

Procjena zahvaćenosti krvožilnog sustava u djece s hiperkolesterolemijom

Višnja Tokić Pivac¹, Marin Petković², Maja Vugrinec Mamić¹, Jakov Mamić³

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH) je čest nasljedni poremećaj koji uzrokuje rani razvoj ateroskleroze i povećava rizik od preuranjene kardiovaskularne bolesti.

Djeca s heterozigotnom FH-om već u dobi od 6–8 godina pokazuju povećanu debljinu intime-medije karotidnih arterija (cIMT) u usporedbi sa zdravom braćom i sestrama, što potvrđuje rani nastanak subkliničkih promjena. Endotelna disfunkcija, koja se može detektirati prije strukturnih promjena, korelira s cIMT-om i predstavlja važan rani marker vaskularnog oštećenja. Krutost arterija, mjerena brzinom pulsnog vala (PWV), sa cIMT-om, pokazuje neovisnu prognostičku vrijednost za kardiovaskularne događaje, čak i kada se kontroliraju tradicionalni čimbenici rizika poput kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C).

Kod homozigotne FH aterosklerotske promjene nastaju već u najranijoj dobi pa je opravdano rano korištenje slikovnih metoda (ultrazvuk, magnetska rezonancija, angiografija) kompjutoriziranim tomografijom radi otkrivanja aterosklerotskih promjena i praćenja učinka terapije.

cIMT se pokazao najvalidnijim i najčešće korištenim markerom u pedijatrijskoj populaciji, a rana intervencija statinima može poboljšati endotelnu funkciju i usporiti progresiju vaskularnih promjena. Međutim, heterogenost metoda mjerenja naglašava potrebu za dosljednijom standardizacijom i longitudinalnim studijama.

FH u dječjoj dobi predstavlja jedinstvenu priliku za intervenciju u ranoj fazi aterosklerotskog procesa. Neinvazivne metode procjene subkliničke ateroskleroze imaju ključnu ulogu u ranom otkrivanju vaskularnih promjena, donošenju odluke o započinjanju terapije i praćenju njezine djelotvornosti, čime se djeci s FH može osigurati dugoročno zdravlje i smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Ključne riječi: HIPERLIPOPROTEINEMIJA TIPA 2A; DIJETE; DEBLJINA KAROTIDNE INTIME-MEDIJE; ANALIZA PULSNOG VALA; ATEROSKLEROZA

UVOD

Obiteljska hiperkolesterolemija (engl. *familial hypercholesterolaemia*, FH) je relativno čest nasljed-

ni poremećaj, koji se javlja u jedne od 250 osoba, a prirodni tijek bolesti obilježava rani razvoj kardiovaskularne bolesti (1). Prema stratifikaciji rizika za preuranjenu koronarnu bolest kod pedijatrijskih

¹Zavod za pedijatrijsku nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, kardiologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju s dnevnom bolnicom, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3b, 10 000 Zagreb

³Klinička bolnica Dubrava, Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom, homozigoti pripadaju skupini visokog rizika, dok su heterozigoti klasificirani u skupinu umjerenog rizika (2). Međutim, ako se FH kod heterozigota otkrije u ranoj životnoj dobi i pravodobno liječi, osobe s ovom dijagnozom mogu imati očekivani životni vijek usporediv sa zdravom populacijom. Dijagnoza se postavlja na temelju povišene razine kolesterola lipoproteina male gustoće (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) te pozitivne obiteljske anamneze povišenog kolesterola, prijevremene koronarne bolesti i/ili nalaza genetskog testiranja.

Djetinjstvo je razdoblje u kojem postoji najveći potencijal preventivnog djelovanja, što naglašava važnost probira u toj dobi. Dijagnoza se postavlja ako je LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL), ili ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) uz obiteljsku anamnezu rane koronarne bolesti i/ili visoke razine kolesterola kod jednog od roditelja. Ako je kod roditelja potvrđena genetska mutacija, dijete se smatra oboljelim ako ima LDL-C ≥ 3.5 mmol/L (130 mg/dL) (3). U obiteljima se preporučuje kaskadni probir kombiniranjem kliničkih i genetskih metoda. Kod djece se testiranje savjetuje od pete godine života, a kod sumnje na homozigotnu bolest (engl. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) i ranije. Temelj liječenja heterozigotne FH (engl. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) su zdrave životne navike te primjena statina, koja se obično započinje između osme i desete godine života. Ciljana razina LDL-C kod djece starije od 10 godina je < 3.5 mmol/L (130 mg/dL), dok se kod mlađe djece nastoji postići smanjenje od 50 % u odnosu na početnu vrijednost, osobito ako su prisutni dodatni rizični čimbenici poput vrlo visokog LDL-C, povišenog lipoproteina(a), obiteljske anamneze rane koronarne bolesti ili drugih kardiovaskularnih rizika. Sve navedeno treba pažljivo odvagati u odnosu na moguće dugoročne nuspojave terapije. Ipak, rano otkrivanje i početak optimalnog liječenja već u djetinjstvu mogu dati desetljeća zdravog života djeci i mladima s FH-om (3).

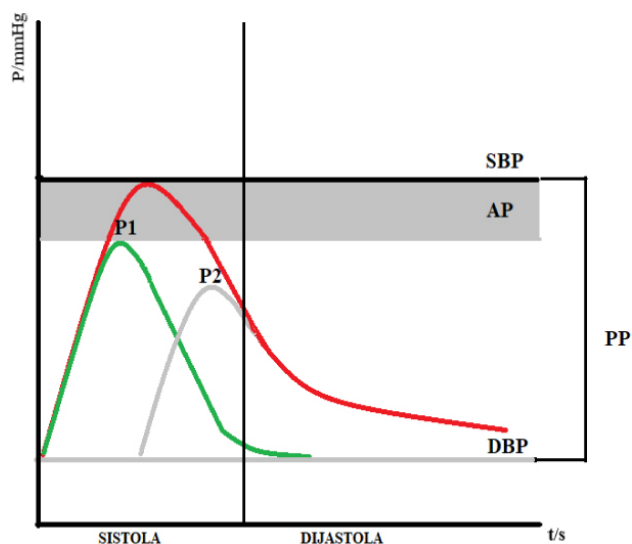
U Hrvatskoj je 2023. godine započeo probir na FH koji se provodi tijekom obaveznog sistematskog pregleda pri upisu djece u prvi razred osnovne škole. Tijekom pregleda mjeri se vrijednost ukupnog kolesterola, a ciljana skupina obuhvaća svu

djecu koja se upisuju u osnovnu školu. Ako se kod djeteta utvrdi povišena vrijednost ukupnog kolesterola, školski liječnik ga upućuje na daljnju dijagnostičku obradu pedijatru. Kada se potvrdi FH u probir se uključuju roditelji te braća i sestre, čime se omogućuje rano otkrivanje bolesti unutar obitelji (4).

Patofiziološki mehanizmi razvoja ubrzane ateroskleroze kod hiperkolesterolemije

Ateroskleroza je kronični, progresivni upalni proces koji zahvaća srednje i velike arterije, a hiperkolesterolemija, osobito povišeni LDL-C, ključni je čimbenik rizika koji pokreće i ubrzava ovaj proces. Visoke razine LDL-C dovode do penetracije LDL-čestica u subendotelni prostor arterijske stijenke. LDL se oksidira pod utjecajem reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *reactive oxygen species*, ROS), što uzrokuje aktivaciju endotelnih stanica. Aktivirani endotel počinje izlučivati adhezijske molekule – molekulu adhezije vaskularnih stanica-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (engl. *intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) te E-selektin, koje privlače monocite i T-limfocite iz cirkulacije. Monociti ulaze u intimu arterije i diferenciraju se u makrofage. Makrofagi fagocitiraju oksidirani LDL putem “scavenger” receptora (npr. CD36, SR-A), stvarajući pjenaste stanice – lipidima bogate stanice koje se nakupljaju u stijenci arterije. Karakteristika “scavenger” receptora je da, za razliku od klasičnih LDL receptora, nastavljaju unositi oksidirani LDL-C čak i kada je stanica već zasićena. T-limfociti dodatno pojačavaju upalni odgovor izlučujući citokine poput interferona- γ (IFN- γ) i interleukina-2 (IL-2), koji aktiviraju makrofage i potiču daljnju upalu.

Pjenaste stanice, zajedno s glatkim mišićnim stanicama koje migriraju iz medije, stvaraju masne pruge – najraniji oblik aterosklerotske lezije. Glatke mišićne stanice proliferiraju i izlučuju ekstracelularni matriks (kolagen, elastin), stvarajući fibroznu kapu oko lipidne jezgre. Plak se postupno povećava te sužava lumen arterije, ometajući protok krvi. Plakovi s tanjom fibroznom kapom i velikom lipidnom jezgrom sklone su rupturi, što izlaže trombogenu komponente krvi, aktivira trombocite i koagulacijski sustav, s posljedičnim stvara-



Kratice: AP - povećani sistolički tlak (engl. *augmentation pressure*), PP - pulsni tlak (engl. *pulse pressure*); DBP - dijastolički arterijski tlak (engl. *diastolic blood pressure*); P1 - prva komponenta vala, anterogradni val koji nastaje kontrakcijom lijeve klijetke i širenjem krvi u aortu; P2 - druga komponenta vala, reflektirani val koji nastaje kada se pulsni val odbije od periferne vaskularne rezistencije i vrati prema srcu; SBP - sistolički arterijski tlak (engl. *systolic blood pressure*).

Slika 1. Pulsni val u aorti

njem tromba te infarktomiokarda, moždanim udarom ili perifernim vaskularnim komplikacijama, ovisno o lokalizaciji.

Lipoprotein(a) dodatno pojačava aterogeni potencijal jer nosi oksidirane fosfolipide i inhibira fibrinolizu. C-reaktivni protein (CRP) i drugi markeri sistemske upale često su povišeni kod aktivne ateroskleroze (5). Trajno povišeni LDL-C kod neliječene FH ubrzava sve navedene procese. Stoga neliječeni bolesnici s HeFH-om imaju otprilike 10–20 puta veći rizik za preuranjenu koronarnu bolest. Taj je rizik moguće reducirati pravovremenim prepoznavanjem i liječenjem bolesti (6, 7). Hiperkolesterolemija otkrivena u dječjoj i adolescentnoj dobi stoga predstavlja priliku za intervenciju na početku patofiziološke kaskade, kada je proces ateroskleroze još reverzibilan.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Iako su u fokusu ovog rada prije svega djeca s HeFH-om, važno je dotaknuti se i bolesnika s HoFH, u kojih je za klinički ishod izuzetno važna rana dijagnoza i liječenje. Dijagnostički i terapijski postupci kod HoFH značajno se razlikuju od onih u heterozigotnoj FH zbog težine kliničke slike.

Prema preporukama Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society, EAS*) iz 2023. godine, a s obzirom na klinički evidentne aterosklerotske promjene već u najranijoj dobi, opravdano je koristiti širok raspon slikovnih dijagnostičkih metoda (8). Rana slikovna dijagnostika može pomoći u otkrivanju mekih plakova pogodnih za intervenciju te asimptomatske ateroskleroze.

Kako polivaskularna subklinička ateroskleroza može biti prisutna u koronarnim, femoralnim i karotidnim vaskularnim područjima, slikovna dijagnostika predstavlja važan alat u upravljanju bolešću kada je dostupna i lako izvediva. Karotidni plak, a ne samo povećana debljina intime-medije karotidne arterije, smatra se pokazateljem ranog stadija ateroskleroze. Kvantitativno mjerenje karotidnog plaka trodimenzionalnim ultrazvukom pouzdano je za praćenje napredovanja bolesti i djelotvornosti terapije. Magnetska rezonancija visoke rezolucije (engl. *magnetic resonance imaging, MRI*) pokazala se korisnom u otkrivanju tromboze i plakova bogatih lipidima u karotidnim arterijama.

Bolesnici s HoFH-om trebaju proći ehokardiografski pregled srca i aorte na početku liječenja te jednom godišnje nakon toga. Angiografija kompjutoriziranom tomografijom (engl. *computed tomography, CT*) treba se obaviti barem jednom nakon treće godine života jer omogućuje pravovremenu detekciju koronarne ostijalne stenozе (koja može biti bez simptoma) i stenozе aorte. Kontrolna CT angiografija provodi se prema kliničkoj potrebi. U djece interval praćenja ovisi o početnom stadiju bolesti, stupnju sniženja LDL-C parametra, riziku od zračenja i troškovima. Rizik od zračenja obično je manji kod novijih CT uređaja i protokola snimanja. Procjena koronarnog kalcija manje je pouzdana kod mlađih pacijenata jer plakovi još možda nisu značajno kalcificirani.

Invazivna koronarna angiografija indicirana je kod bolesnika koji imaju simptome i/ili znakove koji upućuju na ishemiju ili poremećaj funkcije zalistačka. Aterosklerotsko opterećenje aorte može se procijeniti s pomoću MRI ili transezofagealne ehokardiografije. Pažljivo provođenje elektrokardiografskog ili nuklearnog testa opterećenja može se koristiti za otkrivanje ishemije. Rezerva koronarnog protoka, određena neinvazivno eho-

kardiografijom, također se koristi za procjenu rizika. Testovi pod opterećenjem trebaju se provoditi tek nakon isključenja koronarne ostijalne stenozе ili izražene stenozе aorte (8).

Evaluacija pretkliničke ateroskleroze

Danas su dostupne dijagnostičke metode kojima se može evaluirati pretklinička ateroskleroza, prije svega procijeniti endotelna funkcija, zatim izmjeriti krutost arterija, debljina intime-medije karotidnih arterija (engl. *carotid intima-media thickness*, cIMT) te kalcijski indeks, koji je neovisni prediktor kardiovaskularnih događaja. Koronarnom CT angiografijom otkrivaju se koronarni plakovi, što je značajno povezano s rizikom budućih koronarnih događaja (9, 10).

Procjena endotelne funkcije

Jedna od metoda za procjenu endotelne funkcije je širenje posredovano protokom (engl. *flow-mediated dilation*, FMD). Radi se o ultrazvučnoj tehnici kojom se mjeri sposobnost arterija da se prošire kao odgovor na povećan protok krvi (najčešće na ruci). Najprije se mjeri osnovni promjer arterije, a zatim se manžeta napuhuje na 50 mmHg iznad sistoličkog tlaka i drži pet minuta kako bi se izazvala ishemija. Ultrazvuk bilježi promjenu promjera arterije svakih 2–10 sekundi tijekom 90–120 sekundi. Normalno se arterija proširi za više od 6 % (11).

Mjerenje indeksa reaktivne hiperemije (engl. *reactive hyperemia index*, RHI) još je jedna tehnika procjene endotelne funkcije, kod koje pletizmograf bilježi promjene u protoku krvi nakon razdoblja ishemije izazvane orukvicom na nadlaktici napuhnutom na suprasistolički tlak u trajanju od pet minuta. Fotopletizmograf ima svjetlosne senzore koji mjere promjene u refleksiji svjetlosti. Normalno je omjer protoka krvi prije i nakon ishemije veći od 2,1 (12).

Parametri endotelne funkcije uključuju i dušikov oksid (engl. *nitric oxide*, NO), endotelin-1 te adhezijske molekule: VCAM-1 i ICAM-1 (13). Endotelna funkcija praćena je kod djece s HeFH-om, a dobiveni podaci su pokazali da endotelna disfunkcija nastaje postupno već u dječjoj dobi. Iako se rezultati početnog ispitivanja nisu razlikovali između djece s HeFH-om i kontrolne skupine ispitanika (srednja dob 9,71 godina), razlika se počela poka-

zivati tijekom prospektivnog praćenja te se endotelna funkcija u iduće četiri godine pogoršala kod 54 % ispitanika (14). Endotelna disfunkcija pretходи strukturnim promjenama na arterijama uzrokovanim aterosklerozom (15). Još 2002. godine de Jongh i suradnici su na temelju ispitivanja na 50 djece s HeFH-om (dob 9–18 godina) i 19 zdravih kontrola, procjenjujući endotelnu funkciju s pomoću FMD-a brahijalne arterije prije i nakon osam tjedana terapije simvastatinom, prvi pokazali da statinska terapija može poboljšati endotelnu funkciju kod djece s FH-om, što podupire važnost rane intervencije u prevenciji aterosklerotskih promjena (16).

Mjerenje krutosti arterija

Krutost arterija je mehaničko svojstvo arterijske stijenke suprotno elastičnosti, odnosno odnos naprežanja (sila po jedinici površine) i deformacije (promjene oblika pod djelovanjem te sile). Radi se o intrinzičnoj karakteristici tkiva, odnosno pojedinih sastavnica. Neovisni je čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, a promjene u krutosti arterija nastaju prije klinički manifestne bolesti. Krutost arterija ima jaku prediktivnu vrijednost za vaskularne incidente i mortalitet (17,18).

Najčešće korištene tehnike mjerenja krutosti arterija su aplanacijska tonometrija, oscilometrija, ultrazvučno mjerenje, MR, CT te invazivna angiografija. Temelj mjerenja krutosti arterija kod slikovnih metoda je mjerenje lokalnih promjena na arterijskoj stijenci, kao što su promjene promjera i distenzibilnost, a invazivno se može izmjeriti i tlak u arteriji. CT-om se vizualiziraju i kalcifikacije stijenki.

Osnova za mjerenje kod oscilometrijskih metoda i aplanacijske tonometrije je brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV). PWV kroz aortu može se mjeriti i MRI-om (19, 20). Povezanost između PWV-a i krutosti arterija opisuje Moens-Kortewegova jednadžba: $PWV = \sqrt{Eh / (2\rho r)}$, gdje E (din/cm²) označava Youngov modul elastičnosti, H (cm) debljinu stijenke, r (cm) luminalni radijus arterije, a ρ (g/cm³) masenu gustoću krvi. Prema tome, jednadžba pokazuje da je PWV proporcionalan kvadratnom korijenu krutosti stijenke (21).

Kao primjer metode procjene krutosti arterija mjerenjem PWV-a opisuje se oscilometrijska me-

toda uz pomoć uređaja Arteriograph (Tensio-med), dostupna u svakodnevnom kliničkom radu na Klinici za dječje bolesti Zagreb, a koja je validirana pokazujući odličnu korelaciju s invazivnim i drugim neinvazivnim metodama (22–24). Radi se o metodi za neinvazivno mjerenje krutosti arterija, s posebnim naglaskom na procjenu PWV-a i centralnog sistoličkog tlaka (engl. *systolic blood pressure in aorta*, SBPao).

Mjerenje se provodi pomoću orukvice postavljene na nadlakticu, slično klasičnom mjerenju arterijskog tlaka. Tijekom postupka, manžeta se napuhuje iznad sistoličkog tlaka zatvarajući brahijalnu arteriju, koja postaje svojevrsna membrana na kojoj se registriraju oscilacije tlaka kao posljedica širenja pulsog vala kroz arterijski sustav (24). Uređaj detektira dva ključna vala: prvi je direktni pulsni val koji dolazi iz lijeve klijetke, dok je drugi reflektirani val koji se vraća iz periferije s mjesta najveće razlike u impedanciji. Impedancija je fizikalna veličina koja uključuje otpor protoku, elastičnost stijenke i inerciju krvi. Najveća razlika u impedanciji, a time i mjesta najveće refleksije pulsog vala, nalaze se na mjestima bifurkacija, prijelazu iz elastičnih u mišićne arterije, naglih promjena promjera (stenoze, aneurizme) i kalcifikacije stijenke.

Vrijeme između dolaska ova dva vala, tzv. vrijeme povratka (engl. *return time*, RT), koristi se za izračun PWV-a. Udaljenost između aorte i mjesta refleksije procjenjuje se na temelju visine ispitanika (mjeri se udaljenost između juguluma i simfize), a PWV se izračunava na temelju omjera te udaljenosti (koja predstavlja polovicu prijednog puta reflektiranog vala) i vremena potrebnog za povratak vala.

Osim PWV-a, Arteriograph omogućuje procjenu dodatnih parametara poput aortnog augmentacijskog indeksa (engl. *augmentation index*, Aix), SBPao-a te sistoličkog i dijastoličkog brahijalnog arterijskog tlaka. Automatizirana programska podrška omogućuje da mjerenje traje svega nekoliko minuta, što ga čini pogodnim za primjenu kod djece (24).

Na temelju metaanalize iz 2019. godine koja je uključila 317 odrasla bolesnika s FH-om i 244 kontrolna ispitanika PWV nije bio značajno promijenjen kod bolesnika s FH u usporedbi s kontrolnim ispitanicima s normalnom razinom kolesterola u

serumu (ponderirana srednja razlika – WMD (engl. *weighted mean difference*): 0,17 m/s; 95 % interval pouzdanosti – CI (engl. *confidence interval*): –0,31 do 0,65; $p = 0,489$; $I^2 = 80,15$ %) (25). Međutim, dostupne manje studije na dječjoj populaciji nisu u suglasju s rezultatima ove metaanalize, već su pokazale povišenu krutost arterija te viši augmentacijski indeks kod djece s hiperkolesterolemijom u odnosu na zdrave vršnjake (26–29).

Mjerenje debljine intime-medije karotidnih arterija

cIMT je neovisni prediktor budućih kardiovaskularnih događaja, kao što su infarkt miokarda i moždani udar, a korelira s ukupnim opterećenjem lipidima te sustavnom upalom. Koristan je u stratifikaciji rizika i procjeni potrebe za ranom intervencijom i liječenjem (30–32).

cIMT se izvodi ultrazvučnim aparatom u B-modu, koristeći visokofrekventnu linearnu sondu. Ispitanik leži na leđima s lagano zabačenom glavom i okrenutom suprotno od strane koja se mjeri, a sonda se postavlja uzdužno na zajedničku karotidnu arteriju, otprilike jedan centimetar proksimalno od bifurkacije. Debljina intime-medije određuje se na udaljenom zidu arterije, gdje su granice između slojeva najjasnije vidljive, mjerenjem udaljenosti između unutarnje granice intime (lumen–intima) i vanjske granice medije (medija–adventicija). Obično se uzima prosjek više mjerenja na obje strane ili se mjerenje provodi uz pomoć posebne programske podrške s djelomičnom automatizacijom u segmentima bez aterosklerotskih plakova, kako bi se dobila pouzdana vrijednost. Metoda je pogodna za primjenu u pedijatrijskoj populaciji budući da je jednostavna, brza i reproducibilna (33, 34).

Postoji veći broj studija na temelju kojih su dostupne referentne vrijednosti za cIMT kod djece, adolescenata i mladih odraslih. Podaci se značajno razlikuju, ponajviše ovisno o uređaju i načinu mjerenja, budući da je jedan dio vrijednosti dobiven manualnim mjerenjem, dok su druge dobivene uz pomoć programskih podrški (33, 35, 36). Prema Mannheim konsenzusu, 75. percentil treba se smatrati graničnom vrijednošću koja razdvaja normalne od povećanih vrijednosti cIMT-a (37). Međutim, nedavni pregledni rad Morettija i su-

radnika naglašava veliku heterogenost dostupnih podataka vezanih uz mjerenje cIMT-a kod djece, što je posljedica različitih metoda mjerenja (B-mode vs. RF echo-tracking), različitih ultrazvučnih uređaja i programske podrške te različitih definicija mjernih točaka (zajednička karotidna arterija vs. bifurkacija). Ne treba zaboraviti i etničku heterogenost populacija među studijama te nedostatak standardizacije, budući da mnoge studije nisu u potpunosti slijedile tehničke preporuke iz Mannheim konsenzusa (38, 39). Populacija kod koje su publicirane referentne vrijednosti najbliža hrvatskoj je slovenska, no pri usporedbi s našim rezultatima mjerenja također treba imati na umu razlike u programskoj podršci uređaja (35).

Djeca s FH-om počinju pokazivati razliku u debljini cIMT-a već u dobi od 6–8 godina, s višim vrijednostima u usporedbi sa zdravom braćom i sestrama (39). Ista skupina autora pokazala je kako se ta razlika u usporedbi s braćom i sestrama smanjuje deset godina nakon dosljedne primjene statina (40). Da rana intervencija statinom u djece s HeFH-om može imati protektivni učinak na vaskularnu strukturu te da je cIMT koristan marker za praćenje učinka terapije u pedijatrijskoj populaciji s visokim kardiovaskularnim rizikom pokazala je i multicentrična otvorena studija iz 2018 (41). U preglednom radu iz 2024. autori ističu da djeca s FH-om već u ranoj dobi pokazuju znakove razvoja ateroskleroze, a cIMT je najvalidniji i najčešće korišten marker. Međutim, naglašava se potreba za standardizacijom mjerenja i longitudinalnim studijama kako bi se bolje razumio prirodni tijek bolesti i učinak terapije (42).

FH se, prema stavu Radne skupine za kardiovaskularnu prevenciju Europske udruge za pedijatrijsku i kongenitalnu kardiologiju (engl. *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* – AEPC), ubraja u stanja kod kojih se, budući da su vezana uz povećan kardiovaskularni rizik, savjetuje mjerenje cIMT-a u pedijatrijskoj populaciji. Najveći učinak može se postići prezentiranjem rezultata cIMT pregleda djeci i njihovim roditeljima, čime se potiče adherencija na promjene životnog stila i farmakološku terapiju. Nadalje, terapijske strategije mogu se optimizirati s ciljem stabilizacije ili reverzije vaskularnih promjena u djece koja pokazuju jasne znakove ranog arterijskog oštećenja ili znakove nagle progresije (33).

ZAKLJUČAK

Djeca s obiteljskom hiperkolesterolemijom pokazuju povećan cIMT već u dobi od 6–8 godina, što potvrđuje rani nastanak subkliničke ateroskleroze. Endotelna disfunkcija, koja se može detektirati prije strukturnih promjena na arterijama i korelira s cIMT-om, dodatno naglašava važnost funkcionalnih testova u ranom otkrivanju vaskularnog oštećenja. Budući da su cIMT i brzina pulsnog vala neovisni čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti i u populaciji djece s povišenim LDL-kolesterolom, njihovo praćenje ima značajnu kliničku vrijednost. Sustavno praćenje subkliničke ateroskleroze može stoga biti ključno u donošenju odluke o pravovremenom započinjanju terapije te u procjeni njezine djelotvornosti tijekom praćenja djece s visokim kardiovaskularnim rizikom.

Skraćenice:

AEPC	– Europska udruga za pedijatrijsku i kongenitalnu kardiologiju (engl. <i>Association for European Paediatric and Congenital Cardiology</i>)
Alx	– augmentacijski indeks (engl. <i>augmentation index</i>)
AP	– povećani sistolički tlak (engl. <i>augmented pressure</i>)
CI	– interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
cIMT	– debljina intime-medije karotidne arterije (engl. <i>carotid intima-media thickness</i>)
CRP	– C-reaktivni protein
CT	– kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i>)
DBP	– dijastolički arterijski tlak (engl. <i>diastolic blood pressure</i>)
FH	– obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
FMD	– širenje posredovano protokom (engl. <i>flow-mediated dilation</i>)
HeFH	– heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoFH	– homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
ICAM-1	– međustanična adhezijska molekula-1 (engl. <i>intercellular adhesion molecule-1</i>)
IFN- γ	– interferon- γ
IL-2	– interleukin-2
LDL-C	– kolesterol lipoproteina niske gustoće (engl. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)

Lp(a)	– lipoprotein(a)
MRI	– magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NO	– dušikov oksid (engl. <i>nitric oxide</i>)
P1	– prva komponenta pulsnog vala, anterogradni val nastao kontrakcijom lijeve klijetke (engl. <i>forward wave</i>)
P2	– druga komponenta pulsnog vala, reflektirani val nastao odbijanjem od periferne rezistencije (engl. <i>reflected wave</i>)
PP	– pulsni tlak (engl. <i>pulse pressure</i>)
PWV	– brzina pulsnog vala (engl. <i>pulse wave velocity</i>)
ROS	– reaktivni kisikovi spojevi (engl. <i>reactive oxygen species</i>)
RT	– vrijeme povratka (engl. <i>return time</i>)
SBP	– sistolički arterijski tlak (engl. <i>systolic blood pressure</i>)
SBPao	– sistolički tlak u aorti (engl. <i>systolic blood pressure in the aorta</i>)
SR-A	– scavenger receptor klase A (engl. <i>scavenger receptor class A</i>)
VCAM-1	– molekula adhezije vaskularnih stanica-1 (engl. <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>)
WMD	– ponderirana srednja razlika (engl. <i>weighted mean difference</i>)

LITERATURA

- Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2578–89.
- de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019;139:e603–34.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2425–37.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2023 [citirano 16. studenog 2025.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/probir-i-rano-otkrivanje-porodicne-hiperkolesterolemije/>
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Sommer Bittencourt M, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:56.
- Bilen O, Pokharel Y, Ballantyne CM. Genetic testing in hyperlipidemia. *Cardiol Clin*. 2015;33:267–75.
- Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:404–5.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Aversa M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–91.
- Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, Alves RIM, Silva PRS, Jannes CE, et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1797–804.
- Tada H, Kawashiri M-A, Okada H, Teramoto R, Konno T, Yoshimuta T, et al. Assessment of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2015;115:724–9.
- Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H2–12.
- Karimpour P, May JM, Kyriacou PA. Photoplethysmography for the assessment of arterial stiffness. *Sensors (Basel)* 2023;23:9882.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165–97.
- Bruzzi P, Predieri B, Madeo S, Lami F, Iughetti L. Longitudinal evaluation of endothelial markers in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Acta Biomed*. 2021;92:e2021343.
- Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, Theoharis P, Vakalis K, Moutzouri E, et al. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2014;35:63–70.
- de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ESG, Bakker HD, Kastelein JJP. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2117–21.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.
- Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res*. 2021;128:864–86.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily prac-

- tice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–8.
21. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res* 2015;116:1007–21.
 22. Alivon M, Ong KT, Khettab H, Yanes S, Prunty JF, Bozec E, et al. 6.2 large artery stiffness assessment with arteriograph device. *Artery Res* 2010;4:149.
 23. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008; 26:2001–7.
 24. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28:2068–75.
 25. Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ruscica M, Katsiki N, Banach M, Al Rasadi K, et al. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2019;15:1365–74.
 26. Sadykova D, Galimova L, Slastnikova E, Khabibrakhmanova Z, Guseva N. Arterial stiffness assessment in children with familial hypercholesterolemia. In: *Management of Dyslipidemia*. London: IntechOpen; 2021.
 27. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010;40:250–7.
 28. Tran A, Burkhardt B, Tandon A, Blumenschein S, van Engelen A, Cecelja M, et al. Pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia patients have locally increased aortic pulse wave velocity and wall thickness at the aortic root. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1903–11.
 29. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2070–5.
 30. Willeit P, Tschiderer L, Allara E. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100,667 patients. *Circulation*. 2020;141:639–49.
 31. Ruijter D, Peters HM, Anderson SA. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
 32. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;
 33. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R, et al. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015;238:380–7.
 34. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111.
 35. Torkar D, Plesnik A, Groselj E, Battelino U, Kotnik T. Carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: normative data and systematic literature review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:591.
 36. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62:550–6.
 37. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290–6.
 38. Moretti J-B, Michael R, Gervais S, Alchourron É, Stein N, Farhat Z, et al. Normal pediatric values of carotid artery intima-media thickness measured by B-mode ultrasound and radiofrequency echo tracking respecting the consensus: a systematic review. *Eur Radiol* 2024;34:654–61.
 39. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114:307–10.
 40. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312:1055.
 41. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study. *Yearb Pediatr Endocrinol*. 2018.
 42. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014;235:299–309.

Autor za dopisivanje:

Marin Petković

Medicinski fakultet u Zagrebu,

Šalata 3b, 10 000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: marin.petkovic4@gmail.com

SUMMARY

Assessment of vascular involvement in children with hypercholesterolemia

Višnja Tokić Pivac, Marin Petković, Maja Vugrinec Mamić, Jakov Mamić

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common hereditary disorder that leads to early development of atherosclerosis and increases the risk of premature cardiovascular disease.

Children with heterozygous FH already show increased carotid intima-media thickness (cIMT) at 6–8 years of age compared with their healthy siblings, confirming the early onset of subclinical changes. Endothelial dysfunction, detectable before structural alterations, correlates with cIMT and represents an important early marker of vascular damage. Arterial stiffness, measured by pulse wave velocity (PWV), together with cIMT, provides independent prognostic value for cardiovascular events, even when traditional risk factors such as low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are considered.

In homozygous FH, atherosclerotic changes occur at a very early age, justifying the use of imaging methods (ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography angiography) for early detection and monitoring of therapeutic effects.

cIMT has proven to be the most valid and widely used marker in pediatric populations, while early statin intervention can improve endothelial function and slow progression of vascular atherosclerotic changes. However, heterogeneity of measurement techniques highlights the need for standardisation and longitudinal studies.

FH in childhood represents a unique opportunity for intervention at the earliest stage of the atherosclerotic process. Non-invasive methods for assessing subclinical atherosclerosis play a crucial role in early detection of vascular changes, guiding therapeutic decisions, and monitoring treatment efficacy, thereby ensuring long-term health and reducing cardiovascular risk in children with FH.

Keywords: HYPERLIPOPROTEINEMIA TYPE 2A; CHILD; CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS; PULSE WAVE ANALYSIS; ATHEROSCLEROSIS