

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Sunkios hipercholesterolemijos paplitimas koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe

Prevalence of Severe Hypercholesterolemia in Patients with Coronary Heart Disease

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Urtė Smailytė** VI kursas, 14 gr.

Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas

Doc. Egidija Rinkūnienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas

Gyd. Urtė Aliošaitienė

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Sigita Glaveckaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-08

Studento elektroninio pašto adresas: urte.smailyte@mf.stud.vu.lt

1. SANTRAUKA

ĮVADAS: Širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje. Sunki hipercholesterolemija yra įrodytas rizikos veiksnys aterosklerozės bei koronarinės širdies ligos išsivystymui, o pacientai su šia būkle turi didesnę kardiovaskulinę riziką net ir be gretutinių rizikos veiksnių. Tačiau, ši būklė dažnai yra nediagnozuojama ir nepakankamai gydoma. Šeiminė hipercholesterolemija yra įvardinama dažniausia pirminės sunkios hipercholesterolemijos priežastimi. Vis dėlto sunkios hipercholesterolemijos paplitimas Lietuvoje nėra išsamiai tyrinėtas. Šio darbo tikslas yra nustatyti sunkios hipercholesterolemijos paplitimą koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe.

METODIKA: atliktas retrospektyvinis 2005-2023 metais Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose hospitalizuotų dėl koronarinės širdies ligos pacientų tyrimas. Duomenys gauti atliekant paiešką elektroninės ligos istorijos sistemoje. Vertinti pacientų demografiniai duomenys (lytis, amžius), diagnozuoti kardiovaskulinės rizikos veiksniai (arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas) bei lipidogramų duomenys. Sunki hipercholesterolemija buvo apibrėžta kaip mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos kraujyje padidėjimas $\geq 4,9$ mmol/l.

REZULTATAI: Į tyrimą buvo įtraukti 34669 pacientai (12115 (34,9%) moterų ir 22554 (65,1%) vyrai), tiriamųjų amžiaus mediana buvo 67 metai. Vertinant rizikos veiksnius nustatyta, kad pirminės arterinės hipertenzijos diagnozę turėjo 48,0% visų pacientų, cukrinio diabeto diagnozę – 11,8% pacientų, o abiejų rizikos veiksnių diagnozes turėjo 9,3% pacientų; abu rizikos veiksniai bei jų kombinacija buvo labiau paplitę tarp moterų, $p < 0,05$. Sunki hipercholesterolemija nustatyta 9,9% visų tiriamųjų, atitinkamai 13,4% moterų bei 8,0% vyrų ($p < 0,001$). Fenotipiškai neabejotina šeiminė hipercholesterolemija nustatyta 0,1% tiriamųjų.

IŠVADOS: Remiantis tyrimo duomenimis, sunki hipercholesterolemija buvo nustatyta kas dešimtam (9,9%) dėl koronarinės širdies ligos hospitalizuotam pacientui. Tuo tarpu fenotipiškai neabejotinos šeiminės hipercholesterolemijos paplitimas tebuvo 0,1% visų tiriamųjų.

Raktažodžiai: Sunki hipercholesterolemija, šeiminė hipercholesterolemija, koronarinė širdies liga

SUMMARY

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. Severe hypercholesterolemia is a proven risk factor for atherosclerosis and coronary heart disease – patients with this condition are at increased cardiovascular risk even in the absence of other risk factors. Yet, it remains underdiagnosed and undertreated. Familial hypercholesterolemia is thought to be the main primary cause of severe hypercholesterolemia. However, prevalence of severe hypercholesterolemia has not been studied in Lithuania. The aim of this study is to determine the prevalence of severe hypercholesterolemia among patients with coronary heart disease.

METHODS: A retrospective study of patients hospitalized to Vilnius university hospital Santaros klinikos due to coronary heart disease in the years 2005-2023 was conducted. Data was attained from an electronic medical history database. Demographic data (sex, age), as well as data on cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus) and lipid profile results were collected. Severe hypercholesterolemia was defined as low density lipoprotein cholesterol levels $\geq 4,9$ mmol/l.

RESULTS: 34669 patients (12115 (34,9%) females and 22554 (65,1%) males) were included into the study. The median age of the study population was 67 years. 48,0% of patients were found to have a diagnosis of hypertension, whereas 11,8% of patients were diagnosed with diabetes mellitus and 9,3% of patients were diagnosed with both diabetes and hypertension; both risk factors and their combination were more prevalent among females, $p < 0,05$. Severe hypercholesterolemia was found in 9,9% of patients in the study population (13,4% of females and 8,0% of males, $p < 0,001$). Definite FH phenotype was found in 0,1% of the population.

CONCLUSIONS: According to the results of this study, severe hypercholesterolemia was found in one out of ten patients (9,9%) hospitalized due to coronary heart disease. In contrast, definite familial hypercholesterolemia was only found in 0,1% of the study population.

Keywords: Severe hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, coronary heart disease

2. ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinė mirties priežastis ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje. Lietuvos Higienos instituto duomenimis, kraujotakos sistemos ligos sudarė net 52,5% visų 2022 metais įvykusių mirčių Lietuvoje (1). Viena labiausiai paplitusių kardiovaskulinių ligų yra koronarinė širdies liga (KŠL), kitaip dar vadinama išemine širdies

liga. KŠL turi masyvią socio-ekonominę naštą, lemia didžiausią negalios koreguotų gyvenimo metų praradimą (angl. *Disability Adjusted Life Years* (“DALYs”)) visame pasaulyje (2). Nepaisant pastarųjų dešimtmečių progreso prevencinėje kardiologijoje ir medikamentinio gydymo galimybėse, ši liga tebėra plačiai paplitusi, ypač vidutinio ir žemo išsivystymo valstybėse (2). Tuo tarpu išsivysčiusiose valstybėse, nors pastaraisiais dešimtmečiais KŠL paplitimas ir mirštamumas mažėja, dėl populiacijos senėjimo, tikėtina, kad absoliutus KŠL atvejų skaičius ateityje dar augs. Ši liga taip pat daugeliu atveju išlieka mirtina, o pacientai patyrę nemirtiną kardiovaskulinį įvykį turi didelę pasikartojimo ir mirties riziką per pirmus metus po ūminio koronarinio sindromo (ŪKS), o ypač per pirmą mėnesį (3). Pagal klasifikaciją KŠL yra priskiriama ŪKS (miokardo infarktas (MI) bei nestabilioji krūtinės angina), ir lėtinė KŠL (stabilioji krūtinės angina). KŠL dažniau pasireiškia vyresnio amžiaus asmenims, vyrams ir tam tikrų tautybių pacientams (4). KŠL sergantys pacientai dažnai turi ir gretutinių ligų ar būklių bei prastesnę gyvenimo kokybę, sirgimas KŠL netgi siejamas su didesne depresijos rizika (5). Dažniausiai KŠL sukelia aterokslerotinių plokštelių formavimasis širdies vainikinių arterijų spindyje, o ŪKS išsivysto, kai plokštelė eroduoja arba plyšta, taip sukeldama tromboembolizaciją ir užkimšdama koronarinių širdies kraujagyslių spindį. Esant reikšmingam kraujagyslės spindžio susiaurėjimui sutrinka deguonies tiekimas kardiomiocitinėms ląstelėms, todėl vystosi širdies raumens išemija. Atsižvelgiant į tai, KŠL gali būti gydoma intervenciniu būdu (perkutanine koronarine intervencija (PKI)) ir/arba medikamentiškai – vaistais, slopinančiais trombocitų agregaciją, beta blokatoriais, lipidų kiekį mažinančiais vaistais bei nitratais ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, esant poreikiui (6). Ne tik KŠL, bet ir periferinių arterijų ligą (PAL), išeminį insultą bei lėtinę inkstų ligą sukeltanti aterosklerozė indukuojama ir toliau vystosi dėl endotelio disfunkcijos bei lėtinio uždegimo, o plokštelių formavimuisi įtaką daro įvairūs rizikos veiksniai, įskaitant modifikuojamus veiksnius (nepakankamas fizinis aktyvumas, nesubalansuota mityba, hiperglikemija, nutukimas, hipertenzinės būklės, hiperlipidemijos) bei nemodifikuojamus veiksnius, tokius kaip amžius, vyriška lytis, genetinės ypatybės bei šeiminė kardiovaskulinių ligų anamnezė (7,8). Pastaruoju metu taip pat yra tyrinėjami ir alternatyvūs rizikos žymenys, tokie kaip padidėjusi lipoproteino a (Lp(a)) koncentracija kraujyje, per didelis alkoholio suvartojimas, miego sutrikimai, oro tarša, depresija (8,9). Svarbu atkreipti dėmesį, kad pacientai dažniausiai turi daugiau negu vieną rizikos veiksnį, o šie savo ruožtu tarpusavyje sąveikauja, sukeldami kumuliacinę riziką. Tačiau rizika, sukeliama kiekvieno rizikos veiksnio atskirai bei jų kombinacijų, išlieka heterogeniška, t.y. kiekvienam pacientui pasireiškš nevienodai. Taip pat daugėja įrodymų, jog moteris ir vyrus rizikos veiksniai veikia skirtingai ir tarp lyčių

vyraujantys veiksniai aterosklerozės išsivystymui gali skirtis (10). Todėl kardiovaskulinių ligų prevencija skiriant tinkamą gydymą ir paralelinį gyvenimo būdo įpročių koregavimą tampa vis svarbesne gydytojų pareiga, ypač dėl to, kad net 50% mirštamumo nuo ŪKS sumažėjimo yra priskiriama efektyviam rizikos veiksnių modifikavimui (11). Vienas svarbiausių ir labai plačiai paplitusių modifikuojamų aterosklerotinės širdies ligos rizikos veiksnių yra dislipidemija. Tai būklė, kuri nesukelia simptomų, todėl jos lemiamą riziką dažnai lieka nepakankamai įvertinama, o pacientams neretai trūksta motyvacijos pradėti ilgalaikį jos gydymą. Dislipidemijomis vadinami bet kurios lipidų frakcijos sutrikimai, įskaitant hiperlipidemijas bei hipolipidemijas. Dislipidemijos yra klasifikuojamos į pirmines ir antrines: pirminės sukelia genetiškai nulemtos būklės, o antrinės – kitos ligos ar vartojami vaistai, pavyzdžiui, imunosupresantai ar gliukokortikosteroidai (12). Kliniškai svarbiausios dislipidemijos formos yra hipercholesterolemija bei hipertrigliceridemija (13). Hipercholesterolemija, apibrėžiama kaip mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio padidėjimas yra viena iš dažniausių dislipidemijos formų, bet išlieka universaliai nuvertinama ir nepakankamai gydoma būklė visame pasaulyje, nepaisant vis didėjančio efektyvios lipidų kiekį mažinančios terapijos prieinamumo. Anksčiau vykdyti tyrimai nustatė, jog Lietuvoje dislipidemija yra itin paplitusi – bendro plazmos cholesterolio padidėjimas >5 mmol/l buvo nustatytas net kas antram tirtam asmeniui tarp abiejų lyčių, o kito tyrimo metu taip pat apibrėžtos dislipidemijos nustatytas paplitimas buvo net 77,67% (14,15). MTL cholesterolis, veikdamas paraleliai su kitais kardiovaskulinės rizikos veiksniais smarkiai didina KŠL ir kitų aterosklerozės nulemtų ligų riziką, o įvairūs tyrimai rodo, jog MTL cholesterolio sumažinimas yra susijęs su kardiovaskulinių ligų rizikos sumažėjimu (16). Taip pat daugėja įrodymų, jog MTL cholesterolis yra reikšmingas ne tik aterosklerozės patogenezėje, jo toksiskumas daro įtaką ir kitų ligų, pavyzdžiui, hepatosteatozės, osteoporozės bei imuninės disfunkcijos atsiradimui bei vystymuisi (17). Šiuo metu, remiantis rekomendacijomis, pirmos eilės gydymas MTL cholesterolio mažinimui yra didelio intensyvumo hidroksimetilglutaril-koenzimo A (HMG-CoA) reduktazės inhibitoriai (statinai), o nepavykus pasiekti tikslinių verčių galimas ir agresyvesnis gydymas į kombinaciją įtraukiant ezetemibą, o ypač sunkiais atvejais ir proproteino konvertazės subtilisino/kexino 9 tipo (PCSK9) inhibitorių (18).

Sunki hipercholesterolemija (SH) yra apibrėžiama kaip MTL cholesterolio padidėjimas daugiau arba lygus 4,9 mmol/l (19). Kadangi SH priežastys taip pat gali būti pirminės ir antrinės kilmės, vertinant pacientus su SH svarbu atmesti antrines dislipidemijų priežastis, kurios gali sudaryti daugiau nei 20% visų hipercholesterolemijų (20). Dažniausios antrinės SH priežastys yra kepenų funkcijos sutrikimas (cholestazė), hipoalbuminemija, hipotirozė,

cukrinis diabetas (CD) ar nefrozinis sindromas (12). SH paplitimas pasaulyje smarkiai varijuoja, įvairių tyrimų duomenimis gali būti nuo 4,44% iki 13%, tačiau duomenų apie šiaurės rytų Europą, taip pat ir Lietuvą yra mažai (21–23). SH net ir nesant kitų rizikos veiksnių ženkliai didina kardiovaskulinę riziką (24). Pacientams su SH yra reikalingas agresyvesnis gydymas, nes vien dieta ir gyvenimo būdo modifikavimas nėra pakankamai efektyvūs (25). SH gydymui naudojamos tos pačios vaistų grupės kaip ir kitoms hipercholesterolemijoms, tačiau retais atvejais gali būti skiriamos plazmos lipoproteinų aferezės procedūros, kurių metu MTL cholesterolis yra mechaniškai pašalinamas iš organizmo (25). Šeiminė hipercholesterolemija (ŠH), viena dažniausių pirminės kilmės SH priežasčių, yra genetinė metabolinė liga, pasižyminti sutrikusiu lipidų metabolizmu ir yra laikoma dažniausia autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) ŠH yra pripažinusi visuomenės sveikatos problema dėl jos sukeltos socio-ekonominės naštos. Šiuo metu yra identifikuota virš 2000 genų, kurie gali sukelti ŠH, tačiau dažniausiai sukeliančios mutacijos yra lokalizuotos mažo tankio lipoproteinų receptoriaus (LDLR) gene (iki 90% visų nustatomų mutacijų), apolipoproteino B (APOB) gene arba PCSK9 genuose (26,27). Tačiau didelė dalis genetinių mutacijų, nustatomų pacientams su įtariama ŠH, remiantis Amerikos medicininės genetikos ir genomikos koledžo (angl. *American College of Medical Genetics and Genomics*) sistema, yra nežinomos klinikinės reikšmės variantai (28). Nėgano to, reikšmingai daliai pacientų, sergančių ŠH, ligą sukeliančios mutacijos nėra randama, tačiau tai neatmeta diagnozės, kadangi ŠH gali būti ir poligeninės kilmės. Pagal paveldėjimą ŠH gali būti heterozigotinės bei homozigotinės formos. Homozigotinė ŠH yra reta liga, kuriai būdingi ryškūs patognomoniniai ŠH požymiai ir ypač ankstyvi kardiovaskuliniai įvykiai, pasireiškiantys dar pirmaisiais gyvenimo dešimtmečiais. Tuo tarpu heterozigotinė ŠH yra daug dažnesnė, tačiau šią formą turintys pacientai serga lengviau – nors jiems taip pat būdingi ankstyvi kardiovaskuliniai įvykiai, jie dažniau pasireiškia pacientams esant vidutinio amžiaus, o kartais liga išlieka nebyli visą gyvenimą. Istoriskai buvo manoma, kad homozigotinės ŠH paplitimas pasaulyje yra apytiksliai 1:1000000, o heterozigotinės ŠH 1:500, tačiau pastarųjų metų tyrimai parodė, kad tikrasis heterozigotinės ligos formos paplitimas yra artimesnis 1:300 (populiacijose, kuriose yra stebimi didesni kraujomaišos dažniai, paplitimas gali būti ir dar didesnis), o atitinkamai perskaičiavus homozigotinės formos paplitimą – jis gali siekti 1:400 000 (29). Taip pat nustatyta, jog ŠH paplitimas yra beveik 10 kartų didesnis sergančiųjų KŠL populiacijoje ir siekia net 1:14 SH populiacijoje (29). Vis dėlto, tikrasis ŠH paplitimas išlieka nežinomas didžiojoje dalyje pasaulio valstybių, įskaitant ir Lietuvą (29). Pacientai su ŠH bei

SH sunkiau pasiekia nustatytas MTL cholesterolio tikslines vertes, o gydytojai dažnai skiria nepakankamo intensyvumo gydymą, pavyzdžiui, mažo aktyvumo statiniais.

ŠH gali būti diagnozuota dvejopai: molekuliniais ir/arba klinikiniais būdais. Klinikinė diagnozė remiasi diagnostiniais kriterijais, pavyzdžiui – MEDPED (angl. *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths*) arba Simon Broome diagnostiniai kriterijai. Vis dėlto Europoje, taip pat ir Lietuvoje, dažniausiai naudojami Olandų Lipidų Klinikų Tinklo (angl. *Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)*) kriterijai. Įvairių kriterijų jautrumas ir specifiškumas yra panašūs, todėl šiuo metu manoma, kad nėra pranašesnių kriterijų. DLCN kriterijai yra paremti ne tik MTL cholesterolio padidėjimu, bet ir patognomoniniais ŠH požymiais, tokiais kaip lipidinis ragenos žiedas (pasireiškęs iki 45 metų amžiaus), sausgyslių ksantomos bei šeiminė ir asmeninė kardiovaskulinių įvykių anamnezė. Pagal DLCN pacientus galima suskirstyti į keturias kategorijas: ŠH atmetama, ŠH neatmetama, ŠH tikėtina, ŠH neabejotina. Tuo tarpu molekulinė diagnozė yra suteikiama po genetinio tyrimo, tačiau dėl riboto genetinių tyrimų prieinamumo ir aukštos jų kainos, jų skyrimas išlieka kontraversiškas. Įrodyta, kad pacientai turintys nustatytą ŠH sukeliančią mutaciją, yra dar didesnėje kardiovaskulinėje rizikoje nei tie, kurie serga poligenine ŠH (30). Itin svarbu laiku diagnozuoti ŠH, kadangi šia liga sergantys pacientai dėl itin ilgo MTL cholesterolio veikimo laiko turi didesnę KV riziką lyginant su pacientais, kurių hipercholesterolemija yra antrinė (31). Tyrimai rodo, jog pacientams sergantiems ŠH aterosklerozės apraiškų galima stebėti jau vaikystėje – pavyzdžiui, jau nuo jauno amžiaus būna nustatomas bendrosios miego arterijos intimos-medijos sluoksnių sustorėjimas (32). Pacientai su ŠH turi didesnę riziką ne tik sirgti KŠL, bet ir patirti galvos smegenų insultą ar sirgti periferinių arterijų liga. Žinant paplitusią ŠH hipodiagnostiką bei išliekančią masyvią jos socio-ekonominę naštą, ypač svarbu atrinkti pacientus, esančius didžiausioje rizikos grupėje. Tyrimai rodo, jog ne tik pacientų, bet ir gydytojų bendruomenėje ypač trūksta žinių apie šią ligą, bei gaires, kaip ją nustatyti, vertinti ir atlikti pakopinę šeimų atranką (33). Keletas valstybių yra įdiegusios universalias ŠH patikros programas, siekiant mažinti hipodiagnostikos mastą ir nustatyti didesnę skaičių ŠH sergančių individų, tačiau ŠH identifikavimo „auksinis standartas“ vis dar nenustatytas. Lietuvoje naudojamas oportunistinio ŠH aptikimo modelis kartu su pakopine šeimų atranka.

Atsižvelgiant į SH, kurios dažniausia priežastis yra ŠH, įrodytas sąsajas su ateroskleroze, daugeliu atveju lemiančia KŠL – ypatingai svarbu plėsti žinias apie šias būkles, taip atliepiant poreikį gerinti jų diagnostiką, gydymą, bei visuomenės žinias apie jas.

2.1 DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas yra nustatyti sunkios hipercholesterolemijos paplitimą Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose gydytų koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe.

2.2 DARBO UŽDAVINIAI

1. Nustatyti sunkios hipercholesterolemijos paplitimą koronarine širdies liga sergančių vyrų ir moterų tarpe.
2. Nustatyti tikėtinos ir neabejotinos šeiminės hipercholesterolemijos fenotipų paplitimą koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe.
3. Nustatyti pirminės arterinės hipertenzijos bei cukrinio diabeto paplitimą koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe.

3. TIRIAMIEJI IR METODAI

Tyrimui atlikti gautas bioetikos leidimas (leidimo Nr. 158200-18/5-1010-538, 1-as priedas). Tyrimo tikslu buvo atlikta paieška Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) elektroninės ligos istorijos (ELI) duomenų bazėje ir atrinkti visi pacientai, hospitalizuoti į VULSK nuo 2005 metų sausio 1-osios dienos iki 2023 metų sausio 1-osios dienos dėl šių TLK (tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtojo pataisyto ir papildyto leidimo Australijos modifikacijos) diagnozių: I20.0 (nestabilioji krūtinės angina), I21.0 (ūminis transmuralinis priekinės miokardo sienelės infarktas), I21.1 (ūminis transmuralinis apatinės miokardo sienelės infarktas), I21.2 (ūminis transmuralinis kitos lokalizacijos miokardo infarktas), I21.3 (ūminis transmuralinis nepatikslingos lokalizacijos miokardo infarktas), I21.4 (ūminis subendokardinis miokardo infarktas), I21.9 (ūminis miokardo infarktas, nepatikslingas). Analizei iš stacionarizavimo epikrizių buvo surinkti atrinktų pacientų demografiniai duomenys (lytis, amžius stacionarizavimo į VULSK metu) bei klinikiniai duomenys – lipidogramų rezultatai (MTL cholesterolio koncentracijos vertės), taip pat ir pagal TLK diagnozuoti ir epikrizėje pažymėti rizikos veiksniai: pirminės arterinės hipertenzijos (PAH) diagnozė bei bet kurio tipo CD diagnozė, jei yra. Rūkymo ir viršsvorio duomenys į tyrimą nebuvo įtraukti dėl nepatikimo pateikimo. Duomenų analizės metu pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal lytį (vyrai, moterys) ir į grupes pagal MTL cholesterolio padidėjimą bei ŠH tikimybę (DLCN kriterijai pavaizduoti 1-oje bei 2-oje

lentelėse): sunkios hipercholesterolemijos grupė – MTL $\geq 4,9$ mmol/l, fenotipiškai neatmetamos ŠH grupė – MTL ≥ 5 mmol/l, fenotipiškai tikėtinos ŠH grupė – MTL $\geq 6,5$ mmol/l, ir fenotipiškai neabejotinos ŠH grupė – MTL $\geq 8,5$ mmol/l.

1 lentelė. Olandų Lipidų Klinikų Tinklo (DLCN) kriterijai

Kriterijus	Balai
Paciento pirmos eilės giminaičiui širdies ir kraujagyslių liga pasireiškė ankstyvame amžiuje (vyrams iki 55 metų, moterims iki 60 metų) Arba Paciento pirmos eilės giminaičiui MTL cholesterolio koncentracija didesnė nei 95 procentilė	1
Paciento pirmos eilės giminaičiui stebima sausgyslių ksantoma ar ragenos žiedas Arba Paciento biologiniam vaikui (< 18 metų) MTL cholesterolio koncentracija didesnė nei 95 procentilė	2
Pacientas susirgo koronarine širdies liga ankstyvame amžiuje (vyrai iki 55 metų, moterys iki 60 metų)	2
Pacientas susirgo smegenų kraujagyslių ar periferinių kraujagyslių liga ankstyvame amžiuje (vyrai iki 55 metų, moterys iki 60 metų)	1
Pacientui stebima sausgyslių ksantoma	6
Pacientui nustatytas ragenos žiedas iki 45 metų amžiaus	4
MTL $\geq 8,5$ mmol/l	8
MTL 6,5-8,4 mmol/l	5
MTL 5,0-6,4 mmol/l	3
MTL 4,0-4,9 mmol/l	1
Nustatyta genetinė mutacija (LDLR, APOB, PCSK9 genuose)	8

MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

2 lentelė. Olandų Lipidų Klinikų Tinklo (DLCN) kriterijų rezultatų interpretavimas

Šeiminės hipercholesterolemijos diagnozė	Balų suma
Šeiminė hipercholesterolemija atmetama	< 3
Šeiminė hipercholesterolemija neatmetama	3-5
Šeiminė hipercholesterolemija tikėtina	6-8
Šeiminė hipercholesterolemija neabejotina	> 8

3.1 STATISTINĖ ANALIZĖ

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant R (v. 4.0.4) programinį paketą. Vertinimui buvo gauti: vidurkis, standartinis nuokrypis (SD), kvartilės (Q1 ir Q3), intrakvartilinis plotas (IQR), mediana, maksimali vertė ir turimas kiekybinių kintamųjų stebėjimų skaičius. Kategoriniai kintamieji buvo pateikti absoliučiais skaičiais ir procentais.

Siekiant patikrinti hipotezes kiekybinių kintamųjų palyginimui tarp dviejų grupių, pagal poreikį buvo naudojami Student'o T-Testas ar neparametrinis Mann-Whitney U testai. Normalus pasiskirstymas buvo tikrinamas naudojant Shapiro-Wilks testą. Siekiant patikrinti hipotezes kategorinių kintamųjų palyginimui tarp dviejų grupių, pagal poreikį buvo naudojamas Pearson'o Chi-Square arba Fisherio tikslus kriterijus. Palyginimai buvo atliekami tarp lyčių ir/arba tarp tiriamosios grupės bei likusios tyrimo populiacijos (likusi tyrimo populiacija šiame tyrime buvo apibrėžta kaip visi tiriamieji, kurie nepateko į konkrečią (aptariamą) tyrimo grupę).

P vertė buvo vertinama kaip statistiškai reikšminga, kai buvo mažesnė nei 0,05.

4. REZULTATAI

4.1 BENDRIEJI TYRIMO IMTIES POŽYMIAI

Į tyrimą buvo įtraukti 34669 pacientai, tarp jų – 12115 moterys ir 22554 vyrai. Bendrieji duomenys apie tyrimo populiaciją pavaizduoti 3-oje lentelėje. Visų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 67 metai (Q1=58, Q3=76, IQR=18, maksimali vertė – 104). Moterų amžiaus mediana buvo 73 metai (Q1=65, Q3=79, IQR=14), tuo tarpu vyrų amžiaus mediana buvo 64 metai (Q1=56, Q3=73, IQR=17) ($p < 0,001$). MTL cholesterolio mediana tyrimo imtyje buvo 3,4 mmol/l (Q1=2,6, Q3=4,1, IQR=1,5, maksimali vertė – 11,3). Moterų tarpe nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė MTL cholesterolio mediana – 3,5 mmol/l (Q1=2,7, Q3=4,3, IQR=1,6), lyginant su vyrais, kurių MTL cholesterolio mediana buvo 3,3 mmol/l (Q1=2,6, Q3=4,0, IQR=1,4), $p < 0,001$.

48,0% visų pacientų turėjo nustatytą PAH diagnozę, 11,8% CD diagnozę, o 9,3% visų pacientų turėjo tiek PAH, tiek CD diagnozes. Lyginant rezultatus tarp lyčių, moterys statistiškai reikšmingai dažniau turėjo PAH, CD diagnozes bei PAH ir CD diagnozių kombinaciją nei vyrai ($p < 0,05$).

3 Lentelė. Bendrieji tyrimo populiacijos požymiai

	Visa populiacija	Vyrai	Moterys	P reikšmė
Iš viso (N)	34669	22554 (65,1%)	12115 (34,9%)	<0,001 [†]
MTL \geq 4,9 mmol/l (N, %)	3434 (9,9%)	1805 (8,0%)	1629 (13,4%)	<0,001*
MTL \geq 5 mmol/l (N, %)	3016 (8,7%)	1564 (6,9%)	1452 (12,0%)	<0,001*
MTL \geq 6,5 mmol/l (N, %)	371 (1,1%)	157 (0,7%)	214 (1,8%)	<0,001*
MTL \geq 8,5 mmol/l (N, %)	36 (0,1%)	13 (0,1%)	23 (0,2%)	<0,001*
CD (N, %)	4081 (11,8%)	2244 (9,9%)	1837 (15,2%)	<0,001*
PAH (N, %)	16627 (48,0%)	10458 (46,4%)	6169 (50,9%)	<0,001*
CD ir PAH (N, %)	3229 (9,3%)	1743 (7,7%)	1486 (12,3%)	<0,001*
Amžiaus mediana (metai)	67	64	73	<0,001*
MTL mediana (mmol/l)	3,4	3,3	3,5	<0,001*

CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, KŠL – koronarinė širdies liga

[†] P reikšmė gauta lyginant lyčių pasiskirstymo proporciją tyrimo grupėje

* P reikšmė gauta lyginant rezultatus tarp lyčių

4.2 ATEROSKLEROZĖS RIZIKOS VEIKSNIŲ PAPLITIMAS KŠL SERGANČIŲ LIGONIŲ TARPE

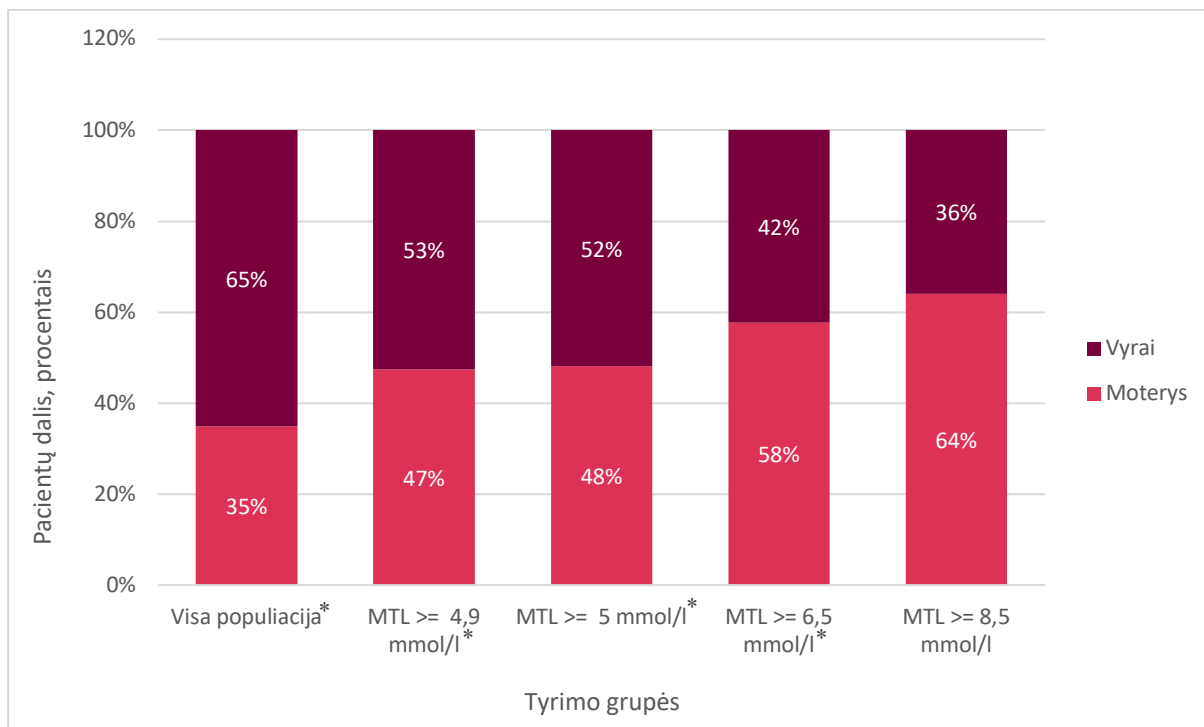
Į sunkios hipercholesterolemijos grupę (MTL \geq 4,9 mmol/l) pateko 3434 pacientai, t.y. 9,9% visų į tyrimą įtrauktų pacientų (8,0% (N=1805) į tyrimą įtrauktų vyrų ir 13,4% (N=1629) moterų). Moterys sudarė 47,4% SH grupės, vyrai – 52,6%. Amžiaus mediana šioje pacientų grupėje buvo 66 (Q1=57, Q3=74, IQR=17) metai, tai buvo statistiškai reikšmingai mažesnis amžius, lyginant su visais pacientais, kurie į šią grupę nepateko (pacientų, kuriems nebuvo

nustatyta SH, amžiaus mediana buvo 68 metai (Q1=59, Q3=76, IQR=17)). Tačiau tarp pacientų su SH statistiškai reikšmingai mažiau buvo paplitę CD bei CD ir PAH diagnozių kombinacija nei likusioje tyrimo populiacijoje (t.y. tarp visų tiriamųjų, kurie į grupę nepateko), tuo tarpu PAH paplitimo skirtumas tarp SH ir likusios tyrimo populiacijos statistiškai reikšmingas nebuvo ($p>0,05$).

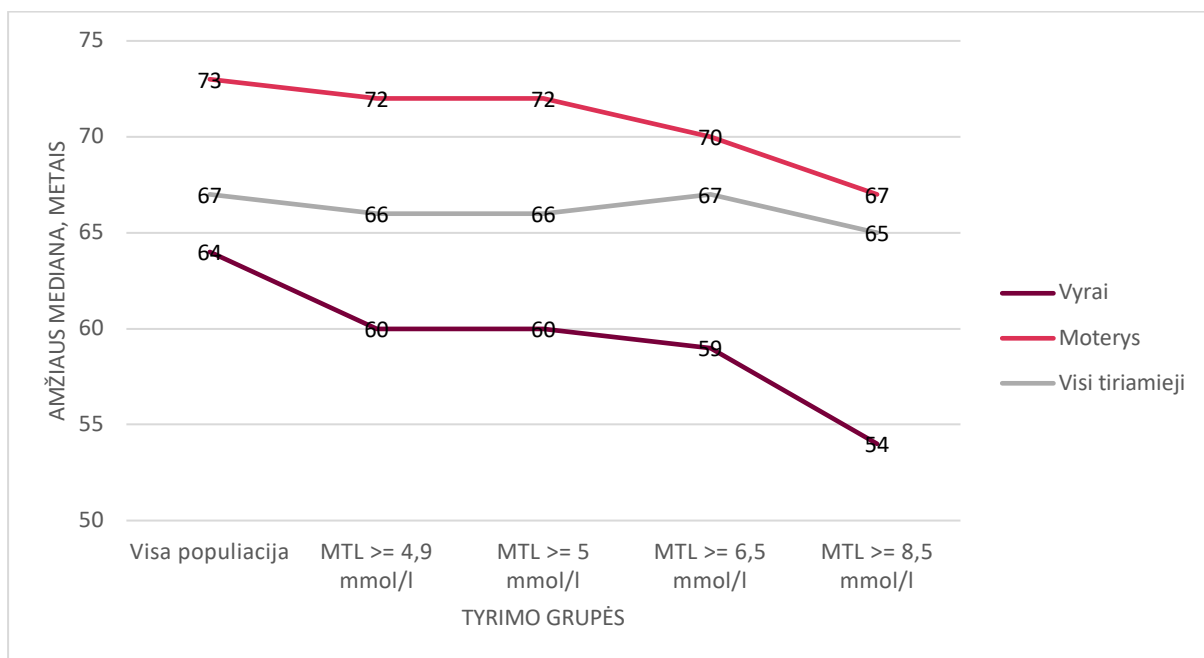
Į fenotipiškai neatmetamos ŠH grupę (MTL ≥ 5 mmol/l) grupę pateko 3016 pacientų (8,7% visos tyrimo imties). Amžiaus mediana šioje grupėje buvo 66 (Q1=57, Q3=74, IQR=17) metai ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo likusios tyrimo populiacijos (amžiaus mediana 68 (Q1=58, Q3=76, IQR=18) metai), $p<0,001$. 9,0% pacientų šioje grupėje turėjo diagnozuotą CD, tai buvo reikšmingai mažesnis CD paplitimas nei likusioje tyrimo populiacijoje (likusios tyrimo populiacijos CD paplitimas – 12,0%), $p<0,001$. Fenotipiškai neatmetamos ŠH grupę sudarė 51,9% vyrų ir 48,1% moterų, tai reikšmingai skyrėsi nuo likusios tyrimo populiacijos lyčių pasiskirstymo (vyrų 66,3%, moterų 33,7%, $p<0,001$). PAH ir CD diagnozių kombinacija šioje grupėje buvo reikšmingai mažiau paplitusi nei likusioje tyrimo populiacijoje (fenotipiškai neatmetamos ŠH grupėje – 7,2%, likusioje populiacijoje 9,5%, $p<0,001$). Šios grupės vyrai rečiau turėjo kardiovaskulinių rizikos veiksnių – CD, PAH bei abiejų šių veiksnių kombinaciją, taip pat šios grupės moterys reikšmingai rečiau sirgo CD, bei PAH ir CD, tačiau skirtumų tarp šios grupės moterų sirgimo tik PAH bei likusios tyrimo populiacijos moterų sirgimo tik PAH stebėta nebuvo ($p>0,05$).

Į fenotipiškai tikėtinos ŠH grupę (MTL $\geq 6,5$ mmol/l) buvo įtraukti 371 asmenys, t.y. 1,1% visos tyrimo imties. Amžiaus mediana šioje tiriamųjų grupėje buvo 67 metai (Q1=58, Q3=75, IQR=17), statistiškai reikšmingai nuo likusios tyrimo populiacijos nesiskyrė. 57,7% šios grupės pacientų sudarė moterys, tuo tarpu tarp pacientų, kurių MTL $<6,5$ mmol/l moterys sudarė tik 34,7%, tai – statistiškai reikšmingas skirtumas, $p<0,005$. Skirtumų tarp rizikos veiksnių paplitimo moterims lyginant fenotipiškai tikėtinos ŠH grupę ir likusią tyrimo populiaciją stebėta nebuvo, $p>0,005$. Tikėtinos ŠH grupės vyrai statistiškai reikšmingai mažiau sirgo CD nei likusios tyrimo populiacijos vyrai (5,1% lyginant su 10%), tai buvo statistiškai reikšmingas skirtumas.

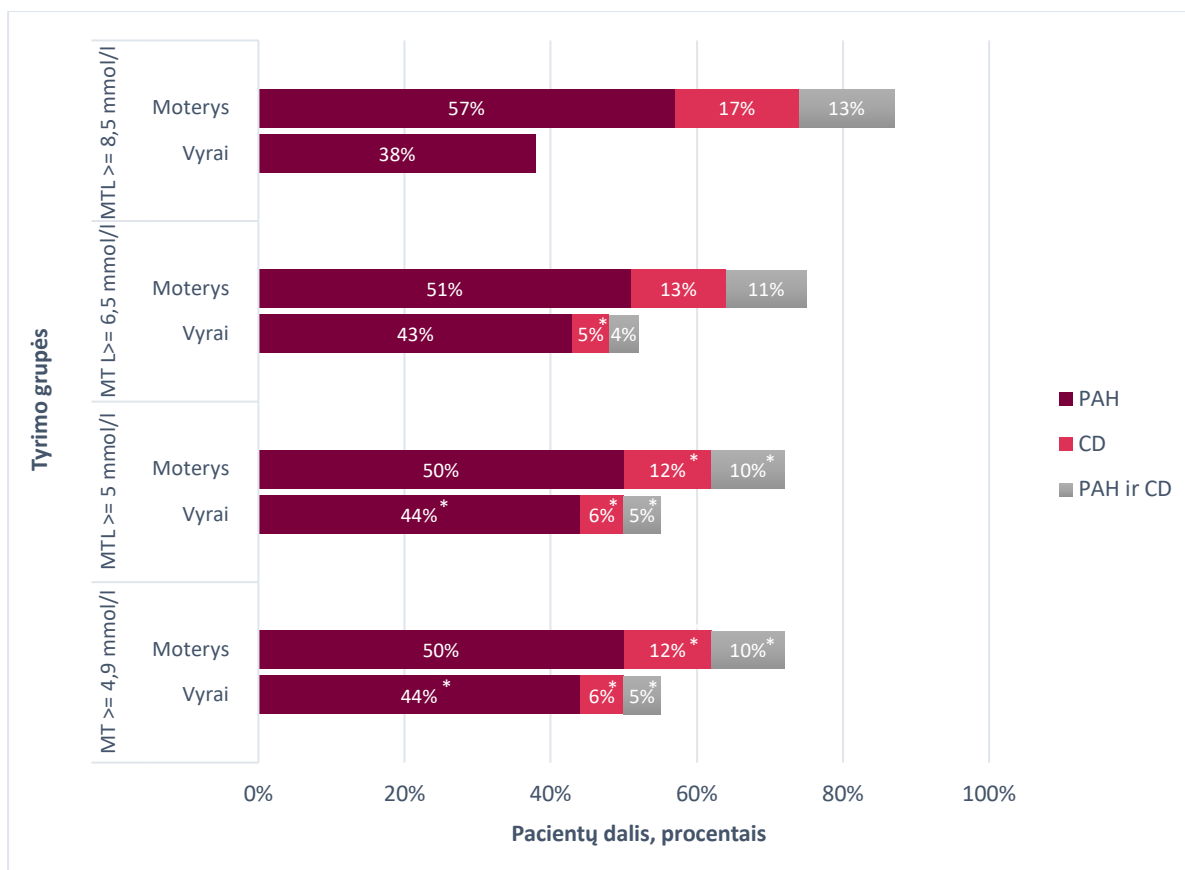
Į fenotipiškai neabejotinos ŠH grupę (MTL $\geq 8,5$ mmol/l) buvo įtraukti 36 pacientai, t.y. 0,1% visos tyrimo imties; jų amžiaus vidurkis buvo 64 ($\pm 12,3$) metai, tačiau jis reikšmingai nuo likusios tyrimo populiacijos nesiskyrė. Šioje grupėje taip pat buvo reikšmingai daugiau moterų (63,9%), nei likusioje tyrimo populiacijoje (34,9%), $p<0,001$. Vertinant PAH, CD bei abiejų diagnozių kombinacijos paplitimą – reikšmingų skirtumų tarp šios grupės pacientų bei likusios tyrimo populiacijos nustatyta nebuvo, $p>0,005$, taip pat ir lyginant pagal lytis.



1 paveikslas. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį visoje tyrimo imtyje bei tyrimo grupėse MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, mmol/l – milimoliai litre
 * P<0,05, lyginant lyčių pasiskirstymo proporciją tyrimo grupėje



2 Paveikslas. Pacientų amžiaus medianos kitimas tyrimo grupėse MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, mmol/l – milimoliai litre



3 paveikslas. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas tyrimo grupėse
 MTL – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, mmol/l milimoliai litre, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas

* $P < 0,05$ lyginant rizikos veiksnio paplitimą konkrečiai lyčiai tyrimo grupėje su likusia tyrimo populiacija (visais tos pačios lyties pacientais, kurie į tyrimo grupę nepateko)

5. APTARIMAS

Nepaisant tobulėjančių prevencinių priemonių ir gerėjančių priežiūros sąlygų, bei mažėjančio mirtingumo nuo KŠL, tai vis dar išlieka dažniausia mirties priežastimi Lietuvoje ir pasaulyje. O progresuojant populiacijos senėjimui, didėjant kitų rizikos veiksnių paplitimui – tikėtina, kad sergančiųjų skaičius dar didės. KŠL yra liga, kurios galima išvengti, tačiau tam būtina identifikuoti, suprasti ir tinkamai valdyti pacientų rizikos veiksnius. Aterosklerozės išsivystymą ir progresavimo greitį kiekvienam pacientui individualiai skatina įvairios priežastys: viršsvoris, nikotino vartojimas, patiriamas stresas, PAH, CD, vyresnis amžius, genetinės ypatybės, netgi aplinkos veiksniai – pavyzdžiui, oro tarša. Ypatingai svarbu rizikos veiksnius identifikuoti ir suvaldyti pacientams, kurie jau yra patyrę ŪKS, kadangi jie yra priskiriami labai didelės kardiovaskulinės rizikos grupei. Vis dėlto, vienas labiausiai paplitusių

modifikuojamų rizikos veiksnių yra dislipidemija. Dislipidemijų spektras yra platus, o dažniausiai nustatomos dislipidemijos yra DTL cholesterolio sumažėjimas, hipertrigliceridemija ir hipercholesterolemija (34). Pasaulyje dislipidemijų paplitimas įvairiuose regionuose yra varijuojantis, o didesnis paplitimas yra stebimas vietose, kuriose didėja urbanizacija ir populiarėja vakarietiška dieta (34). Lietuvoje dislipidemijos paplitimas yra ypač didelis – bendro plazmos cholesterolio padidėjimą >5 mmol/l turi dauguma pacientų, o bet kokio tipo dislipidemiją turi $\sim 90\%$ vidutinio amžiaus asmenų (14,15,35). Taip pat tiek vyrams, tiek moterims, dislipidemijos paplitimas didėja su amžiumi, todėl didesnis paplitimas fiksuojamas senėjančiose populiacijose. Pacientams su nustatyta dislipidemija gydymas turi būti pradėtas kuo greičiau, atsižvelgiant į šiuo metu vyraujančią kumuliacinio efekto ir viso gyvenimo rizikos teoriją. Ši teorija nurodo, kad kuo ilgiau pacientas negydomas, tuo didesnė jam gresia rizika dėl ilgėjančio aterosogeniško lipoproteinų veikimo laiko organizme. Europos kardiologų draugijos gairėse rekomenduojama tikslinė MTL cholesterolio reikšmė pacientams, esantiems labai didelėje kardiovaskulinėje rizikoje, yra 50% mažiau bazinės vertės bei $<1,4$ mmol/l (18). Vis dėlto, šio tyrimo metu nustatyta, kad reikšmingai daliai pacientų MTL cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi, MTL cholesterolio mediana visoje tyrimo populiacijoje buvo $3,4$ mmol/l, o moterų tarpe siekė netgi $3,5$ mmol/l. Tai išryškina išliekančią neoptimalią pirminę kardiovaskulinę prevenciją. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus ir šiuo metu galiojančias gaires, visiems pacientams, kuriems yra nustatyta KŠL, turi būti atliekama ir įvertinama lipidograma, siekiant nustatyti galimą dislipidemiją bei jos sunkumo laipsnį.

SH yra ypač svarbi diagnozuoti būklė, kadangi pacientai su SH turi didelę kardiovaskulinę riziką, net ir nevertinant gretutinių rizikos veiksnių. Lietuvoje SH paplitimas iki šiol nebuvo ištirtas. SH yra sąlyginai nauja sąvoka, jos paplitimas visame pasaulyje nėra išsamiai ištirtas, tačiau daugėjant duomenų apie SH žalą, didėja ir epidemiologinių studijų poreikis. Dėl didesnio ligotumo, SH, kurią sukelia tiek pirminės, tiek antrinės priežastys tikėtina yra labiau paplitusios vyresnių pacientų populiacijose. Tyrimas, vertinęs SH paplitimą vyresnių pacientų populiacijoje nustatė, kad jis yra $\sim 7\%$. Kituose, multicentrinuose tyrimuose paplitimas buvo nuo 4% iki 13% (21,22,24,36). Deja, duomenų apie SH paplitimą KŠL sergančių pacientų populiacijoje yra dar mažiau. Šio tyrimo metu, iš 34669 pacientų su diagnozuota KŠL $9,9\%$ ($N=3434$) pacientų buvo nustatyta SH, apibrėžta kaip MTL cholesterolio padidėjimas $\geq 4,9$ mmol/l. Toks paplitimas suderinamas su kituose tyrimuose nustatytu SH paplitimu, ypač atsižvelgiant į tai, kad didesnė tiriamųjų dalis buvo vyresnio amžiaus, taip pat turėjo daugiau rizikos veiksnių (įskaitant ir KŠL diagnozę).

Vis dėlto, SH tėra simptomas, o ne galutinė diagnozė, todėl siekiant optimalios pacientų priežiūros yra būtina skirti efektyvų, jei įmanoma, etiologiškai veikiančią gydymą. Šio tyrimo metu nustatyta visų pacientų amžiaus mediana buvo 67 metai. Tai rodo, jog dauguma pacientų buvo vyresnio amžiaus, o šiai populiacijai yra ypač svarbus tinkamo ir neperteklinio gydymo skyrimas, kadangi su amžiumi didėja polifarmacijos ir pašalinių vaistų poveikių rizika. Todėl atsižvelgiant į pakankamai platų antrinės SH paplitimą, pacientams prieš skiriant lipidus mažinančią gydymą bei tolimesnį ištyrimą dėl genetinių metabolinių ligų yra svarbu atmesti antrinės SH priežastis, t.y. cholestazę, hipotirozę, nefrozinį sindromą ar medikamentų sukeltą dislipidemiją. Atmesti šias priežastis gali padėti išsami anamnezė, klinikinis ištyrimas ir biocheminis kraujo tyrimas. Tačiau, atmetus antrinės SH priežastis, reikėtų pacientą ištirti dėl pirminių, t.y. genetinių hipercholesterolemijos priežasčių. Dauguma paveldimų lipidų apykaitos sutrikimų, galinčių sukelti SH yra retos ligos. ŠH yra dažniausia pirminės SH priežastis, nors tikrasis ŠH paplitimas daugelyje pasaulio valstybių, įskaitant ir Lietuvą išlieka nežinomas. Deja, idealaus būdo, kaip identifikuoti visus pacientus su ŠH dar nėra rasta. Tačiau, atsižvelgiant į ŠH hipodiagnostiką ir jos pasekoje susidariusį universalų nepakankamą ligos gydymą, šiuo metu vis dažniau yra diskutuojama apie ŠH aptikimo „auksinius standartus“. Kai kurios pasaulio valstybės yra įsteigusios visuotines patikras dėl ŠH. Pavyzdžiui, daugiausia individų yra identifikuota Nyderlanduose, o tokį rezultatą pavyko pasiekti dėl nacionalinės patikros dėl ŠH programos. Tuo tarpu Slovėnija šiuo metu yra vienintelė valstybė įvedusi visuotinę vaikų patikros dėl ŠH programą ir taip pat skelbia apie didėjančias ŠH diagnostikos apimtis. Lietuvoje ŠH aptikimas išlieka daugiausia oportunistinio pobūdžio (su pakopine šeimos narių atranka). Oportunistinio aptikimo modelis yra priklausomas nuo pirminio atvejo aptikimo, tad yra svarbu atrinkti populiacijas, kuriose gali būti didesnis ŠH pacientų skaičius. Todėl žinant ypač didelį ŠH paplitimą SH populiacijoje, prasminga pacientų su ŠH ieškoti pacientų su diagnozuota SH tarpe. SH turi aiškius diagnostinius kriterijus, o lipidograma yra pigus ir plačiai prieinamas tyrimas, todėl jį atlikti kaip pirminį atrankinį tyrimą galimai yra labiausiai ekonomiška. Taip pat ypač svarbu identifikuoti ŠH sergančius pacientus SH populiacijoje, nes jiems, skirtingai nuo likusios SH populiacijos, tikėtinai reikia skirti agresyvesnį gydymą dėl ilgalaikio padidėjusio MTL cholesterolio poveikio, nepriklausomai nuo kitų modifikuojamų rizikos veiksnių buvimo ar nebuvimo.

Atsižvelgiant į ŠH patofiziologiją, nesant universalios patikros programos, prasminga pacientų ieškoti KŠL populiacijoje, kadangi vienas iš ŠH požymių – polinkis į kardiovaskulines ligas (ypač KŠL, bet būdingos ir kitos aterosklerozės sukeltos ligos, pavyzdžiui, PAL ar išeminiai insultai). Jei ŠH yra negydoma, ilgalaikis MTL cholesterolio padidėjimas gali sukelti

ir priešlaikinį kardiovaskulinį įvykį (pasireiškusi vyrams anksčiau nei 50 metų amžiuje, moterims anksčiau nei 60 metų amžiuje). Be to, ŠH paplitimas daug didesnis KŠL populiacijoje nei bendroje populiacijoje (29,37). Šio tyrimo metu, didėjant MTL cholesterolio grupei, amžiaus mediana grupėje mažėjo, taigi buvo stebima tendencija parodanti nuolatinės dislipidemijos įtaką KŠL išsivystymo laikui. Kita vertus, kardiovaskulinė rizika pacientams su ŠH nėra vienalytė. Ji priklauso nuo daugelio veiksnių, įskaitant gyvenimo būdo veiksnius, mutacijos pobūdį ir kita. Tačiau, pacientai su ŠH skiriasi nuo likusios KŠL populiacijos, nes turi kitokį rizikos veiksnių profilį nei kiti pacientai, pavyzdžiui, jiems būdinga teigiama šeiminė anamnezė (37). Be to, pacientams su ŠH ne tik retai skiriamas adekvatus medikamentinis lipidų kiekį mažinantis gydymas, bet ir nėra pakankamai optimizuoti gydymo standartai. Pavyzdžiui, nors yra įrodyta, kad hipocholesteroleminė dieta nėra pakankama MTL cholesterolio sumažinimui iki tikslinių verčių ŠH pacientams, mitybos įtaka ŠH tebelieka kontraversiška tema ir reikalauja daugiau tyrimų. Svarbu tinkamai atrinkti ŠH pacientus, kuriems yra ypač didelė kardiovaskulinė rizika, tačiau šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojami kardiovaskulinės rizikos vertinimo įrankiai (pavyzdžiui, Framingemo skalė), nebuvo sukurti ŠH pacientams, todėl gaunami rezultatai gali neatitikti realios paciento rizikos (38). Visa tai rodo, jog ŠH sergantys pacientai yra ypatinga KŠL subpopuliacija, reikalaujanti atsakingo įvertinimo ir tolimesnių tyrimų.

Kaip minėta anksčiau, pastaraisiais metais buvo įrodyta, jog tiek tiek heterozigotinė, tiek homozigotinė ŠH nėra tokios retos, kaip tikėta, tad atsiranda vis didesnis epidemiologijos įvertinimo įvairiuose regionuose ir populiacijose poreikis. Didžioji dalis ŠH sergančių pacientų išlieka nediagnozuoti visame pasaulyje, nors yra labai didelės kardiovaskulinės rizikos. Šio tyrimo metu dėl duomenų ribotumo buvo galima įvertinti neabejotinos ŠH tikimybę remiantis MTL cholesterolio padidėjimu $\geq 8,5$ mmol/l – nuo šios ribos pagal DLCN kriterijus diagnozuojama neabejotina ŠH. Remiantis šiuo apibrėžimu, į fenotipiškai neabejotinos ŠH grupę pateko tik 36 pacientai, t.y. 0,1% visos tirtos populiacijos, tačiau, kaip ir minėta anksčiau, nebuvo galimybės įvertinti kitus DLCN kriterijuose apibrėžiamus veiksnius, tokius kaip šeiminės aukšto MTL cholesterolio bei ankstyvos KŠL anamnezės, kitų kardiovaskulinių ligų (PAL, išeminio insulto), klinikinio ištyrimo duomenų, todėl galima numanyti, kad tikrasis paplitimas būtų didesnis nei nustatyta šiuo metu. DLCN kriterijai yra naudingas įrankis siekiant diagnozuoti ŠH fenotipą, kadangi jie yra pakankamai jautrūs, nors specifiškumas išlieka mažesnis. Tačiau pastaruoju metu mažėjant duomenų prieinamumui ir pacientams patiems prasčiau žinant savo bei šeiminę anamnezę (dėl ankstyvo prevencinio gydymo iniciavimo), DLCN kriterijų praktiškumas yra mažėjantis, o gauti rezultatai gali nuvertinti realią situaciją.

Taip pat įrodyta, kad net ir neskyrus gydymo tik maža dalis ŠH heterozigotų turi nustatytą sunkią ŠH, t.y. jų MTL cholesterolio vertė yra $\geq 8,5$ mmol/l, kas taip pat galėjo nulėmti mažesni šiame tyrime nustatytą paplitimą nei galėtų būti iš tiesų (23). Tuo tarpu fenotipiškai neatmetamos bei tikėtinos ŠH, apibrėžiant vien padidėjusiu MTL cholesteroliu paplitimas šiame tyrime buvo didesnis: MTL koncentraciją kraujo plazmoje ≥ 5 mmol/l turėjo 8,7% pacientų, o MTL padidėjimas $\geq 6,5$ mmol/l buvo nustatytas 1,1% pacientų. Vis dėlto, anksčiau atliktas tyrimas Lietuvoje nustatė, kad MTL padidėjimą ≥ 6 mmol/l turėjo 3,2% pirminėje nacionalinėje prevencinėje programoje (LitHir) dalyvavusių pacientų. Tuo tarpu metaanalizė, kurioje buvo nagrinėta ŠH paplitimas Lenkijos populiacijoje nustatė, kad MTL padidėjimą $\geq 6,5$ mmol/l turėjo 4,34% pacientų, o MTL ≥ 5 mmol/l buvo nustatytas 5,79% pacientų (39). Todėl, šiame tyrime nustatytas tikėtinos ŠH fenotipo paplitimas yra mažesnis nei buvo galima tikėtis, ypač atsižvelgiant, kad šio tyrimo populiacijos esminis bruožas yra jau diagnozuota KŠL (35).

Šio tyrimo metu buvo nagrinėjami trys pagrindiniai rizikos veiksniai: hipercholesterolemija (MTL cholesterolio padidėjimas), hipertenzinė liga, bei CD. Svarbu atkreipti dėmesį, kad ne vien MTL cholesterolio, bet ir kitų rodiklių padidėjimas yra pavojinga dislipidemija – ypač trigliceridų, Lp(a). Nepaisant to, MTL cholesterolio padidėjimas nenuginčijamai yra vienas pagrindinių aterosklerozės rizikos veiksnių ir netgi vienas iš aterosklerozės trigerių. MTL cholesterolio padidėjimas sukelia kraujagyslės sienelės pralaidumo padidėjimą. Dalis MTL molekulių migruoja į subendotelinį tarpą, kur jie yra veikiami imuninių ląstelių bei oksiduojami (40). Galiausiai suformuojamos putotosios ląstelės, kurios ir sudaro aterosklerotinės plokštelės pagrindą. Šie procesai nulėmia lėtinę uždegiminę būklę ir skatina oksidacinio streso atsiradimą, kas galiausiai ir nulėmia aterosklerozės atsiradimą. To pasekoje, MTL sumažinimas turi teigiamą prognostinę vertę aterosklerotinės ligos vystymuisi. Dislipidemijos atsiradimui didesnę riziką turi pacientai sergantys nutukimu ir/arba II tipo CD, taip pat rūkantys ir/ar nesubalansuotą dietą turintys pacientai. PAH yra vienas dažniausių aterosklerozės rizikos veiksnių, kurio sąsaja su KŠL buvo įrodyta Framingemo studijoje. Šio tyrimo metu nustatytas PAH paplitimas KŠL populiacijoje buvo didelis – PAH diagnozę stacionarizavimo metu turėjo 48% pacientų. Panašus PAH paplitimas KŠL sergančių pacientų populiacijoje nustatytas ir NRMI (angl. *National Registry of Myocardial Infarction*) tyrime, kur PAH kaip rizikos veiksnį turėjo 52,3% pirmą MI patyrusių ir į tyrimą įtrauktų pacientų (41). Ilgalais arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimas lemia didėjančią arterijų standumą, tuo tarpu kraujagyslės sienos pakitimai atsiradę dėl PAH, manoma, ilgainiui nulėmia pro-aterosklerotinę, uždegiminę kraujagyslės būklę (42). PAH smarkiai

didina kardiovaskulinę riziką, o AKS sumažinimas yra efektyvus būdas šią riziką mažinti (43). PAH smarkiai didina ir kitų ligų, pavyzdžiui, lėtinės inkstų ligos bei galvos smegenų infarkto riziką.

Kita būklė, vertinama kaip kardiovaskulinės rizikos veiksnys yra CD. CD ir aterosklerozė sąveikauja keliais skirtingais būdais, jų sąsajos išlieka tyrinėjamos, kadangi vien hiperglikemija nėra atsakinga už padidėjusią kardiovaskulinę riziką CD sergantiems pacientams (44). Pacientams, sergantiems CD, aterosklerozė vystosi greičiau, sergant pirmo tipo CD – netgi nuo vaikystės. Yra keletas teorijų, kurios paaiškina šį reiškinį – pavyzdžiui, pacientai su CD turi daugiau mažų tankių MTL molekulių, kurios yra aterogeniškesnės. Taip pat, nuolatinė hiperglikemija sukelia kraujagyslių sienelės lėtinį uždegimą bei skatina oksidacinį stresą, be to, šiems pacientams yra stebimas prokoaguliacinis polinkis. Tyrimai taip pat rodo, jog pacientai, sergantys CD ir SH turi didesnę riziką kardiovaskuliniam įvykiui nei pacientai, kurie turi tik SH (45). Šiame tyrime, KŠL populiacijoje nustatytas didelis CD paplitimas – beveik 12%, tačiau jis yra suderinamas su bendrapopuliaciniu pasauliniu CD paplitimu, ypač atsižvelgiant į jo paplitimo augimą pastaraisiais metais (46,47). Vis dėlto, kaip minėta anksčiau, šių rizikos veiksnių sukeliama žala pacientams yra skirtinga, o jų sąveikos gali būti įvairios ir jų kombinacijos rizika nėra tiksliai apibrėžta. Tačiau, pacientų, turinčių daugiau nei vieną rizikos veiksnių gydymas yra sudėtingesnis, keliantis daugiau pašalinių poveikių bei kainuoja brangiau, ypač vyresnių pacientų subpopuliacijose. Bent keletas tyrimų rodo, jog pacientų, turinčių keletą rizikos veiksnių, galimybė pasiekti visų jų kontrolę tuo pačiu metu yra gana maža (48).

Šio tyrimo rezultatai rodo, jog pacientai su SH turėjo mažiau rizikos veiksnių nei likusi populiacija, tačiau pacientai su fenotipiškai tikėtina ar neabejotina ŠH rizikos veiksnių paplitimo atžvilgiu nuo likusios populiacijos nesiskyrė. Tačiau, kituose tyrimuose buvo gauti prieštaraujantys rezultatai – ŠH pacientai turėjo didesnę rizikos veiksnių paplitimą – pavyzdžiui, vieno tyrimo metu buvo nustatyta, kad pacientai su potencialia ŠH turėjo dvigubai didesnę hipertenzijos paplitimą, o rūkymas buvo net 80% labiau paplitęs lyginant su normolipidemine kontroline grupe (23,39). Vis dėlto, yra įrodyta, kad pacientai sergantys ŠH dažnai turi geresnę rizikos veiksnių valdymą bei gydymo režimo laikymąsi lyginant su kitais dislipidemijomis sergančiais asmenimis. Galimai dėl to pastaraisiais metais atliktuose tyrimuose stebima tendencija, nurodanti mažėjantį ŠH populiacijos mirštamumą nuo kardiovaskulinių ligų (49).

Taip pat, šiame tyrime visų rizikos veiksnių atžvilgiu išsiskyrė moterų subpopuliacija. Šio tyrimo metu moterys turėjo statistiškai reikšmingai didesnę MTL cholesterolio medianą lyginant su vyrais, tačiau tai gali būti susiję su vyresniu moterų stacionarizavimo amžiumi.

Manoma, kad moterys serga KŠL vyresniame amžiuje, tačiau tyrimai rodo, kad dažnai moterys yra diskriminuojamos KŠL ligos atveju, joms nesuteikiama reikiama pagalba, taip pat per vėlai ar iš viso nediagnozuojamas koronarinis sindromas (50). Taip pat, nors visoje tyrimo populiacijoje moterys sudarė mažesnę dalį pacientų, fenotipiškai tikėtinos ir fenotipiškai neabejotinos ŠH grupėse moterys sudarė daugumą. Tai būtų galima dalinai paaiškinti vyresniu šiame tyrime dalyvavusių moterų pacienčių amžiaus vidurkiu, pagal kurį dauguma moterų buvo menopauzinio ar pomenopauzinio amžiaus (amžiaus mediana – 73 metai), t.y. turėjo didesnę riziką lipidų padidėjimui. Nustatyta keletas mechanizmų, paaiškinančių didesnę dislipidemijų paplitimą vyresniame amžiuje, tačiau vyresnių moterų tarpe didesnis hiperlipidemijų dažnis yra sietinas su hormonų pokyčiais menopauzės metu moters organizme (51). Kita vertus, neseniai atliktas tyrimas Lenkijoje taip pat nustatė didesnę ŠH dažnį tarp moterų nei tarp vyrų, nors manoma, kad ŠH paplitimas tarp lyčių yra vienodas (39). Šiuo metu vis dažniau diskutuojama apie ŠH skirtumus tarp lyčių – pavyzdžiui, moterims ir vyrams su ŠH pirmasis kardiovaskulinis įvykis pasireiškia panašiu metu, tačiau tai skiriasi nuo bendros populiacijos, kur pirmasis kardiovaskulinis įvykis moterims vidutiniškai įvyksta apie 10 metų vėliau (52). Nėgana to, ŠH moterims diagnozuojama vėliau ir jos rečiau gauna adekvatus intensyvumo gydymą nei vyrai. Mūsų tyrimo duomenimis, moterys turėjo statistiškai reikšmingai daugiau rizikos veiksnių nei vyrai, tarp moterų buvo labiau paplitusios PAH bei CD diagnozės ir jų kombinacija. Vis dėlto, išliekant SH ir ŠH hipodiagnostikai tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje, reikalingi tolimesni tyrimai siekiant patvirtinti paplitimo tarp lyčių skirtumus.

6. TYRIMO APRIBOJIMAI

Nepaisant šio tyrimo metu nustatytų naujų įžvalgų apie SH paplitimą KŠL populiacijoje, šis tyrimas turėjo ir tam tikrų apribojimų. Pirmiausia, visi duomenys buvo gauti tik iš vieno gydymo centro ir, nors tai užtikrino, kad gauti laboratoriniai duomenys buvo tinkami tarpusavio palyginimui, vis dėlto jie pilnai neatspindi situacijos visoje šalyje, ypač mažiau urbanizuotose vietose. Taip pat dėl retrospektyvinio-pjūvinio studijos modelio, šiame tyrime buvo galima vertinti tik sąsajas tarp reiškinų, o ne jų priežastingumą. Papildomai, dėl riboto duomenų prieinamumo, nebuvo galima įvertinti galimų antrinių hipercholesterolemijos priežasčių – inkstų, kepenų, skydliaukės funkcijos sutrikimų. Taip pat nebuvo galima įvertinti ir pacientų vartojamų medikamentų, kurie galėjo tiek didinti, tiek mažinti MTL koncentraciją pacientų kraujyje (ypač lipidų kiekį mažinanti terapija). Dėl riboto kiekvieno paciento

individualių duomenų prieinamumo į tyrimą nebuvo įtraukti stabilios krūtinės anginos diagnozę turintys pacientai. Toks sprendimas buvo priimtas todėl, kad tyrimo metu dėl labai didelės imties nebuvo įmanoma analizuoti kiekvieno paciento ligos istorijos atskirai, buvo sudarytas ir statistiškai apdorotas duomenų rinkinys pagal TLK klasifikaciją. Todėl darant prielaidą, kad Lietuvoje vyrauja stabilios krūtinės anginos (pagal TLK – I20.8 – kitos krūtinės anginos formos) hiperdiagnostika, net nesant objektyvių aterosklerotinės širdies ligos požymių, šią diagnozę turintys asmenys į tyrimą buvo neįtraukti.

Taip pat dalis į tyrimą patekusių pacientų galėjo būti diagnozuoti kaip ne pirmo tipo MI (ne aterosklerotinės kilmės kraujagyslės pažeidimas), bet šiems pacientams taip pat priskirtas TLK kodas I21.0 – I21.9. Atsižvelgiant į tai, sudarant duomenų rinkinį šių pacientų nebuvo įmanoma atskirti, taip pat tikėtina, kad statistikai šie atvejai nedarytų įtakos arba įtaka būtų nereikšminga.

7. IŠVADOS

1. Sunkios hipercholesterolemijos paplitimas koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe yra didelis, siekia net 9,9% (1:10). Tyrimo metu nustatytas didesnis sunkios hipercholesterolemijos paplitimas tarp moterų (13,4%, N=1629), nei tarp vyrų (8,0%, N=1805).
2. Fenotipiškai tikėtinos šeiminės hipercholesterolemijos paplitimas koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe buvo 1,1% (1:91), o fenotipiškai neabejotina šeiminė hipercholesterolemija buvo nustatyta 0,1% (1:1000) koronarine širdies liga sergančių pacientų.
3. Pirminės arterinės hipertenzijos paplitimas koronarine širdies liga sergančių pacientų tarpe buvo 48%, cukrinio diabeto 11,8%, o abiejų diagnozių kombinacija buvo nustatyta 9,3% tiriamųjų. Šiame tyrime buvo stebimas reikšmingai didesnis rizikos veiksnių paplitimas moterų tarpe.

8. PASIŪLYMAI

Rekomenduojama visiems pacientams hospitalizuotiems dėl KŠL atlikti lipidogramą, įvertinti dėl MTL cholesterolio koncentracijos kraujyje padidėjimo. Nustačius SH, o ypač ŠH pacientams reikia skirti agresyvų lipidų kiekį mažinantį gydymą, skirti išsamų ištyrimą ir informuoti šeimos narius dėl šeiminės dislipidemijos galimybės. Taip pat tikslinga šviesti pacientus ir motyvuoti juos siekti tikslinių MTL verčių. Rekomenduojama šviesti ir medicinos

darbuotojus bei plačiąją visuomenę dėl SH ir su ja susijusios kardiovaskulinės rizikos, gydymo būdų, taip pat apie antrines dislipidemijų priežastis, o galiausiai apie ŠH ypatumus, diagnostiką, gydymą bei patikros rekomendacijas – ypač liečiančias pakopinę šeimų atranką.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2022. Vilnius; 2023.
2. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: A narrative review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169–77.
3. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1–8.
4. Lima Dos Santos CC, Matharoo AS, Pinzón Cueva E, Amin U, Perez Ramos AA, Mann NK, et al. The Influence of Sex, Age, and Race on Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(10).
5. Tušek-Bunc K, Petek D. Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: Their impact on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):1–12.
6. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–826.
7. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):1–18.
8. Rudolf J, Lewandrowski KB. Cholesterol, lipoproteins, high-sensitivity c-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):113–27.
9. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(4):394–406.
10. Soriano-Maldonado C, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Alfonso-Sanchez JL, Pallarés-Carratalá V, et al. Gender differences in the diagnosis of dyslipidemia: Escarval-genero. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23).
11. Earl S. Ford, M.D., M.P.H., Umed A. Ajani, M.B., B.S., M.P.H., Janet B. Croft, Ph.D.,

- Julia A. Critchley, D.Phil., M.Sc., Darwin R. Labarthe, M.D., M.P.H., Ph.D., Thomas E. Kottke, M.D., Wayne H. Giles, M.D., M.S., and Simon Capewell MD. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;62(10):664–5.
12. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Heal Med.* 2021;3(1):15–23.
 13. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022;43(4):611–53.
 14. Grabauskas V, Klumbiene J, Petkevičiene J, Petrauskiene A, Tamošiunas A, Kriauciuniene V, et al. Risk factors for noncommunicable diseases in Lithuanian rural population: CINDI survey 2007. *Medicina (B Aires).* 2008;44(8):633–9.
 15. Lu W, Pikhart H, Tamosiunas A, Kubinova R, Capkova N, Malyutina S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, and associated risk factors in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania: a cross-sectional study. *BMC Public Health [Internet].* 2022;22(1):1–13. Pasiokiama internetu: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13260-3>
 16. Borghi C, Bragagni A. ‘Use of lipid-lowering therapy: the guidelines, the drugs or the patient?’ *Eur Hear Journal, Suppl [Internet].* 2022;24(Si):I29–33. Pasiokiama internetu: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac069>
 17. Song Y, Liu J, Zhao K, Gao L, Zhao J. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab [Internet].* 2021;33(10):1911–25. Pasiokiama internetu: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.001>
 18. Francois Mach (Chairperson) (Switzerland), Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Alberico L. Catapano (Chairperson) (Italy), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Manuela Casula (Italy), Lina Badimon (Spain), M. John Chapman (France), Guy OW (Sweden). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;
 19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, *Circulation.* 2019. 1082–1143 p.
 20. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol .* 2012;110(6):823–5. Pasiokiama internetu:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.062>
21. Saadatagah S, Alhalabi L, Farwati M, Zordok M, Bhat A, Smith CY, et al. The burden of severe hypercholesterolemia and familial hypercholesterolemia in a population-based setting in the US. *Am J Prev Cardiol.* 2022;12(August):100393. Pasiokiama internetu: <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100393>
 22. Eid WE, Sapp EH, McCreless T, Nolan JR, Flerlage E. Prevalence and Characteristics of Patients With Primary Severe Hypercholesterolemia in a Multidisciplinary Healthcare System. *Am J Cardiol.* 2020;132(859):59–65.
 23. Akioyamen LE, Chu A, Genest J, Lee DS, Abdel-Qadir H, Jackevicius CA, et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia and Severe Hypercholesterolemia in Older Adults in Ontario, Canada. *CJC Open.* 2022;4(9):739–47. Pasiokiama internetu: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.05.003>
 24. Perak AM, Ning H, De Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation.* 2016;134(1):9–19.
 25. Julius U. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(A): Current perspectives and patient selection. *Med Devices Evid Res.* 2016;9:349–60.
 26. Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):880–6. Pasiokiama internetu: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30156-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30156-1)
 27. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Averna M, Bertolini S, Calandra S, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl.* 2017;29:17–24.
 28. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: Application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med.* 2018;20(6):591–8.
 29. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 26;75(20):2553–66.
 30. Trinder M, Li X, DeCastro ML, Cermakova L, Sadananda S, Jackson LM, et al. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic


- Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):512–22.
31. Villa G, Wong B, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(4):274–80.
 32. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Circ Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 17];114(2):307–10. Pasiokiama internetu: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>
 33. Pang J, Hu M, Lin J, Miida T, Nawawi HM, Park JE, et al. An enquiry based on a standardised questionnaire into knowledge, awareness and preferences concerning the care of familial hypercholesterolaemia among primary care physicians in the Asia-Pacific region: The “ten Countries Study.” *BMJ Open*. 2017;7(10):1–9.
 34. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(10):689–700. Pasiokiama internetu: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>
 35. Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Cerkauskiene R, Staigyte J, Saulyte A, et al. Lipid profile evaluation and severe hypercholesterolaemia screening in the middle-aged population according to nationwide primary prevention programme in Lithuania. *Atherosclerosis*. 2018;277:267–72. Pasiokiama internetu: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.008>
 36. Safarova MS, Liu H, Kullo IJ. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SEARCH study. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1230–9. Pasiokiama internetu: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.08.001>
 37. Gencer B, Nanchen D. Identifying familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):375–81.
 38. Kataoka Y, Funabashi S, Doi T, Harada-Shiba M. How Can We Identify Very High-Risk Heterozygous Familial Hypercholesterolemia? *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(6):795–807.
 39. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: A meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):687–96.
 40. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Hear J*. 2017;25(4):231–42.

41. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011 Nov 11 [cited 2024 Apr 29];306(19):2120. Pasičkiana internetu: /pmc/articles/PMC4494683/
42. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douđi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes, *International Journal of Preventive Medicine*. *Int J Prev Med* . 2014;5(8):927–46. Pasičkiana internetu: www.ijpm.ir
43. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361–71.
44. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469–79. Pasičkiana internetu: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>
45. Lee CJ, Park S, Han K, Lee SH. Impact of Severe Hypercholesterolemia on Cardiovascular Risk in Individuals With or Without Diabetes Mellitus. *J Lipid Atheroscler*. 2022;11(3):299–307.
46. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15 [cited 2024 Apr 28];402(10397):203–34. Pasičkiana internetu: <http://www.thelancet.com/article/S0140673623013016/fulltext>
47. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov 1 [cited 2024 Apr 28];157. Pasičkiana internetu: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822719312306/fulltext>
48. Blom DJ, Santos RD, Daclin V, Mercier F, Ruiz AJ, Danchin N. The challenge of multiple cardiovascular risk factor control outside Western Europe: Findings from the International ChoLesterol management Practice Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(13):1403–11.
49. Marco-Benedi V, Bea AM, Cenarro A, Jarauta E, Laclaustra M, Civeira F. Current causes of death in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):1–9. Pasičkiana internetu://doi.org/10.1186/s12944-022-01671-5
50. Bosomworth J, Khan Z. Analysis of Gender-Based Inequality in Cardiovascular Health: An Umbrella Review. *Cureus*. 2023;15(2017).

51. Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2015;19:43–52. Pasiukiama internetu: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.12.001>
52. Klevmoen M, Mulder JWCM, Roeters van Lennep JE, Holven KB. Sex Differences in Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(11):861–8. Pasiukiama internetu: <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01155-6>

10. PRIEDAI

1 priedas. Bioetikos leidimas tyrimui atlikti*



VILNIAUS UNIVERSITETAS MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius. Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8700, el. p. mfi@mf.vu.lt
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
Komiteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbttek@mf.vu.lt

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**


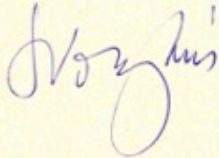
2018-05-08 Nr.158200-18/5-1010-538

Tyrimo pavadinimas:

Šeiminės hipercholesterolemijos ilgalaikės stebėsenos tyrimas

Protokolo Nr.:	FH01
Versija:	03
Data:	2018 03 21
Informuoto asmens sutikimo forma:	01 2018 02 09
Pagrindinis tyrėjas:	Žaneta Petrulionienė
Įstaigos pavadinimas: Adresas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Santariškių g.2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2028 04

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio
(protokolas Nr. 158200-2018/5), vykusio 2018 m. gegužės 8 d. sprendimu.

Pirmininkas   prof. Saulius Vosylius

* 2023 10 10 patvirtintas dokumento papildymas Nr. 4, kuriuo patvirtintas Urtės Smailytės įtraukimas į tyrimą (kaip kito tyrimą atliekančio asmens)