

MICHAŁ GRABIŃSKI

Hiperlipidemie u dzieci

Hyperlipidemias in Children

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia

Streszczenie

Choroba niedokrwienna serca oraz inne choroby układu krążenia o podłożu miażdżycowym są główną przyczyną zgonów wśród dorosłej populacji w wielu krajach. Badania wykazały, że proces miażdżycowy zaczyna się już w dzieciństwie, a zaburzenia gospodarki lipidowej są jednym z głównych czynników ryzyka jego rozwoju. W pracy przedstawiono podział, obraz kliniczny, zasady rozpoznawania oraz leczenia najczęściej występujących hiperlipidemii u dzieci (**Adv Clin Exp Med 2007, 16, 1, 165–171**).

Słowa kluczowe: hiperlipidemie, klasyfikacja, obraz kliniczny, rozpoznawanie, leczenie, dzieci.

Abstract

Coronary heart disease and other atherosclerotic cardiovascular diseases are the leading cause of death in adult populations of many countries. Studies have shown, that atherosclerosis begins in childhood and disorders of lipid metabolism are one of the major risk factors. In this article, the classification, clinical picture, diagnostic procedures and treatment in most common hyperlipidemias in pediatric population are presented (**Adv Clin Exp Med 2007, 16, 1, 165–171**).

Key words: hyperlipidemia, classification, clinical picture, diagnosis, treatment, children.

Hiperlipidemie są zaburzeniami przemiany lipidowej charakteryzującymi się zwiększenia stężenia jednej lub kilku frakcji lipoproteinowych w surowicy. Opracowany przez Fredricksona, następnie zmodyfikowany przez WHO podział nie jest już stosowany, gdyż nie przedstawia chorób, a jedynie fenotypy lipidowe, które mogą przechodzić w siebie wzajemnie pod wpływem zmian diety, masy ciała lub leczenia. Podział ten nie uwzględnia stężeń cholesterolu HDL i lipoprotein, które mają istotne znaczenie w ocenie ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [1, 2].

Rozwój badań genetycznych umożliwił powstanie klasyfikacji łączącej zaburzenia kliniczne z nieprawidłowościami genetycznymi. Oddzielono w nim wtórne hiperlipidemie, których najczęstsze przyczyny przedstawiono w tabeli 1, od zaburzeń pierwotnych – uwarunkowanych genetycznie, które podzielono na:

- dziedziczne pojedynczym genem autosomalnym: rodzinna hipercholesterolemia, rodzinna hipertriglicerydemia i rodzinna hiperlipidemia złożona,

- dziedziczne wielogenowo: zespół pospolitej (wielogenowej) hipercholesterolemii,

- formę niedziedziczną, bez wyraźnego podłoża w działaniu zmienionych genów, tzw. sporadyczna (nie rodzinna) postać hipertriglicerydemii [2, 3].

Obecnie, zwłaszcza w codziennej praktyce lekarskiej, używa się prostego podziału klinicznego zalecanego przez Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (1992 r.), w którym zależnie od tego, która z frakcji lipidów jest podwyższona, wyróżnia się trzy postacie hiperlipidemii:

- hipercholesterolemię – podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i lipoprotein o małej gęstości (LDL – *low density lipoproteins*),

- hipertriglicerydemię – podwyższone stężenie triglicerydów i lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL – *very low density lipoproteins*),

- hiperlipidemię mieszaną – podwyższone stężenie cholesterolu i triglicerydów LDL i VLDL [4].

Tabela 1. Przyczyny wtórnej hiperlipidemii [2]**Table 1.** Causes of secondary hyperlipidemia [2]

Zaburzenia endokrynne (Endocrinological disorders)	cukrzyca zwłaszcza typu II, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki, zespół Cushinga
Choroby wątroby (Liver diseases)	przewlekłe zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby, żółtaczk mechaniczna
Choroby nerek (Kidney diseases)	zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek
Leki (Drugs)	glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, leki moczopędne, witamina A, leki blokujące receptory β , leki przeciwdrgawkowe, doustne leki antykoncepcyjne
Choroby spichrzeniowe (Storage diseases)	choroba Gauchera, choroba von Gierke
Inne przyczyny (Other causes)	ostra, przerywana porfiria, toczeń układowy, jadłowstręt psychiczny, otyłość, zwłaszcza trzewna, stan przewlekłego stresu

Hipercholesterolemia rodzinna

Wyróżniamy dwie postacie kliniczne choroby: heterozygotyczną i homozygotyczną. Hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna występuje u 1 na 500 osób, dziedziczy się autosomalnie dominująco i jest następstwem mutacji genu dla receptora LDL. Opisano ponad 200 mutacji w genie tego receptora, który znajduje się na chromosomie 19. W zależności od typu mutacji aktywność receptora jest zmienna, więc różne jest również nasilenie objawów choroby. Najczęściej stężenie cholesterolu całkowitego wynosi do 300–500 mg/dl, typowe jest także występowanie żółtaków w ścięgnach, zwłaszcza w ścięgnie Achillesa, ścięgnach prostowników ręki i łokcia oraz w ścięgnie rzepki, w miejscu jego przyczepu do kości piszczelowej. Zwiększa się ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej, która u mężczyzn występuje zwykle w 4. lub 5. dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później. U dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii w wieku 1–16 lat stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu jest około dwa razy większe niż u dzieci zdrowych. Postępowanie w przypadku postaci heterozygotycznej należy rozpocząć od prozdrowotnych zmian stylu życia, ale na ogół jest konieczne także leczenie farmakologiczne [5, 6].

Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna występuje u jednej osoby na milion i wiąże się z wczesnym występowaniem miażdżycy. Stężenie cholesterolu całkowitego zwiększa się zwykle do 700–1200 mg/dl. Żółtaki w skórze tworzą się w ciągu kilku pierwszych miesięcy lub lat życia, a później powstają w ścięgnach i przyjmują postać guzowatą. W ponad 50% przypadków występuje ostre wędrujące zapalenie dużych stawów, którego przyczyną są złogi cholesterolu w obrębie torebki

stawowej. Miażdżycy jest ciężka, rozsiana i obejmuje tętnice wieńcowe, szyjne, biodrowe, udowe i początkowy odcinek aorty. Nasilenie zmian koreluje z deficytem receptorów LDL, a w typie receptoronegatywnym stwierdza się prawie całkowity brak receptorów. W tej grupie u 60% dzieci choroba niedokrwienności serca rozwija się przed 10. r. życia, a 26% pacjentów umiera na zawał serca przed 25. r. życia. Chorzy z postacią receptorodefektywną mają łagodniejszy przebieg choroby. Zawał mięśnia sercowego w tej grupie występuje u około 4% pacjentów przed 25. r. życia. Leczenie jest trudne, gdyż z powodu braku aktywności receptora dla LDL diety lecznicze i większość leków hipolipemizujących są nieskuteczne. W niewielu przypadkach statyny w dużych dawkach, a także kwas nikotynowy mogą zmniejszyć stężenie cholesterolu, najskuteczniejszy jest przeszczep wątroby, który zapewnia wytwarzanie nowych cząsteczek receptora dla LDL. Dzięki temu stężenie LDL-C znacznie się zmniejsza, zostaje ponadto przywrócona skuteczność leków hipolipemizujących. Transplantacja wiąże się z koniecznością ciągłej immunosupresji, dlatego ustalenie wieku dziecka, w którym należy wykonać przeszczep wątroby jest trudne. Obecnie przyjętą metodą leczenia jest zmodyfikowana plazmafereza, która wybiórczo usuwa z osocza VLDL i LDL [2, 5–7].

Rodzinny defekt apolipoproteiny B-100

Nieprawidłowość ta dziedziczy się autosomalnie dominująco, a jej skutkiem jest zwiększone stężenie LDL-C. Jest ona wynikiem mutacji punktowej w genie apolipoproteiny B znajdującym się na chromosomie 2p24, prowadzącej do zamiany jednego aminokwasu – argininy na glutaminę

w pozycji 3500 w cząsteczce apolipoproteiny B. Powoduje to gorsze wiązanie cząsteczek LDL z receptorami w komórkach i w następstwie tego wolniejsze ich usuwanie z osocza. W ogólnej populacji mutacja ta występuje z częstością od 1 : 600 do 1 : 700. Stężenie LDL-C jest często podobne jak w hipercholesterolemii rodzinnej heterozygotycznej. Choroba może się objawiać przedwczesną miażdżycą i żółtakami w ścięgnach. U niektórych chorych jednak stężenie LDL-C jest umiarkowanie zwiększone, dlatego nie można odróżnić tej mutacji od hipercholesterolemii wielogenowej. Do ustalenia rozpoznania są konieczne techniki molekularne dostępne jedynie w wyspecjalizowanych laboratoriach. Leczenie jest podobne jak w hipercholesterolemii rodzinnej heterozygotycznej, docelowe stężenie LDL-C jednak można osiągnąć za pomocą mniej intensywnego leczenia [5, 6].

Hipercholesterolemia wielogenowa

Charakteryzuje się stężeniem LDL-C ≥ 190 mg/dl. Nie jest następstwem jednego określonego defektu genetycznego. Duże stężenie LDL-C tłumaczy się złożonym oddziaływaniem czynników środowiskowych i genetycznych. Hipercholesterolemia wielogenowa łączy się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej miażdżycy. Wzrost stężenia LDL-C jest na ogół mniejszy niż w hipercholesterolemii rodzinnej i nie obserwuje się żółtaków w ścięgnach. Tylko 7% osób będących krewnymi pierwszego stopnia chorych na hipercholesteromię wielogenową ma duże stężenie LDL-C. Leczenie jest zasadniczo takie samo jak w hipercholesterolemii rodzinnej heterozygotycznej, chociaż rzadziej jest konieczne leczenie skojarzone [5].

Rodzinna hiperlipidemia złożona

Zaburzenie to występuje z częstością 1 : 300. Osoby z hiperlipidemią rodzinną złożoną i ich krewni pierwszego stopnia w różnym czasie mogą mieć w surowicy duże stężenie cholesterolu, triglicerydów lub obu jednocześnie. Badania metaboliczne wskazują, że w rodzinnej hiperlipidemii złożonej wątroba wytwarza w nadmiarze VLDL co prowadzi do zwiększenia stężenia LDL w surowicy. Obserwowane są także inne zaburzenia, jak np: małe stężenie HDL, a u wielu chorych stwierdza się duże stężenie apolipoproteiny B-100. Nie ma swoistych cech klinicznych pozwalających rozpoznać ten rodzaj zaburzenia lipidemii. Hiperlipidemia może się ujawnić już w dzieciństwie; nie

powoduje ona rozwoju żółtaków ścięgien, jest jednak przyczyną 10–20% przypadków przedwczesnej choroby wieńcowej. Jeśli stężenie cholesterolu całkowitego jest duże, to stężenie triglicerydów wynosi zwykle 250–350 mg/dl. Stężenie triglicerydów bywa znacznie zróżnicowane, ale u około 2/3 chorych mieści się w przedziale 200–500 mg/dl. Hiperlipidemii rodzinnej często towarzyszy nietolerancja glukozy, hiperinsulinemia, nadciśnienie tętnicze oraz występowanie zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej, co określa się mianem zespołu metabolicznego X [5, 6, 8–10].

Hipertriglicerydemia rodzinna

Dziedziczny się autosomalnie dominująco, zwykle jednakże nie objawia się do wieku dorosłego. Ważnym czynnikiem przyspieszającym ujawnienie się hipertriglicerydemii rodzinnej jest otyłość. Wątroba w nadmiarze wytwarza VLDL, które w odróżnieniu od hiperlipidemii złożonej, są metabolizowane powoli, dlatego nie zwiększa się LDL-C, a nawet stwierdza się jego obniżenie. Poziom triglicerydów w surowicy u dzieci wynosi 100–200 mg/dl, u dorosłych może osiągać nawet wartości powyżej 1000 mg/dl, znacząco zwiększając ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki [2, 6].

Niedobór lipazy lipoproteinowej

Niedobór lipazy lipoproteinowej jest uwarunkowany genem autosomalnym recesywnym. Częstość bezobjawowych heterozygot wynosi około 1 : 500, w postaci homozygotycznej natomiast zdarza się u około jednej osoby na milion. Gen lipazy lipoproteinowej znajduje się na chromosomie 8p22. Stężenie trójglicerydów u pacjentów z tym zaburzeniem może dochodzić do 10 000 mg/dl. Objawy pojawiają się już w okresie noworodkowym, są to: mleczny lub śmietankowy wygląd osocza, hepatosplenomegalia, występowanie żółtaków wysiewnych, zaburzenie wzrostu oraz bóle brzucha i nawracające ostre zapalenie trzustki. Wrodzony niedobór kofaktora lipazy lipoproteinowej (apo C-II), którego gen znajduje się na chromosomie 19p13.2, doprowadza do podobnych objawów [2, 6].

Dysbetalipoproteinemia rodzinna

Dysbetalipoproteinemia rodzinna to zaburzenie, którego przyczyną jest zmienność izoform

apolipoproteiny E. Gen kodujący to białko znajduje się na chromosomie 19p13.2. Są znane jego trzy allele: E-2, E-3 i E-4 (według niektórych autorów – cztery). Prawidłowy allele – apo E-3 pośredniczy w wiązaniu resztkowych VLDL i resztkowych chylomikronów z ich receptorami w wątrobie. W przypadku występowania nieprawidłowej apo E-2 (o zmniejszonym powinowactwie) lipoproteiny te gromadzą się w osoczu. Osoby dotknięte tym zaburzeniem są zwykle homozygotami pod względem apo E-2. Częstość występowania wymienionego genotypu w populacji ogólnej wynosi około 1 : 100, ale objawy kliniczne dysbetalipoproteinemii obserwuje się znacznie rzadziej. Powyższą rozbieżność tłumaczy się tym, że do wystąpienia pełnoobjawowego zespołu jest konieczny wpływ innych czynników, takich jak: wiek, niedoczynność tarczycy, otyłość, cukrzyca, lub innego współistniejącego zaburzenia lipidowego uwarunkowanego genetycznie, takiego jak hiperlipidemia rodzinna złożona. Niektórzy chorzy mają żółtaki w bruzdach dłoni i palców, które mogą się przekształcać w guzki wielkości kilku milimetrów. Żółtaki guzowato-naciekowe przyjmują postać od małych grudek do większych zmian. Przedwczesna miażdżycza może objawiać się zawałem serca, udarem mózgu, lub chorobą tętnic obwodowych. Hiperlipidemię nasila współistniejące zaburzona tolerancja glukozy, cukrzyca, hiperurykemia, niedoczynność tarczycy i otyłość. Zaburzenie to rzadko ujawnia się w dzieciństwie.

W przeciwieństwie do apo E-2 apo E-4 ma zwiększone powinowactwo do receptorów na komórkach wątroby, co prowadzi do nasilenia powstawania cząsteczek LDL, zwiększenie stężenia cholesterolu i jest również czynnikiem ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej [2, 5, 6, 11].

Wykrywanie zaburzeń gospodarki lipidowej

Miażdżycza jest jedną z głównych przyczyn zgonów u dorosłych i choć takie jej postacie jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu występują głównie w średnim wieku oraz u ludzi starszych, to dowiedziono jednak, że początkowe stadium, jakim są zmiany w śródbłonku naczyń krwionośnych rozpoczynają się u dzieci już przed pokwitaniem. Zburzenie funkcji śródbłonka naczyń jest początkową, odwracalną fazą rozwoju miażdżycy, której można zapobiec, regulując nieprawidłową gospodarkę lipidową ustroju. Zmniejszając ryzyko progresji zmian, zapobiega się wystąpieniu powikłań w przyszłości [12]. Nasilenie ich zależy od płci (zmiany szybciej występują u chłopców), wieku, BMI, ciśnienia tętniczego, stężenia całkowitego

cholesterolu, jego frakcji LDL, HDL, trójglicerydów oraz innych czynników.

Na podstawie badań rodzin, w których u dzieci stwierdzono hipercholesterolemię rodzinną udowodniono znacząco częstsze oraz wcześniejsze występowanie incydentów naczyniowych. Oceniono również w badaniach pośmiertnych obecność zmian miażdżycowych u przedwcześnie zmarłych dzieci i młodych dorosłych [13–18].

Mając na celu wczesne rozpoznawanie oraz leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej wytyczne amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej dla Dzieci i Młodzieży (NCEP – Peds) z 1992 r. nie przewidują przesiewowych badań stężenia cholesterolu u wszystkich dzieci. Stwierdzenie u jednego z rodziców stężenia cholesterolu równego lub większego niż 240 mg/dl jest wskazaniem do zbadania stężenia cholesterolu całkowitego u dziecka. Jeśli stężenie cholesterolu u dziecka w wieku 2–19 lat będzie równe lub większe niż 200 mg/dl, bądź średnia z dwóch pomiarów wykonanych w ciągu 2–4 tygodni równa lub większa niż 170 mg/dl, należy wykonać pełen profil lipidowy. Zwiększa to szanse wykrycia innych niż prosta hipercholesterolemia czynników ryzyka miażdżycy (np. małego stężenia cholesterolu frakcji HDL). Zalecenie to dotyczy również dzieci, których rodzice lub dziadkowie zachorowali przedwcześnie na chorobę niedokrwienną serca, czyli przed 55. r. życia u mężczyzn i 65. r. życia u kobiet, oraz dzieci rodziców z rodzinną hiperlipidemią. Lekarz powinien również zmierzyć całkowity cholesterol u dzieci, u których wywiad rodzinny jest niemożliwy do uzyskania, lub które mają dwa lub więcej czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, nadmierne spożycie tłuszczu, nadwaga, cukrzyca), albo przyjmują leki wpływające na stężenie lipidów (kortykosteroidy, steroidy anaboliczne, leki przeciwdrgawkowe, duże dawki estrogenów). Należy też pamiętać o wykluczeniu wtórnych przyczyn zaburzeń lipidowych, które zestawiono w tabeli 1. Jeżeli uzyskane wyniki będą znajdować się w zakresie wartości prawidłowych, to kolejne badanie należy przeprowadzić po upływie 5 lat.

Nie zaleca się powszechnych badań przesiewowych, ponieważ stwierdzono, że chociaż duże stężenie cholesterolu u dzieci odpowiada zwykle dużemu stężeniu w wieku dorosłym, to u części pacjentów jednak nie będą one wystarczająco duże, aby kwalifikować do leczenia, a badania przesiewowe mogą niepotrzebnie prowadzić do „naznaczenia” dzieci chorobą i wprowadzać nieusprawiedliwioną korzyściami obawę w rodzinie. Mogłoby to również doprowadzić do zbyt częstego stosowania leków, których bezpieczeństwo podczas długo-

Tabela 2. Klasyfikacja stężeń lipidów u dzieci i młodzieży, według amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej [20]

Table 2. NCEP classification of cholesterol levels in children and adolescents [20]

Rodzaj lipidu (Type of lipid)	Wartości: mg/dl (mmol/l) (Concentration: mg/dl (mmol/l))
Cholesterol całkowity: (Total cholesterol:)	
– wysoki (– high)	> 200 (> 5,2)
– granicznie wysoki (– borderline)	170–199 (4,4–5,1)
– akceptowany (– acceptable)	< 170 (< 4,4)
Cholesterol LDL: (LDL cholesterol)	
– wysoki (– high)	> 130 (> 3,4)
– granicznie wysoki (– borderline)	110–129 (2,8–3,3)
– akceptowany (– acceptable)	< 110 (< 2,8)
Cholesterol HDL: (HDL cholesterol:)	
– niski (– low)	< 35 (< 0,9)
Trójglicerydy: (Triglycerides:)	
– znacznie zwiększone (– markedly elevated)	> 150 (1,7)
– umiarkowanie zwiększone (– moderately elevated)	chłopcy (boys): 120 (1,4) dziewczeta (girls): 130 (1,5)

terminowego stosowania u dzieci nie jest jeszcze dostatecznie udowodnione [19–22].

Terapia zaburzeń gospodarki lipidowej

Celem terapii jest osiągnięcie akceptowalnych stężeń cholesterolu całkowitego i LDL, to jest odpowiednio < 170 mg/dl i < 110 mg/dl, dopuszcza się jednak dla cholesterolu LDL wartości mniejsze niż 130 mg/dl. Cholesterol HDL powinien przekraczać 35 mg/dl, a zalecane stężenie trójglicerydów to u chłopców mniejsze niż 120 mg/dl, a u dziewczynek mniejsze niż 130 mg/dl.

Postępowanie terapeutyczne rozpoczyna się od zmiany trybu życia oraz zastosowania diety pierwszego stopnia według NCEP, czyli:

- mniej niż 10% dziennego zapotrzebowania kalorycznego z nasyconych kwasów tłuszczowych,
- mniej niż 30% dziennego zapotrzebowania kalorycznego z tłuszczów,
- mniej niż 300 mg cholesterolu dziennie.

Dieta ta pozwala na zmniejszenie stężenia LDL 3–10%. Jeżeli mimo prawidłowego stosowania diety nie uzyskuje się w ciągu 3 miesięcy docelowego stężenia LDL, to stosuje się drugi stopień diety, w której zaleca się:

- mniej niż 7% dziennego zapotrzebowania kalorycznego z nasyconych kwasów tłuszczowych,
- mniej niż 25% dziennego zapotrzebowania kalorycznego z tłuszczów,
- mniej niż 200 mg cholesterolu dziennie.

Prawidłowe i systematyczne prowadzenie umożliwia zmniejszenie stężenia LDL o kolejne 4–14%. Stwierdzono, że właściwie prowadzona dieta pierwszego stopnia jest bezpieczna i nie zaburza prawidłowego rozwoju, nie powinna jednak być stosowana u dzieci poniżej 2. r. życia ze względu na szybki rozwój i duże zapotrzebowanie energetyczne w tym okresie. Dietę drugiego stopnia ze względu na znaczne ograniczenia należy prowadzić pod kontrolą dietetyka. Dalsza poprawa skuteczności leczenia dietetycznego jest możliwa dzięki stosowaniu takich dodatków spożywczych, jak sterole roślinne w postaci margaryn lub włókien roślinny zawarty w otrębach. Niestety, dzieci niechętnie zmieniają swoje nawyki żywieniowe i opierają się zwykle przed nowymi pokarmami. Wspólne jedzenie posiłków z rodzicami, zwiększanie przez nich dostępności zalecanych produktów oraz uświadamianie dzieci o korzyściach właściwej diety jest zwykle skuteczniejsze niż restrykcyjne ograniczanie dostępu do „niezdrowych” pokarmów.

U części pacjentów sama dieta jest nieskuteczna lub nie doprowadza do zadowalającego zmniejszenia stężenia LDL, na przykład: u dziecka wcześniej już zastosowano właściwą dietę lub nieprawidłowości są zbyt duże i nie są możliwe do skorygowania wyłącznie za pomocą diety. Jeśli w ciągu 6–12 miesięcy nie stwierdza się zadowalających rezultatów leczenia dietetycznego, należy rozważyć leczenie farmakologiczne [19, 20, 23–26]. Leczenie farmakologiczne można stosować u dzieci, u których stężenie cholesterolu LDL przekracza 190 mg/dl lub 160 mg/dl i wywiad rodzinny jest dodatni w kierunku przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca, albo utrzymują się, pomimo prób kontroli, dwa lub więcej dodatkowe czynniki rozwoju choroby niedokrwiennej.

Spośród leków hipolipemizujących zaleca się stosowanie żywic jonowymiennych (cholestyramina i kolestipol), które wiążą kwasy żółciowe w kompleksy niewchłaniające się z przewodu pokarmowego, co pozwala zmniejszyć stężenie cholesterolu we krwi w wyniku przerwania krążenia jelitowo-wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych. Może to jednak powodować zaburzenia wchłaniania substancji lipofilnych, a w tym wita-

min rozpuszczalnych w tłuszczach, kwasu foliowego, oraz żelaza, dlatego zaleca się ich suplementację u dzieci przyjmujących żywicę. Leki te są bezpieczne, część pacjentów jednak przerywa kurację z powodu występujących podczas leczenia niepożądanych objawów, takich jak: wzdęcia, nudności i zaparcia [19, 21, 27–29].

Statyny (inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A) działają przez zablokowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. Leki z tej grupy mają już potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u ludzi dorosłych, wiele badań również wskazuje na to, że ich stosowanie u dzieci nie zaburza rozwoju fizycznego ani dojrzewania, oraz że są bardzo dobrze tolerowane i wykazują dużą skuteczność terapeutyczną [12, 28–31]. Długoterminowe skutki przewlekłego ich stosowania wciąż nie są znane. Należy też pamiętać, że statyny mają działanie teratogenne, dlatego nie wolno ich stosować u ciężarnych oraz jest konieczne informowanie o tym wszystkich pacjentek

w wieku prokreacyjnym [19, 32]. Korzystnym rozwiązaniem jest jednocześnie zastosowanie leku z grupy żywic oraz statyny. Poprawia to skuteczność, a równocześnie przez zmniejszenie dawek obu leków pozwala uniknąć ich działań niepożądanych [33]. Bardzo ciężkie przypadki, takie jak np: homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej, kiedy leczenie farmakologiczne nie przynosi wystarczających rezultatów mogą wymagać stosowania plazmaferazy lub rozważenia wskazań do wykonania przeszczepu wątroby [34].

Wraz ze zwiększającą się liczbą badań na temat patofizjologii, rozpoznawania, skutecznego leczenia dietetycznego i bezpieczeństwa stosowania nowych leków w zaburzeniach gospodarki lipidowej oraz narastającym problemem otyłości wśród dzieci oczywiste staje się, że w najbliższym czasie będzie konieczne uaktualnienie wytycznych amerykańskiego Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej dla Dzieci i Młodzieży (NCEP – Peds) z 1992 r. [35].

Piśmiennictwo

- [1] **Herold G:** Medycyna wewnętrzna. PZWL, Warszawa 2001.
- [2] **Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Walczak M:** Hiperlipidemie u dzieci i młodzieży. *Klin Pediatr* 2002, 10, 459–471.
- [3] **Tatoń J:** Miazdzyca – zapobieganie w praktyce lekarskiej. PZWL, Warszawa 2000.
- [4] **Czech A, Tatoń J, Walewski J:** Diagnostyka i algorytmy leczenia dyslipidemii u osób z cukrzycą typu 2. *Terapia* 2004, 3, 59–64.
- [5] **Cybulska B:** Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych – cz. IV. III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA) wg 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) National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health. NIH Publication No. 02-5215, September 2002. *Med Prakt* 2003, 6, 65–83.
- [6] **Clauss SB, Kwiterovich PO:** Genetic disorders of lipoprotein transport in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2003, 17, 123–133.
- [7] **Iwańczak F, Śmigiel R:** Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. *Gastroenterol Pol* 2004, 11, 375–383.
- [8] **Zschocke J, Hoffmann G:** Vademecum Metabolicum. Milupa GmbH, Heidelberg 1999.
- [9] **Gagnon F, Jarvik GP, Badzioch MD, Motulsky AG, Brunzell JD, Wijsman EM:** Genome scan for quantitative trait loci influencing HDL levels: evidence for multilocus inheritance in familial combined hyperlipidemia. *Hum Genet* 2005, 117, 494–505.
- [10] **Freedman DS, Dietz WH:** The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999, 103, 1175–1182.
- [11] **Wiegman A, Sijbrands EJ:** The apolipoprotein E4 allele confers additional risk in children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 2003, 53, 1008–1012.
- [12] **de Jongh S, Lilien MR, Roodt J, Stroes ESG, Bakker HD, Kastelein JJP:** Early Statin Therapy Restores Endothelial Function in Children With Familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40, 2117–2121.
- [13] **de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG:** Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002, 163, 193–197.
- [14] **Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M:** Selected new atherosclerosis risk factors and markers of fibrinolysis in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes. *Przegl Lek* 2003, 60, 12–17.
- [15] **Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJP, Sijbrands EJG:** Family History and Cardiovascular Risk in Familial Hypercholesterolemia. Data in More Than 1000 Children. *Circulation* 2003, 107, 1473–1478.
- [16] **Wiegman A, DeGroot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJG, Kastelein JJP:** Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004, 363, 369–370.
- [17] **Lesauskaite V, Stalioraityte E, Tanganelli P, Epistolato MC:** Pathobiological determinants of atherosclerosis in youths: data from a macromorphometric and histomorphometric investigation of the aorta and coronary arteries. *Medicina (Kaunas)* 2004, 40, 633–637.

- [18] **McGill HC, McMahon A, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP:** Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000, 72 (Suppl), 1307S–1315S.
- [19] **Valente AM, Newburger JW, Lauer RM:** Hyperlipidemia in children and adolescents. *Am Heart J* 2001, 142, 433–439.
- [20] American Academy of Pediatrics.: National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992, 89, 525–584.
- [21] **Cybulska B, Szostak W:** Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca w praktyce internistycznej. *Post Nauk Med* 2001, 3–4, 3–10.
- [22] **Radomyska B:** Badania przesiewowe populacji wieku rozwojowego w kierunku hiperlipidemii w aspekcie profilaktyki miażdżycowej. *Med Wieku Rozw* 2001, 5, 27–34.
- [23] **Couch SC, Daniels SR, Deckelbaum RJ:** Current concepts of diet therapy for children with hypercholesterolemia. *Prog Pediatr Cardiol* 2003, 17, 179–186.
- [24] **Shamir R, Fisher EA:** Dietary therapy for children with hypercholesterolemia. *Am Fam Physician* 2000, 61, 675–682, 685–686.
- [25] **Williams CL, Bollella MC, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L:** Plant Stanol Ester and Bran Fiber in Childhood: Effects on Lipids, Stool Weight and Stool Frequency in Preschool Children. *J Am Coll Nutr* 1999, 18, 572–581.
- [26] **Sanchez-Bayle M, Gonzalez-Requejo A, Asensio-Anton J, Ruiz-Jarabo C, Fernandez-Ruiz M, Baeza J:** The effect of fiber supplementation on lipid profile in children with hypercholesterolemia. *Clin Pediatr* 2001, 40, 291–294.
- [27] **Kronn DF, Sapru A, Satou GM:** Management of hypercholesterolemia in childhood and adolescence. *Heart Dis* 2000, 2, 348–353.
- [28] **Tonstad S:** Role of lipid-lowering pharmacotherapy in children. *Pediatric Drugs* 2000, 2(1), 11–22.
- [29] **Tonstad S, Thompson GR:** Management of Hyperlipidemia in the Pediatric Population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004, 6, 431–437.
- [30] **McCrindle BW, Ose L, Marais AD:** Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003, 142, 74–80.
- [31] **Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR:** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004, 292, 331–337.
- [32] **Gibb H, Scialli AR:** Statin drugs and congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2004 15, 131, 287–298.
- [33] **Burnett JR, Ravine D, van Bockxmeer FM, Watts GF:** Familial hypercholesterolaemia: a look back, a look ahead. *Med J Aust* 2005, 182, 552–553.
- [34] **Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK:** Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 2004, 15, 413–422.
- [35] **Daniels SR:** Cholesterol abnormalities in children and adolescents: time for an update of the 1992 National Cholesterol Education Program guidelines. *Prog Pediatr Cardiol* 2003, 17, 109–111.

Adres do korespondencji:

Michał Grabiński
II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52
50-369 Wrocław
grabinski@mp.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 09.05.2006 r.

Po recenzji: 03.08.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 11.08.2006 r.

Received: 09.05.2006

Revised: 03.08.2006

Accepted: 11.08.2006