαίνεται να επιβαρύνουν τις τιμές της ολικής χοληστερόλης η ισοτρετινοΐνη φαρμακευτική ουσία που χορηγείται για ακμή και τα αντισυλληπτικά.<sup>5</sup>

Η *αρτηριακή υπέρταση* είναι ένας άλλος *παράγοντας* που βρέθηκε στην μελέτη αυτή να έχει *ισχυρή συσχέτιση* με την οικογενή υπερχοληστεροναϊμία και *ειδικότερα οι υψηλότερες τιμές διαστολικής και συστολικής πίεσης*. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι, οι έχοντες την νόσο δεν το γνωρίζουν, ώστε να υπάρξει γενικότερη αλλαγή στον τρόπο ζωής τους. Αυτό θα είχε ως συνέπεια στην μείωση του καπνίσματος, στην μείωση της αρτηριακής πίεσης και στην μείωση των τιμών της γλυκόζης. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ έχει πιστοποιηθεί ότι για κάθε 7mmHg αύξησης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, παρατηρείται αύξηση του κινδύνου κατά 47% για ΣΝ και κατά 54% για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>186</sup>

Σε μελέτη των Zingg et al.,<sup>187</sup> υπογραμμίζεται η σημασία του συστηματικού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με οικογενή υπερχοληστεροναϊμία, προκειμένου να προληφθούν καρδιολογικές επιπτώσεις. Γενικότερα, σε μελέτες που αναφέρονται επιπτώσεις καρδιαγγειακών προβλημάτων από την οικογενή υπερχοληστεροναϊμία, καταδεικνύονται ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, και ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>177,188-190</sup>

Επιπλέον, δεν φάνηκε συσχέτιση ανάμεσα στα άτομα με αυξημένη τιμή τριγλυκεριδίων και την εμφάνιση της νόσου. Αντίθετα, αποτελέσματα έδειξε και η έρευνα ΑΤΤΙΚΑ 2002, όπου ειδικότερα οι άνδρες έναντι των γυναικών παρουσίασαν αυξημένες τιμές εξετάσεων λιπιδαιμικού προφίλ δηλαδή, ολικής χοληστερόλης/τριγλυκεριδίων. Η μελέτη αυτή επαναλήφθηκε με τον ίδιο αριθμό δείγματος τα έτη 2001, 2006 και 2012.<sup>149</sup> Επιπλέον, στο μοντέλο των βιοχημικών εξετάσεων, σημαντική είναι η τιμή της HDL, όπου αύξηση των επιπέδων της HDL κατά 10 mg/dl αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου κατά 6%, έχοντας λάβει υπόψη όλους τους παράγοντες. Μέχρι πρόσφατα, αυξημένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, είχαν συνδεθεί με προστασία στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>191</sup> Αντίθετα, η LDL χοληστερόλη, επικάθεται στα αρτηριακά τοιχώματα και τα καθιστά στενότερα. Επίσης, η αύξηση του ποσοστού LDL/HDL είχε ως αποτέλεσμα να εναποτίθενται περισσότερα λιπίδια στα τοιχώματα και ενδεχομένως αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αντίστοιχη αύξηση του ποσοστού HDL/LDL είχε ως αποτέλεσμα περιορισμό των αθηρωματικών βλαβών και κατά συνέπεια μείωση κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Από την άλλη μεριά όμως, μελέτες αναφέρουν ότι αυξημένες τιμές της συνδέονται με μεταβολικά νοσήματα.<sup>145,166,184,191</sup> Μελέτη των Khoudary et al.,<sup>192</sup> αναφέρει ότι, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επηρεάζεται η ποιότητα της HDL

δημιουργώντας αθηρωγόνες πλάκες, ιδιαίτερα στις καρωτίδες με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπρόσθετα, νεότερες έρευνες επισημαίνουν ότι υψηλές τιμές HDL συνδέονται με θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>192-194</sup> Αυτά τα πρόσφατα αποτελέσματα των προαναφερόμενων μελετών σε συνδυασμό με την συσχέτιση του αποτελέσματος της παρούσης μελέτης, επιβεβαιώνει την σημαντικότητα της καταγραφής των νοσούντων.

Τέλος, στην έρευνα δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση των συμμετεχόντων με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στον ίδιο ή και στην οικογένεια, τον υποθυρεοειδισμό, τον υπερθυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός όμως, έχει αναγνωριστεί ως κοινή αιτία δυσλιπιδαιμίας. Συνήθως αυτή παρουσιάζεται ως υπερχοληστεροναιμία λόγω της αύξησης της LDL- χοληστερόλης.<sup>28,145,195</sup>

Επιπλέον, μελέτες που αφορούν στις λιποπρωτεΐνες A και Apo B, είχαν δείξει συσχέτιση αυτών με την εμφάνιση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>196,197</sup> Αντίθετα, άλλες μελέτες σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού έδειξαν ότι οι λιποπρωτεΐνες αυτές αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ.<sup>198,199</sup> Μελέτη των Yi SW et al.,<sup>200</sup> κατέληξαν ότι, όταν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης είναι στα φυσιολογικά επίπεδα, αυτό σχετίζεται με την χαμηλότερη θνητότητα από ΑΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας.

## 6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια μεγάλης επιδημιολογικής μελέτης, που για πρώτη φορά γίνεται και αφορά στην καταγραφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στην Ελλάδα, από το Ελληνικό Κολλέγιο Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης.

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται αποκλειστικά από άτομα που διαβιούσαν στην Αττική, που είναι αστική κυρίως περιοχή, οπότε δεν μπορεί να αντιπροσωπεύει το σύνολο του πληθυσμού, αφού το συγκεκριμένο δεν συμπεριελάμβανε την περιφέρεια.

Η επίπτωση η οποία τελικά βρέθηκε σε άτομα με βέβαιη νόσηση είναι συμβατή με τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Επιπλέον, η αποτίμηση των συνηθειών που αφορούν στον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, η σωστή διαίτα, η λήψη αλκοόλ καθώς και το οικογενειακό ιστορικό είναι μεταβλητές που εξαρτώνται από την αξιοπιστία του ατόμου που απαντά, όμως χρησιμοποιήθηκαν για όλα τα παραπάνω έγκυρα εργαλεία αποτίμησης των χαρακτηριστικών, με αποτέλεσμα τη μείωση του παραπάνω μεθοδολογικού ζητήματος.

Τέλος, έγινε η εξής αποδοχή, ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με στατίνη είχαν κατά μέσο όρο μειωμένη τιμή LDL κατά 30%, αυτό ενδεχομένως οδήγησε σε μικρή υποεκτίμηση του αριθμού των ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, δεδομένου ότι οι ισχυρότερες στατίνες προκαλούν κατά κανόνα μεγαλύτερη μείωση της τιμής της LDL (>30-55%).

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Μετά την μελέτη των ερευνών για την οικογενή υπερχοληστεροναϊμία, η εκτίμηση είναι ότι δυνητικά εκατομμύρια παιδιά και ενήλικες διεθνώς δεν γνωρίζουν ότι νοσούν.

Αντίστοιχα, στην Ελλάδα ο πραγματικός επιπολασμός της FH είναι άγνωστος. Έχει παρατηρηθεί πως ο επιπολασμός των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης είναι ανάλογος και του εισοδήματος μιας χώρας. Δηλαδή, πάνω από το 50% του ενήλικου πληθυσμού εμφανίζει υπερχοληστεροναϊμία σε χώρες υψηλού εισοδήματος, σε σύγκριση με χώρες χαμηλού εισοδήματος που ο επιπολασμός είναι περίπου στο 25%. Εξίσου σοβαρό πρόβλημα αναδεικνύεται η μη καταγραφή των νοσούντων. Σε αρκετές χώρες γίνεται προσπάθεια ηλεκτρονικής καταγραφής.

Στην Ελλάδα αντίστοιχα, έχει ξεκινήσει προσπάθεια Καταγραφής των Ασθενών με Οικογενή Υπερχοληστεροναϊμία σε ειδικό μητρώο, από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης στις δομές υγείας. Μέχρι σήμερα, έχουν καταγραφεί 1.704 ασθενείς. Η μέχρι σήμερα ανάλυση αποτελεσμάτων έδειξε ότι η ηλικία διάγνωσης είναι τα 44 έτη και το 48% των ασθενών έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιβεβαιώθηκε η καθυστερημένη διάγνωση της νόσου. Επιπρόσθετα, ο ένας στους 4 ασθενείς έχει ήδη εμφανίσει καρδιαγγειακή νόσο, ο ένας στους 4 ασθενείς δεν λαμβάνει υπολιπιδαιμική θεραπεία και οι 4 στους 5 ασθενείς έχουν τιμές LDL χοληστερόλης εκτός στόχου θεραπείας. Άρα τονίζεται, η έγκαιρη ανίχνευση αυτών είναι σημαντική για την εφαρμογή κατάλληλων προληπτικών μέτρων σε νεαρή ηλικία.

Επίσης, στην πλατφόρμα καταγραφής διατίθεται ηλεκτρονικό υλικό που αφορά σε διευκρινήσεις για την νόσο, σχετικές εργαστηριακές εξετάσεις, αντιμετώπιση, έτσι ώστε να υπάρχει πρόσβαση σε όλους όσους ενδιαφέρονται για απαντήσεις βάσει επιστημονικών δεδομένων.

Μια άλλη προσπάθεια καταγραφής λαμβάνει χώρα από το Ελληνικό Κολέγιο Θεραπείας της Αθηροσκλήρωσης, σε όλη την Ελλάδα εκτός υγειονομικών δομών, με προσωπική συνέντευξη από επαγγελματίες υγείας, κατόπιν γραπτής συγκατάθεσης.

Σε επόμενη φάση τα δύο αυτά μητρώα θα εναρμονιστούν και με κατάλληλη επεξεργασία μεταβλητών θα αξιοποιηθούν.

Τα μητρώα ασθενών είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την καταγραφή και την παρακολούθηση της νόσου και την προώθηση κλινικών πρακτικών, συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση των αποτελεσμάτων και στη μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Βέβαια υπάρχουν εμπόδια στην συμμετοχή καταγραφής και λόγω της γενικότερης κρίσης στον τομέα υγείας αλλά και λόγω δυσπιστίας των πολιτών σε σχέση με την ιδιωτικότητα και εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων. Γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο προτείνεται δημιουργία ομάδας οικογενειακής υποστήριξης λιπιδαιμίας, από επαγγελματίες υγείας όπως λειτουργούν σε άλλα χρόνια νοσήματα, συνδεδεμένη με το εθνικό δίκτυο που να διεξάγει συναντήσεις. Οι νοσηλευτές με ειδική εκπαίδευση θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ένα σημαντικό ρόλο, μιας και αναπτύσσουν μια στενή σχέση εμπιστοσύνης με τον ασθενή. Η πλατφόρμα θα περιλαμβάνει χάρτη εθνικού μητρώου με ονόματα και τηλέφωνα ιατρών, πρόγραμμα διαχείρισης δεδομένων, εγχειρίδια χρήσης.

Καθώς και σε άλλα χρόνια νοσήματα έτσι και στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία απαιτείται διαχείριση με επίκεντρο τον ασθενή, πολυεπιστημονική ομαδική εργασία, συμμετοχή πρωτοβάθμιων ιατρών, δίκτυα ασθενών, ομάδες υποστήριξης και κλινικά μητρώα υψηλής ποιότητας, υλοποιούμενα μέσω μοντέλων φροντίδας προσαρμοσμένων στην FH.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκει η οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η υποδιάγνωση της νόσου έχει ως πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι το 90% των νοσούντων παραμένουν αδιάγνωστοι.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση της νόσου στον Ελληνικό πληθυσμό. Επίσης να διερευνηθούν τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πρόκειται για συγχρονική μελέτη παρατήρησης. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε τα έτη 2016- 2019. Το δείγμα αποτέλεσαν Έλληνες πολίτες που κατοικούσαν στον νομό Αττικής. Η επιλογή των ατόμων έγινε τυχαία, προκειμένου να αυξηθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Συλλέχθηκαν 1849 άτομα εκ των οποίων εξαιρέθηκαν οι 271 γιατί δεν υπήρχαν ολοκληρωμένες πληροφορίες για την εξέταση του κριτηρίου Simon Broom της διάγνωσης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Οι πληροφορίες καταγράφηκαν με προσωπική συνέντευξη και περιλάμβαναν κοινωνικο- δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, κλινικά χαρακτηριστικά και ατομικές συνήθειες. Για την επεξεργασία των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS ver.20.

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η εμφάνιση συχνότητας της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στον ελληνικό πληθυσμό είναι 1:198. Επίσης, φαίνεται ότι οι παράγοντες που έχουν συσχέτιση με την οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι η αρτηριακή υπέρταση και ο δείκτης μάζας σώματος.

**Συμπεράσματα:** Ο επιπολασμός της FH στην Ελλάδα είναι άγνωστος. Οι ασθενείς με FH διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο σε νεαρή ηλικία. Συνεπώς, η έγκαιρη ανίχνευση αυτών είναι σημαντική για την εφαρμογή κατάλληλων προληπτικών μέτρων. Τα μητρώα ασθενών είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την καταγραφή και την παρακολούθηση της νόσου και την προώθηση κλινικών πρακτικών, συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση των αποτελεσμάτων και στη μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Ταυτόχρονα με τα μητρώα απαιτείται



διαχείριση με επίκεντρο τον ασθενή, πολυεπιστημονική ομαδική εργασία, συμμετοχή πρωτοβάθμιων ιατρών, δίκτυα ασθενών και ομάδες υποστήριξης

**Λέξεις-Κλειδιά:** Οικογενής υπερχοληστεροναμία, επίπτωση, μητρώα ασθενών, σωματική δραστηριότητα, αρτηριακή υπέρταση, LDL, HDL.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Non-modifiable risk factors include familial hypercholesterolemia. The underdiagnosis of the disease has as its first manifestation cardiovascular events. In Greece it is estimated that 90% of patients remain undiagnosed.

**Aim:** The aim of the present study was to investigate the impact of the disease on the Greek population. Also, to investigate the clinical features and predisposing factors of the disease.

**Material and Methods:** This is a contemporary observational study. The study was conducted in the years 2016-2019. The sample consisted of Greek citizens residing in the prefecture of Attica. The individuals were randomly selected in order to increase the representativeness of the sample. 1849 people were collected, of which 271 were excluded because there was no complete information for the examination of Simon Broom criterion of the diagnosis of familial hypercholesterolemia. The information was recorded by personal interview and included socio-demographic and somatometric characteristics, clinical characteristics and individual habits. For data processing, the statistical package SPSS ver.20 was used.

**Results:** According to the results of the study, frequency of occurrence FH in Greek population is 1: 198. Also, factors that have a significant correlation with familial hypercholesterolemia is arterial hypertension and BMI.

**Conclusions:** The prevalence of FH in Greece is unknown. Patients with FH are at high risk for cardiovascular events and death at a young age. Therefore, early detection of these is important for the implementation of appropriate precautionary measures. Patient records are a powerful tool for recording and monitoring disease and promoting clinical practice, thus helping to improve outcomes and reduce the cost of healthcare. Simultaneously with the things requires patient-centered management, multidisciplinary teamwork, involvement of primary care physicians, patient networks and support teams

**Keywords:** Familial hypercholesterolemia, incidence, patient records, physical activity, arterial hypertension, LDL, HDL.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2012. 2014 ; Διαθέσιμο από: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalCOD\\_method.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalCOD_method.pdf). Ημερομηνία πρόσβασης: 01/03/2016
2. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet No 317. 2013 January 2015; Διαθέσιμο από: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Ημερομηνία πρόσβασης: 01/03/2016
3. Kannel, W.B., McGee D., and Gordon T., A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 1976. 38 (1): p. 46-51.
4. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, WHO, 2009. Ημερομηνία πρόσβασης: 01/03/2016
5. Κολοβού Γ., «Οικογενής Υπερχοληστεροναιμία -Σιτοστερολαιμία» Εκδόσεις INFO HEALTH, σελ. 14-59, 100, 104, 73-74, 85-86, 253, 2012.
6. Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461.
7. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, WHO, 2010. Ημερομηνία πρόσβασης: 01/03/2016
8. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. 2011; Διαθέσιμο από: [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf). Ημερομηνία πρόσβασης: 02/03.2016
9. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet No 317. 2013 January 2015 ; Διαθέσιμο από: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Ημερομηνία πρόσβασης: 02/03/2016
10. Ross, R., Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. **340**(2): p. 115-26.
11. Davis, N.E., Atherosclerosis--an inflammatory process. *J Insur Med*, 2005. **37**(1): p. 72-75

12. Lipidaemic risk factors for atherosclerosis Makedou K, Hitoglou-Makedou A  
Paediatr N Gr 2012, 24: 213 - 221
13. Thommson G, Morrel J, Wilson P. Dyslipidaemia in clinical practice. 2<sup>nd</sup> Ed.  
Informa Heathcare, London, 2006
14. Σταύρακας Σ. Δυσλιπιδαιμία: ένας ύπουλος και αθόρυβος αντίπαλος. Διαθέσιμο  
από: <http://www.medreha.com/2010/03/dyslipidaimia-enas-ypoulos-kai-athory/>.  
Ημερομηνία πρόσβασης: 02/03/2016.
15. Colton CW., Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years  
of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in  
eight states. Prev Chronic Dis 2006; 3:A42.
16. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Familial hypercholesterolemia: etiology,  
diagnosis and new treatment options. Curr Pharm Des. 2014;20(40):6220-6229.
17. ONLINE. Fund, W.W.C.R., Food, nutrition, physical activity, and the prevention  
of cancer: a global perspective. 2007, Washington: American Institute for Cancer  
Research. Διαθέσιμο από: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf>.  
Ημερομηνία πρόσβασης: 02/03/2016
18. Stuart W, Smellia A., Hypertriglyceridemia in diabetes Br Med J 2006,333: 1257-  
1260.
19. Yuan G., Al-Shali KZ., Hegele RA. Hypertriglyceridemia: Its etiology, effects and  
treatment. CMAJ 2007; 176:1113–1120.
20. Beers MH Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M(eds). Dyslipidemia: Lipid  
disorders. The Merck manual professional 18<sup>th</sup> Ed.2006.
21. Shah, P.K., Atherosclerosis: targeting endogenous apo A-I--a new approach for  
raising HDL. Nat Rev Cardiol, 2011. 8(4): p. 187-8.
22. Chan CM. Hyperlipidaemia in chronic kidney disease. Ann Acad Med Singapore  
2005; 34:31–35.
23. Kolovou GD., Anagnostopoulou KK., Cokkinos DV. Pathophysiology of  
dyslipidaemia in the metabolic syndrome. Postgrad Med J 2005; 81:358–366.
24. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad  
Europea de Aterosclerosis (EAS), Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham  
I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegría E, John Chapman M, Durrington  
P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey  
RF, Wood D.ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.Rev  
Esp Cardiol (Engl Ed). 2011;64(12):1168.

25. Yuan G., Al-Shali KZ., Hegele RA. Hypertriglyceridemia: Its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176:1113–1120.
26. Tarricone I., Casoria M., Gozzi BF., Grieco D., Menchetti M., Serretti A., Ujkaj M., Pastorelli F., Berardi D. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: A cross sectional study in a community mental health centre. *BMC Psychiatry* 2006; 6:11.
27. Sarelainen H., Laitinen T., Raitakari OT., Juonala M., Heiskanen N., Lyyra-Laitinen T., Viikari JS., Vanninen E., Heinonen S. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circulation* 2006; 70:768–772.
28. Goldstein JL, Brown MS, The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:431-438.
29. Ouguerram K., Chetiveaux M., Zair Y, et al. Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal – dominant hypercholesterolaemia to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 :1448-53.
30. Varret M., Rabes JP., Saint- Jore B., et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolaemia maps to 1p34, 1p32. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1378-87.
31. Abifadel M., Varret M., Rabes JP, et al,. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, *Nat Genet* 2003; 34:154-6 World Health Organization.
32. Sun XM, Eden ER, Tosi I, et al. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1161-9.
33. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, WHO, 2009.
34. Goluszko P, Nowicki B, Membrane –cholesterol: a crucial molecule affecting interactions of microbial pathogens with mammalian cells, *Infect immun* 2005 ;73:7791-6.
35. Turley SD. Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways, *Clin Cardiol* 2004; 27:III 16-21.
36. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular

- Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem.* 2009;55(3):407-419.
37. Tribble, DL, Farnier M, Macdonell G et al., Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia. *Metabolism*, 2008; **57**(6): p. 796-801.
  38. Bravo E., Napolitano M., and Botham K. M., “Postprandial lipid metabolism: the missing link between life-style habits and the increasing incidence of metabolic diseases in western countries?” *Open Translational Medicine Journal* 2010; 2, pp. 1–13
  39. Wilson PW, D’Agostino R, Levy D. et al., Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**(18):1837-47.
  40. Stamler J, Wentworth D., and Neaton J.D., is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;**256**(20): 2823-8.
  41. Alaupovic P, Lee DM, McConathy WJ. Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins; distribution of lipoprotein families in major density classes of normal plasma lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1972;260:689–707.
  42. James RW, Martin B, Pometta D, Fruchart JC, Duriez P, Puchois P, et al. apolipoprotein B metabolism in homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* 1989; 30(2):159-169.
  43. Soutar AK, Myant NB, Thompson GR. The metabolism of very low density and intermediate density lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1982;43:217–23.
  44. Demant T, Carlson LA, Holmquist L, Karpe F, Nilsson-Ehle P, Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein metabolism in hepatic lipase deficiency: studies on the turnover of apolipoprotein B and on the effect of hepatic lipase on high density lipoprotein. *J. Lipid Res* 1988;29:1603–1611.
  45. Musliner TA, McVicker KM, Iosefa JF, Krauss RM. Metabolism of human intermediate and very low-density lipoprotein subfractions from normal and dysbetalipoproteinemic plasma. In vivo studies in rat. *Arteriosclerosis* 1987;7:408–420.

46. Superko HR. What can we learn about dense low-density lipoproteins and lipoprotein particles from clinical trials. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:363–368.
47. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2001;161(22):2685-2692.
48. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?. *Circulation*. 2000;102(2):179-184.
49. Parish S, Peto R, Palmer A, et al. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur Heart J*. 2009;30(17):2137-2146.
50. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026-2033.
51. Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004;50(8):1364-1371.
52. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol*. 2011;178(4):1429-1433.
53. Bhattacharyya R, Kovacs DM. ACAT inhibition and amyloid beta reduction. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(8):960-965.
54. Bhattacharyya AK, Connor WE, Lin DS, McMurry MM, Shulman RS. Sluggish sitosterol turnover and hepatic failure to excrete sitosterol into bile cause expansion of body pool of sitosterol in patients with sitosterolemia and xanthomatosis. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(5):1287-1294.
55. Betters JL, Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport. *FEBS Lett*. 2010;584(13):2740-2747.
56. Saint-Jore B, Varret M, Dacet C, Rabès JP, Devillers M, Erlich D, et al. Autosomal dominant type IIa hypercholesterolemia: evaluation of the respective

- contributions of LDLR and APOB gene defects as well as a third major group of defects. *Eur J Hum Genet* 2000;8(8):621-30.
57. Traeger-Synodinos, Mavroidis N, Kanavakis E, Drogari E, et al. Analysis of low-density lipoprotein receptor gene mutations and microsatellite haplotypes in Greek FH heterozygous children: six independent ancestors account for 60% of probands. *Hum Genet* 1998; 102:343–347.
  58. Miltiadous G, Elisaf M. Characterization and geographic distribution of the low-density lipoprotein receptor (LDLR) gene mutations in northwestern Greece. *Hum Mutat.* 2001, 17(5):432-433
  59. Gaffney D, Forster L., Caslake MJ, et al. Comparison of apolipoprotein B metabolism in familial defective apolipoprotein B and heterogeneous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2002;162: 33-43.
  60. Schaefer JR, Scarnagi H, Baumstark MW , et al Homozygous familial defective apolipoprotein B-100 .Enhanced removal of apolipoprotein E-containing VLDLs and VLDLs and decreased production of LDLs.*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 348-53.
  61. Zulewski H, Ninnis R, Miserez AR, Baumstark MW, Keller U. VLDL and IDL apolipoprotein – B 100 kinetics in familial hypercholesterolemia due to impaired LDL receptor function or to defective apolipoprotein B-100 ,*J Lipid Res* 1998: 39 : 380-7.
  62. Scamuffa N, Calvo F, Chrétien M, Seidah NG, Khatib AM. *FASEB J.* Proprotein convertases: lessons from knockouts. 2006;20(12):1954-63.
  63. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-6.
  64. Pullinger CR, Eng C, Salen G, Shefer S, Batta AK, Erickson SK, Verhagen A, Rivera CR, Mulvihill SJ, Malloy MJ, Kane JP Human cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *Clin Invest.* 2002;110(1):109-17
  65. Beigneux A, Hofmann AF, Young SG. Human CYP7A1 deficiency: progress and enigmas. *J Clin Invest.* 2002;110(1):29-31.
  66. Hubáček JA, Pitha J, Stávek P, Schmitz G, Poledne R. Variable expression of hypercholesterolemia in Apolipoprotein E2\* (Arg136 --> Cys) heterozygotes. *Physiol Res.* 2000;49(3):307-14.



67. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group . *Atherosclerosis* 1999; 142 :105-12.
68. Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract* 2009; 59: 773-6.
69. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, et al The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesteronaimia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005; 180:155-60.
70. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al . Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003; 107:1473-8.
71. Jackler RK, Brackmann DE. Xanthoma of the temporal bone and skull base. *Am J Otol* 1987;8:111-115.
72. Bonhomme GR, Loevner LA, Yen DM, Deems DA, Bigelow DC, Mirza N. Extensive intracranial xanthoma associated with type II hyperlipidemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(2):353-5.
73. Turk C, Bilginer B, Benli K, Yavuz K, Saglam A, Ziyal IM. Bilateral Temporal Bone Xanthomas in Type II Hypercholesterolemia. *Turk Neurosurg* 2010;20(4):533-5.
74. Marinelli A, Pellacani A, Valeriani L, Lesi C, Bertoni F, Giunti A. Xanthoma of bone: first sign of hyperlipidemia type IIB: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(410):274-7.
75. Huang GS, Huang CW, Lee CH, Taylor JA, Lin CG, Chen CY. Xanthoma of the sacrum. *Skeletal Radiol.* 2004;33(11):674-8.
76. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, Martín-Fuentes P, Ros E, Pocoví M, Mata P; Spanish Familial Hypercholesterolemia Group. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(9):1960-5.
77. Haacke H, Parwaresch MR. Rupture of the Achilles tendon and type II hyperlipoproteinemia (HLP). *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1977; 83:383.
78. Virchow R. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.* Vol. 4. Berlin; 1852. Ueber perenchymatose Entzündung; pp. 261–324.

79. Osler W. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine. New York , D. Appleton and Company; 1892. p. 1079.
80. Zech LA Jr, Hoeg JM. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis.* 2008; 7:7.
81. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(7):1066-74.
82. Winder AF, Jolleys JC, Day LB, Butowski PF. Corneal arcus, case finding and definition of individual clinical risk in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet.* 1998;54(6):497-502.
83. Benlian P-28, Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3089-95.
84. Benlian P-28, Schoen FJ, Cotran RS 1999 Blood vessels. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Robbins pathological basic of disease*, 6th Ed. Philadelphia: Saunders; 493–541.
85. Tracey RE. Medial thickness of coronary arteries as a correlate of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 139:11–19.
86. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2070–2075,
87. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celemajer D, Charbonneau F, Craeger MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257–265.
88. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JP, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:193–197.

89. Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JP, Stroes ES Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163:193–197.
90. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van derGraaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
91. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
92. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795–1803.
93. Tok M, Güvener M, Cekirge S, Paşaoğlu I. Symptomatic bilateral carotid artery stenoses 7 years after coronary artery bypass surgery in a young patient with familial hypercholesterolemia. *Vasa* 2008;37(1):87-9.
94. Hutter CM, Austin MA, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):430-5.
95. Postiglione A, Rubba P, De Simone B, Patti L, Cicerano U, Mancini M. Carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Stroke.* 1985;16(4):658-61.
96. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bønaa KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):984-91.
97. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, Rozhkova TA, Boytsov SA. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(3):417-22.
98. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, et al. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1995;238:451–9.
99. Rubba P., De Simone B., Postiglione A., Cortese C., Gnasso A., Mancini M., Extracoronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1988;71: 205-13.

100. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th edn. McGraw Hill; New York: 1989. pp. 1215–50.
101. Hutten BA. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(4):567–581.
102. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108(2):287–331.
103. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146–1155.
104. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115(14):1948–1967.
105. Shafiq N, Singh M, Kaur S, Khosla P, Malhotra S. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001918.
106. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):965–978.
107. Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198–208.
108. Dumolt JH, Rideout TC. The Lipid-lowering Effects and Associated Mechanisms of Dietary Phytosterol Supplementation. *Curr Pharm Des*. 2017;23(34):5077-5085.
109. Centers for Disease Control and Prevention. Physical activity trends—United States, 1990–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:166–169.
110. Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Brug J, van Mechelen W. A tailored lifestyle intervention to reduce the cardiovascular disease risk of individuals with Familial Hypercholesterolemia (FH): design of the PRO-FIT randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2010 ;10:69

111. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
112. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2010;32(4):615-25.
113. Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Hutten BA. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:567–581.
114. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Wittman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2423.
115. Descamps A, Tenoutasse B, Stephenne C, Giesd, Beauloye E, Lebrethon F, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*, 2011.
116. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe study group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105(21):2469–2475., Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409–2415.
117. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1121–1126.

118. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), clinical guidelines) Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of nice guidance. Guideline development group. British Medical Journal. 2008;337, article a1095.
119. Kolovou G, Mavrogeni S. Changes in Lipids and Lipoproteins after Selective LDL Apheresis (7-Year Experience). Cholesterol 2012; 2012: 976578.
120. 120.Van Craeyveld E, Jacobs F, Gordts SC, De Geest B. Gene therapy for familial hypercholesterolemia. Curr Pharm Des 2011;17(24):2575-91.
121. Nordic Liver Transplant Group. 2010; Διαθέσιμο από: <http://www.scandiatransplant.org/>. European Liver Transplant Registry. 2010; Available at: <http://www.eltr.org>. Ημερομηνία πρόσβασης: 01/12/2016.
122. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, Starzl TE, Brown MS. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 1984;311(26):1658–1664
123. Nemati MH. Aortic stenosis five years after coronary artery bypass grafting in a young patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Heart Valve Dis 2009;18(1):125–127.
124. Τζένη Κουρέα- Κρεμαστινού, «Δημόσια Υγεία», Εκδόσεις Τεχνόγραμμα Αθήνα 2007.
125. Pitsavos C., Panagiotakos DB., Chrysohoou C., Stefanadis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece, aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. BMC Public Health 2003; 3:32.
126. Costa J.,Borges M, Oliveira E, Gouveia M, Carneiro AV: Incidence and prevalence of hypercholesterolemia in Portugal : a systemic review. Part I. Rev Port Cardiol 2003,22:569-77.
127. Gabriel R, Saiz C, Susi R, Alonso M, Vega S, Lopez I, Cruz Garnenal MM, Gomez – Gerique JA, Porres A, Muniz J, Epicardian study: Epidemiology of lipid profile of the Spanish elderly population : the epicardian study Med Clin (Barc) 2004 :122:605-9.
128. ONLINE, Λοϊζου Δ. Διαθέσιμο από: [http://www.pi.ac.cy/circular/docs/5\\_03062009.pdf](http://www.pi.ac.cy/circular/docs/5_03062009.pdf) Ημερομηνία πρόσβασης [24.02.2019](http://www.pi.ac.cy/circular/docs/5_03062009.pdf).

129. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes heterozygous FH : a HUGE prevalence review . Am j Epidemiol 2004;:407-420
130. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Incidence of FH in USA [Circulation 2016 · 133: 1067-1072.](#)
131. ONLINE, Διαθέσιμο από: <https://ldlgreece.gr/wp-content/uploads/2015/pdf/atheroc.pdf> Ημερομηνία πρόσβασης: 24.02.2019
132. WHO. (2004) BMI classification. On line. Διαθέσιμο από: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Ημερομηνία πρόσβασης 21/10/2014.
133. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E & Zanchetti A; European Society of Hypertension (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension 27,1719-42.
134. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE & Nathan DM; National Academy of Clinical Biochemistry; Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical Chemistry (2011) Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 34,e61-99.
135. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH & Mensah GA (2003) Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. Circulation 107,2185-9.
136. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 5th Ed., W. L. Kenney (Ed.). Baltimore: Williams & Wilkins; 1995:269-287.
137. Παναγιωτάκος Δ. «Μεθοδολογία της έρευνας και της ανάλυσης δεδομένων για τις επιστήμες υγείας», 2006.
138. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. Am Heart J. 2014;168(6):807-811.

139. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
140. Pang J, Sullivan DR, Brett T, Kostner KM, Hare DL, Watts GF. Familial Hypercholesterolaemia in 2020: A Leading Tier 1 Genomic Application. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):619-633.
141. Elis A, Leventer-Roberts M, Bachrach A, et al. The characteristics of patients with possible familial hypercholesterolemia—screening a large payer/provider healthcare delivery system. *QJM.* 2020;113(6):411-417.
142. ONLINE: Khardori R, **July M.** «What are the sexual predilections of familial hypercholesterolemia (FH)»? Διαθέσιμο από: <https://www.medscape.com/answers/121298-109203/what-are-the-sexual-predilections-of-familial-hypercholesterolemia-fh> Ημερομηνία πρόσβασης 25.06.2019
143. Bretsias G, Mammias I, Linardakis M, Kafatos A. Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in Crete, Greece. *BMC Public Health* 2003;3:3.
144. Strong KA, Parks SL, Anderson E., Winett R, Davy BM,. Weight gain prevention: Identifying theory – based targets for health behavior change in young adults. *J Am diet Assoc* 2008; 108:1708-1715.
145. Μπάμπαλη Κ., Μουζάρου Α., Λαμνήσου Κ., Μπάμπαλης Δ. Γενετική και Στεφανιαία Νόσος; Παρόν και Μέλλον. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2013;54: 212-219.
146. Choi BG, Vilahur G, Viles – Gonzalez JF, Badimon JJ. The role of high – density lipoprotein cholesterol in atherothrombosis. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 691-701.
147. Gandapur AS, Manan M, Nazir G, Uzma N , Chawla JA , Jadoon A et al . Comparison of lipid profile and apoprotein in sedentary workers and those involved in regular exercise. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18: 16-20.
148. Schroder H, Fito M, Covas MI, REGICOR investigators . Association of fast food consumption with energy intake, diet quality , body mass index and the risk of obesity in a representative Mediterranean population , *Br J Nutr* 2007; 98 :1274-1280.



149. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004;25(6):492-499.
150. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
151. Colton CW, Manderscheid RW. "Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states". *Prev Chronic Dis* 2006; 3:A42.
152. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(3):253-256.
153. Leon AS, Sanchez OA, Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 33:502-515.
154. Trixopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trixopoulos D, Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
155. Fenske TK Lipid lowering updates 2001. Aggressive new goals. *Can Fam Physician* 2001; 47: 303-309.
156. Makino M, Hashizume M, Yasushi M, Tsuboi K , Dennerstein L . Factors associated with abnormal eating attitudes among female college students in Japan . *Arch Womens Ment Health* 2006;9:203-208.
157. Kramer A, Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Kastelein JJ, Zwinderman AH. Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6-9 years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. *BMC Public Health*. 2006;6:262.
158. De Backer G, Besseling J, Charman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kosteva K, Ray K, Reiner Z, WoodD, De Bacquer D, "Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients : An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241 (1) : 169-75.
159. Πολυκανδριώτη Μ., Ευαγγέλου Ε., Λιβέρη Α., Βαρέλης Γ., Γκιοβάσο Σ., Κυρίτση Ε. «Διερεύνηση παραγόντων σχετιζομένων με δυσλιπιδαιμία και

- υψηλούς σωματομετρικούς δείκτες σε νεαρούς ενήλικες» Νοσηλευτική 2011;50(1):63-71.
160. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humhries SE, A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168:1-14.
161. Meagher E.A. Addressing cardiovascular disease in women: Focus on dyslipidaemia. *J Am board fam pract* 2004; 17:424-435.
162. Beers MH Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M(CDS) Dyslipidemia Q Lipid disorders. *The Merck manual professional* 18<sup>th</sup> Ed .2006
163. Chlebus K, Zdrojewski T, Gruchała M, Gałaska R, Pajkowski M, Kocejko MR, Chmara M, Pencina MJ. 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.
164. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-680.
165. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeve HS. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Front Pharmacol*. 2018;9:707.
166. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644.
167. Ferrières J. Familial hypercholesterolaemia: a look toward the East. *Kardiol Pol* 2018;76(6):935-936.
168. Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin* 2018;34(8):1441-1447.
169. Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 17, 2020.
170. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, et al. Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. *Front Public Health*. 2017;5:252. Published 2017 Sep 25.

171. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CAscade SCreening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia registry. *Am Heart J.* 2014;167(3):342-349.e17.
172. 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.
173. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.
174. Knowles JW, Stone NJ, Ballantyne CM. Familial Hypercholesterolemia and the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines: Myths, Oversimplification, and Misinterpretation Versus Facts. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):481-484.
175. Cao YX, Sun D, Liu HH, et al. A Novel Modified System of Simplified Chinese Criteria for Familial Hypercholesterolemia (SCCFH). *Mol Diagn Ther.* 2019;23(4):547-553.
176. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: Pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002; 10:97S–104S.
177. Su X, Peng D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;503:128-135.
178. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7(4):304-383.
179. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016;133(11):1067-1072.
180. Τσογγαράκης Α., Εκμεκτζόγλου Κ. «Υπερλιπιδαιμία : Κίνδυνοι και αντιμετώπιση της στην κοινότητα – Νοσηλευτική Παρέμβαση. *Νοσηλευτική* 2009q48(2): 179-189.

181. Taveras EM, Berkey CS, Rifas-Shiman SL, Ludwig DS et al Association of consumption of fried food away from home with body mass index and diet quality in older children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116:e518-e524.
182. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:10–14.
183. Capili B, Anastasi JK. HIV and hyperlipidaemia: Current recommendations and treatment. *Medsurg Nurs* 2006; 15:14–19.
184. American Diabetes Association, American Psychiatry Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596–601.
185. Carnahan RM., Reantaso AA., Teegarden BA., Pogue T. Severe hyperlipidemia associated with olanzapine and quetiapine use. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1614–1615
186. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16(2):230.
187. Zingg S, Collet TH, Locatelli I, Nanchen D, Depairon M, Bovet P, Cornuz J, Rodondi N. Associations Between Cardiovascular Risk Factors, Inflammation, and Progression of Carotid Atherosclerosis Among Smokers. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(6):1533-8.
188. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia In Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment? *Arq. Bras. Cardiol*. 2018;111(3):356-361.
189. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, Ralphe JC, Peterson AL. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1445-1451.
190. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep* 2018;20(9):80.
191. Κωτσοβασίλης Κ., Μπέη ΘΑ. Λιποπρωτεΐνες και αθηροσκλήρυνση . *Αρχαία Ελληνική Ιατρική* 2003; 20 (4): 384-406.

192. El Khoudary SR, Ceponiene I, Samargandy S, et al. HDL (High-Density Lipoprotein) Metrics and Atherosclerotic Risk in Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(9):2236-2244.
193. El Khoudary SR. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. *Maturitas.* 2017;104:44-53.
194. Keidar S, Bogner I, Gamliel-Lazarovich A, Leiba R, Fuhrman B, Kouperberg E. High plasma high-density lipoprotein levels, very low cardiovascular risk profile, and subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Lipidol.* 2009;3(5):345-350.
195. Thomson G, Morrel J, Wilson P. *Dislipidaemia in clinical practice* 2nd Ed. Informa Health care , London, 2006.
196. Sharobeem KM, Patel JV, Ritch AE, Lip GY, Gill PS, Hughes EA. Elevated lipoprotein (a) and apolipoprotein B to AI ratio in South Asian patients with ischaemic stroke. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1824-8.
197. Dhamija RK, Gaba P, Arora S, Kaintura A, Kumar M, Bhattacharjee J. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2009; 281: 64-8.
198. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412-23.
199. Boras J, Ljubic S, Car N, et al. Lipoprotein(a) predicts progression of carotid artery intima-media thickening in patients with type 2 diabetes: A four-year follow-up. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 159-64.
200. Yi SW, Shin DH, Kim H, Yi JJ, Ohrr H. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2018 Mar;270:211-217. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.003. Epub 2017 Dec 6.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

### Στα ελληνικά

A.E.E : Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΔΜΣ : Δείκτης Μάζας Σώματος

ΣΝ : Στεφανιαία Νόσος

Π.Ο.Υ. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

### Στα αγγλικά

FH : Familial Hypercholesterolemia /Οικογενή Υπερχοληστεροναμία

LDL: Low Density Lipoprotein / Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας

ADH: Autosomal Dominant Hypercholesterolemia

PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilin/Kexin 9 gene

HDL: High Density Lipoprotein / Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας

VLDL: Very Low Density Lipoprotein/ Λιποπρωτεΐνη Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

ACAT: Acetyl Co-A Acetyl-Transferase Ακετυλ-Συνένζυμο Α-Ακυλ-Τρανσφεράση

CEH : Cholesteryl Ester Hydrolases

ARH: Autosomal Recessive Hypercholesterolemia

FCR - Fractional Catabolic Rate

PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type-9

HMG-CoA HydroxyMethylGlutaryl Co-enzyme A

NPC1L1 Niemann-Pick C1-like 1

CYP7A1 Υδροξυλάσης της 7α-χοληστερόλης

LDLR viral vector-based gene transfer

BMI- Body Mass Index

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ – ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΤΟΜΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΚΕΝΤΡΟ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΤΗΛ.	ΦΥΛΟ	ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝ/ΣΗΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΥΨΟΣ	ΒΑΡΟΣ	ΦΑΡΜΑΚΑ
		ΑΡΡΕΝ					
		ΘΗΛΥ					

Ξανθελάσματα	Γεροντότοξο	Ξανθώματα στους τένοντες	ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ*	ΑΣΚΗΣΗ (≥ 20 λεπτά) ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΨΑΡΙΩΝ/ ΒΔΟΜΑΔ Α**
ΝΑΙ ΟΧΙ	ΝΑΙ ΟΧΙ	Αχιλλεύσιους Άνω άκρα Γόνατα	Μικρή <3 /24h Μέτρια 3-6/24h Μεγάλη >7/24h	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4

ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ Με αυξημένη χοληστερόλη	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ/Δ ΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	ΣΑΚΧΑΡ Ο ΑΙΜΑΤΟΣ	Άλλα Νοσή ματα
Έτη Ημερησίως ΕΧ διέκοψαν 1 έτος πριν  ΟΧΙ ποτέ e-ΤΣΙΓΑΡΟ ΝΑΙ ΟΧΙ	1, 2, 3, 4	ΝΑΙ >140/90 ή χάπια  ΟΧΙ		ΝΑΙ >126mg/dL ή φάρμακα  ΟΧΙ		

ΟΛΙΚΗ ΧΟΛ (χωρίς θεραπεία)	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙ ΔΙΑ (χωρίς θεραπεία)	HDL (χωρίς θεραπεία)	LDL (χωρίς θεραπεία)	ΟΛΙΚΗ ΧΟΛ ΜΕ θεραπεία	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ ΜΕ θεραπεία	HDL ΜΕ θεραπεία	LDL ΜΕ θεραπεία

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙ ΟΥ	ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ***	ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΑΕΕ)	ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ***	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ >90 ΕΤΩΝ	ΘΥΡΕΟΕΙ ΔΗΣ
ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ 1, 2, 3, 4	TSH:
ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΥΠΟ ΥΠΕΡ

Οικογένεια – έως 2<sup>ου</sup> βαθμού (παππούς- θείοι – αδέρφια)

## ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

### ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ

**Ο/Η** .....  
δηλώνω τη συγκατάθεσή μου για να συμμετέχω στην ερευνητική μελέτη με τίτλο «*Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία*», με αριθμό έγκρισης του **ΕΟΦ 97783/20-12-2016**. Στο πλαίσιο της μελέτης, δεσμεύομαι να απαντήσω με σαφήνεια και ειλικρίνεια στις ερωτήσεις που αφορούν την πάθηση.

Σας ενημερώνουμε ότι οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το άτομό σας και τα αποτελέσματα που θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, θα παραμείνουν απόρρητα. Όλοι οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που προβλέπονται θα τηρηθούν στη μελέτη μας.

Ημερομηνία

Ο/Η συμμετέχων/ουσα

...../...../.....

(όνομα & υπογραφή)