



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Επιδημιολογία»

Διπλωματική Εργασία

Οικογενείς δυσλιπιδαιμίες και καρδιαγγειακή πρόγνωση.
Ο ρόλος της λιποπρωτεΐνης (α) στην πρόγνωση της οικογενούς
υπερχοληστερολαιμίας και της οικογενούς συνδυασμένης
υπερλιπιδαιμίας.

Ιωάννης Ανδρίκου

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Καρολίνα Ακινόσογλου

Πάτρα, Ιούνιος 2024

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

Οικογενείς δυσλιπιδαιμίες και καρδιαγγειακή πρόγνωση.
Ο ρόλος της λιποπρωτεΐνης (α) στην πρόγνωση της οικογενούς
υπερχοληστερολαιμίας και της οικογενούς συνδυασμένης
υπερλιπιδαιμίας

Ιωάννης Ανδρικού

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Καρολίνα Ακινόσογλου
Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

Πάτρα, Ιούνιος 2024

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμώς την κ. Καρολίνα Ακινόσογλου, Παθολόγο-Λοιμωξιολόγο, αναπληρώτρια καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών, καθηγήτριά μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα της Επιδημιολογίας του ΕΑΠ και επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστίες οφείλω στον κ. Ιωάννη Σκούμα, Καρδιολόγο, Διευθυντή στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών για την συνεργασία μας πάνω στο ερευνητικό αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Περίληψη

Οι οικογενείς δυσλιπιδαιμίες σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η αυξημένη λιποπρωτεΐνη(α) [Lp(a)] θεωρείται ως η πιο διαδεδομένη μονογονιδιακή διαταραχή λιπιδίων. Στο πλαίσιο αυτό σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η καρδιαγγειακή πρόγνωση ασθενών με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες [ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) και οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (FCH)], χωρίς καρδιαγγειακή νόσο αρχικά, διερευνώντας παράλληλα την επίδραση της Lp(a). Η μελέτη συμπεριέλαβε 909 ασθενείς με FH (n=433, μέση ηλικία 44.2±12.8 έτη) ή FCH (n=476, μέση ηλικία 49.0±11.1 έτη) οι οποίοι αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 9.6±7.6 ετών. Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίπτωση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο σύνολο του πληθυσμού ήταν 6.6%. Μεγαλύτερη ήταν στους ασθενείς με FH σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH (8.1% έναντι 5.5%, p=0.03). Η ανάλυση πολλαπλής Cox παλινδρόμησης έδειξε ότι οι ασθενείς με FH είχαν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH (HR 2.17, 95% CI 1.10-4.26, p=0.02). Στους ασθενείς με FH, η αυξημένη αρχική τιμή Lp(a) (≥30mg/dl) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR 2.37 95% CI 1.41-4.90, p=0.02), ενώ στους ασθενείς με FCH δεν ήταν. Στους ασθενείς με FCH η παρουσία διαβήτη κατά την έναρξη ήταν ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR 3.56 95% CI 1.19-11.33, p=0.03), μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με FH εμφανίζουν διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH. Στους ασθενείς με FH η αυξημένη Lp(a) διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξαρτήτως της LDL - χοληστερόλης. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με FCH η παρουσία διαβήτη τριπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, πέραν της Lp(a) η οποία δεν φαίνεται να έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία.

Λέξεις – Κλειδιά

οικογενής υπερχοληστερολαιμία, οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, λιποπρωτεΐνη (α), οικογενείς δυσλιπιδαιμίες, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακός κίνδυνος

Familial dyslipidemias and cardiovascular prognosis. The role of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: a longitudinal study

Ioannis Andrikou

Abstract

Familial dyslipidemias are associated with increased cardiovascular (CV) risk. Also, increased lipoprotein(a) [Lp(a)] is considered as the most prevalent monogenic lipid disorder. In this setting, the objective of this study was to identify the CV prognosis of patients with familial dyslipidemias (heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) and familial combined hyperlipidemia (FCH)), without CV disease at baseline, investigating in parallel the effect of Lp(a). 909 patients with FH (n=433, mean age 44.2±12.8 years) or FCH (n=476, mean age 49.0±11.1 years) were evaluated during a period of 9.6±7.6 years. The main endpoint of interest was the composite of major CV events. The incidence of major CV events in the total population was 6.6%, while greater in patients with FH compared to patients with FCH (8.1% vs 5.5%, p=0.03). Multiple Cox regression analysis revealed that FH patients had greater CV risk compared to FCH patients (HR 2.17, 95% CI 1.10-4.26, p=0.02). In FH patients, increased baseline Lp(a) (≥ 30 mg/dl) was an independent predictor of adverse CV events (HR 2.37 95% CI 1.41-4.90, p=0.02), whereas in FCH patients was not. In FCH patients the presence of diabetes at baseline was a strong independent prognosticator of adverse CV events (HR 3.56 95% CI 1.19-11.33, p=0.03), after adjustment for confounding factors. In conclusion, FH patients demonstrate double CV risk compared to FCH patients. In FH patients increased Lp(a) doubles the CV risk, beyond low density lipoprotein cholesterol. On the other hand, in FCH patients the presence of diabetes triples the CV risk, beyond Lp(a) which does not seem to convey an independent prognostic value.

Keywords

familial hypercholesterolemia, familial combined hyperlipidemia, lipoprotein(a), familial dyslipidemias, diabetes, cardiovascular risk

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα.....	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	viii
Κατάλογος Πινάκων	ix
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια	x
1. Εισαγωγή	1
1.1 Οικογενείς δυσλιπιδαιμίες	1
1.1.1 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία	1
1.1.2 Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.....	4
1.1.3 Λιποπρωτεΐνη (α).....	5
2. Σκοπός της μελέτης.....	7
3. Μέθοδος.....	8
3.1 Σχεδιασμός της μελέτης και συμμετέχοντες.....	8
3.2 Βιοχημικές μετρήσεις και υπολογισμός των παραγόντων κινδύνου	9
3.3 Στατιστική ανάλυση.....	9
4. Αποτελέσματα.....	11
5. Συζήτηση αποτελεσμάτων.....	19
6. Συμπεράσματα.....	23
Βιβλιογραφία.....	24

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με FH και FCH.....	14
Σχήμα 2. Καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με FH, με υψηλά και χαμηλά επίπεδα Lp(a)	16
Σχήμα 3. Καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με FCH, χωρίς και με διαβήτη.....	17

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών με FH και FCH στην αρχή και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.....	11
Πίνακας 2. Ανάλυση Cox παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στο σύνολο του πληθυσμού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.....	13
Πίνακας 3. Ανάλυση Cox παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με FH κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.....	15
Πίνακας 4. Ανάλυση Cox παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με FCH κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.....	16

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

Apo(a)	apolipoprotein (a)
ApoB	apolipoprotein B
FCH	familial combined hyperlipidemia
FH	familial hypercholesterolemia
GWAS	genome wide association study
HDL	high density lipoprotein
heFH	heterozygous familial hypercholesterolemia
hoFH	homozygous familial hypercholesterolemia
LDL	low density lipoprotein
Lp(a)	lipoprotein (a)
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9

1 Εισαγωγή

1.1. Οικογενείς δυσλιπιδαιμίες

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μία βασική συνιστώσα στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ενός ατόμου (Mach et al., 2020). Ως εκ τούτου, τα επίπεδα της χοληστερόλης πλάσματος συμπεριλαμβάνονται στα περισσότερα συστήματα υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου SCORE2 (Visseren et al., 2021). Αν και τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς παράγοντες, σε ένα άτομο με διαταραχή επιπέδων λιπιδίων το κληρονομικό πρότυπο, συνήθως, δεν υποδηλώνει την ύπαρξη μίας μείζονος μονογονιδιακής μετάλλαξης που είναι υπεύθυνη για την δυσλιπιδαιμία. Αντιθέτως, στις περισσότερες περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας επικρατεί το πολυγονιδιακό κληρονομικό πρότυπο (Mach et al., 2020). Είναι σύνηθες να ανευρίσκονται υψηλές τιμές LDL (low density lipoprotein) – χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων ή χαμηλή HDL (high density lipoprotein) – χοληστερόλη σε διάφορα μέλη της ίδιας οικογένειας. Μεταξύ των πολυγονιδιακών δυσλιπιδαιμιών υπάρχει μία αρκετά συχνή κληρονομούμενη μικτή δυσλιπιδαιμία που συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η οικογενής συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία – familial combined hyperlipidemia (FCH). Από την άλλη πλευρά, έχουν αναγνωριστεί ορισμένες μονογονιδιακές διαταραχές λιπιδίων, μεταξύ των οποίων η συχνότερη είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία – familial hypercholesterolemia (FH), η οποία συνδέεται ισχυρά με την αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας καρδιαγγειακή νόσο (Mach et al., 2020). Πέραν αυτών, τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει ο προγνωστικός ρόλος της λιποπρωτεΐνης α – lipoprotein a [Lp(a)], τα αυξημένα επίπεδα της οποίας αποτελούν την πλέον συχνή μονογονιδιακή διαταραχή λιπιδίων στο γενικό πληθυσμό (Kronenberg et al., 2022).

1.1.1 Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η FH χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDL (low density lipoprotein)- χοληστερόλης στο πλάσμα, ήδη από τη γέννηση. Η FH προκαλεί πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο λόγω της διαβίου έκθεσης του οργανισμού στα πολύ αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης. Η ετερόζυγη μορφή της FH (heFH), αν παραμείνει χωρίς θεραπεία, οδηγεί συνήθως σε εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε πρώιμη ηλικία, κάτω των 55 ετών για τους άνδρες και κάτω των 60 ετών για τις γυναίκες (Tarugi et al., 2024). Εκτιμάται πως ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου

είναι τουλάχιστον 10-πλάσιος σε άτομα με heFH σύγκριση με άτομα του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση και η εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τον κίνδυνο αυτό (Mach et al., 2020).

Η FH οφείλεται σε δυσλειτουργία του μηχανισμού απομάκρυνσης των σωματιδίων της LDL από το πλάσμα μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στα ηπατοκύτταρα (Boren et al., 2020). Τα γονίδια που εμπλέκονται στη νόσο σχετίζονται με: 1) τον υποδοχέα της LDL, 2) την απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), που αποτελεί κύριο συστατικό των σωματιδίων της LDL, υπεύθυνο για τη δέσμευση της LDL από τον υποδοχέα της και 3) την PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), μία πρωτεΐνη που προάγει την ενδοκυττάρια αποδόμηση του υποδοχέα της LDL. Η FH προκαλείται από μεταλλάξεις σχετιζόμενες είτε με απώλεια λειτουργίας των γονιδίων του υποδοχέα της LDL και της ApoB, είτε με υπερλειτουργία του γονιδίου της PCSK9. Η FH μεταβιβάζεται ως επί το πλείστον με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομικότητας (Defesche et al., 2017). Η μοριακή πολυπλοκότητα της FH οφείλεται στο γεγονός ότι οι μεταλλάξεις στα υποψήφια γονίδια μπορεί να αφορούν το 1 αλληλίο (ετερόζυγος γονότυπος - heFH) ή και τα 2 αλληλία (ομόζυγος γονότυπος - hoFH). Σε ποσοστό >90% επικρατεί η μετάλλαξη που προκαλεί απώλεια λειτουργίας του γονιδίου του υποδοχέα της LDL (Boren et al., 2020).

Σχετικά με την επιδημιολογία της νόσου, φαίνεται πως η ετερόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (heFH) δεν αποτελεί μία σπάνια νόσο. Σύμφωνα με μεγάλες μετα-αναλύσεις, ο παγκόσμιος επιπολασμός της heFH στο γενικό πληθυσμό είναι 1 στα 250-300 άτομα (Akioyamen et al., 2017). Ο επιπολασμός είναι σαφώς υψηλότερος σε άτομα με πρώιμη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας. Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο επιπολασμός της heFH είναι 20 φορές υψηλότερος σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα (Beheshti et al., 2020). Αντίστοιχα, δεδομένα από ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση στεφανιαίας νόσου ή άτομα που υποβλήθησαν σε προγραμματισμένη αγγειοπλαστική στεφανιαίας αρτηρίας καθώς και ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσος αναφέρουν επιπολασμό heFH, 1 στα 20-40 άτομα (Gulizia et al., 2020; De Luca et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, η ομόζυγη μορφή (hoFH) είναι σαφώς σπανιότερη (1 στα 160.000-320.000 άτομα) (Mach et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρείται μεγάλη μεταβλητότητα στον επιπολασμό της νόσου στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, οφειλόμενη στις γεωγραφικές και εθνικές διαφορές στους πληθυσμούς που μελετώνται σε κάθε περίπτωση αλλά και στις διαφοροποιήσεις στα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται κάθε φορά, καθώς η διάγνωση της FH βασίζεται σε κλινικά και γενετικά

χαρακτηριστικά (Tarugi et al., 2024). Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι τα Dutch Lipid Clinic Network, που περιλαμβάνουν στοιχεία όπως είναι το ατομικό ή/και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, η ύπαρξη κλινικών σημείων όπως είναι τα τενόντια ξανθώματα και το γεροντότοξο σε μικρή ηλικία, η ανεύρεση υψηλών επιπέδων LDL χοληστερόλης πλάσματος (συνήθως > 190 mg/dl), καθώς και δεδομένα από την γενετική ανάλυση με την ταυτοποίηση των αιτιολογικών μεταλλάξεων στα παθογόνα γονίδια (Mach et al., 2020). Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες, η συχνότητα ανεύρεσης των γνωστών μεταλλάξεων σε ασθενείς με κλινικά βέβαιη ή πιθανή heFH κυμαίνεται μεταξύ 60 και 80%, γεγονός που υποδηλώνει είτε την πολυγονιδιακή αιτιολογία της νόσου σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με FH, είτε την εμπλοκή και άλλων γονιδίων που δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί (Mach et al., 2020).

Η θεραπεία της FH στοχεύει στη μείωση της χοληστερόλης. Θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση της νόσου. Τα άτομα με FH θα πρέπει να υποβάλλονται σε αναίμακτο απεικονιστικό έλεγχο για την ανίχνευση ασυμπτωματικής αθηροσκλήρωσης (triplex καρωτίδων, δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία, αξονική στεφανιογραφία κλπ.) (Mach et al., 2020). Θεραπευτικός στόχος σε άτομα με heFH χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας ή άλλου μείζονος παράγοντα κινδύνου είναι η επίτευξη τιμών LDL – χοληστερόλης < 70 mg/dL (ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου). Επί παρουσίας ιστορικού αθηροσκληρωτικής νόσου ή άλλου μείζονος παράγοντα κινδύνου, θεραπευτικός στόχος είναι τιμές LDL – χοληστερόλης < 55 mg/dL (ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου) (Mach et al., 2020). Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με τη χορήγηση στατινών υψηλής ισχύος, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται ο συνδυασμός με εξετιμίμπη. Η προσθήκη αναστολέων PCSK9 μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης έως και 60% επιπλέον των στατινών, με παράλληλα ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, βάσει των αποτελεσμάτων μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (Sabatine et al., 2017; Schwartz et al., 2018). Συνεπώς συνιστάται η χορήγηση των αναστολέων PCSK9 σε ασθενείς με FH που δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς στόχους με τη χρήση στατινής σε μέγιστη ανεκτή δόση σε συνδυασμό με εξετιμίμπη. Συνιστώνται επίσης σε ασθενείς με FH που παρουσιάζουν δυσανεξία στις στατίνες.

Όσον αφορά την hoFH, πρόκειται για μία σπάνια και απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Η κλινική εικόνα των ασθενών χαρακτηρίζεται από εκτεταμένα ξανθώματα σε συνδυασμό με τιμές ολικής χοληστερόλης >500 mg/dl (Mach et al., 2020). Οι περισσότεροι ασθενείς

αναπτύσσουν στεφανιαία νόσο και στένωση αορτικής βαλβίδας προ της ηλικίας των 20 ετών και πεθαίνουν πριν τα 30 έτη. Η έγκαιρη αναγνώριση των παιδιών αυτών και η άμεση παραπομπή τους σε εξειδικευμένα ιατρεία λιπιδίων κρίνεται απαραίτητη. Τα άτομα με hoFH θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εντατικοποιημένη φαρμακευτική αγωγή για την μείωση της LDL- χοληστερόλης ενώ, όταν είναι διαθέσιμη, μπορεί να εφαρμοστεί και η LDL-αφαίρεση (Mach et al., 2020).

1.1.2 Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία

Η FCH είναι μια αρκετά συχνή μικτή δυσλιπιδαιμία με επιπολασμό 1:100-200 άτομα στο γενικό πληθυσμό. Χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDL - χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων ή και των δύο. Δεν πρόκειται για μονογονιδιακή δυσλιπιδαιμία, αντιθέτως σχετίζεται με διάφορες γενετικές μεταλλάξεις (Brahm & Hegele, 2016). Η FCH αποτελεί μια σημαντική αιτία πρώιμης στεφανιαίας νόσου (Mach et al., 2020).

Ο φαινότυπος της FCH καθορίζεται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων με επίκτητους/περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τόσο τα κλινικά χαρακτηριστικά όσο και το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων με FCH παρουσιάζουν σημαντική αλληλο-επικάλυψη με τους κλινικούς και δυσλιπιδαιμικούς φαινοτύπους ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή με μεταβολικό σύνδρομο (π.χ. κοιλιακού τύπου παχυσαρκία με αυξημένη περιφέρεια μέσης, παρουσία υπέρτασης, μειωμένες τιμές HDL – χοληστερόλης, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία) (Skoumas et al., 2007; Carr et al., 2004). Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η μεγάλη μεταβλητότητα στις τιμές των λιπιδίων (LDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL – χοληστερόλης, ApoB) τόσο στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές περιόδους όσο και μεταξύ των ατόμων της ίδιας οικογένειας (Mach et al., 2020). Ως εκ τούτου, η διάγνωση βασίζεται πλέον στην ανεύρεση του συνδυασμού υψηλών τιμών ApoB > 120 mg/dl και τριγλυκεριδίων >133 mg/dl, με παράλληλη παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (Veerkamp et al., 2002).

Η αναγνώριση ύπαρξης αυτού του πολύπλοκου τύπου μικτής δυσλιπιδαιμίας είναι ιδιαίτερα σημαντική στην καθημερινή κλινική πράξη καθώς επαναδιαστρωματώνει τον υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός ατόμου σε υψηλότερο επίπεδο. Στην FCH η παρουσία της υπερτριγλυκεριδαιμίας επιπλέον της ύπαρξης υψηλής LDL – χοληστερόλης αυξάνει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σηματοδοτώντας την αναγκαιότητα εφαρμογής πιο επιθετικής και σε πιο πρώιμο στάδιο υπολιπιδαιμικής αγωγής (Mach et al., 2020). Πέραν της φαρμακευτικής αγωγής, με τη χρήση κυρίως στατινών, πρωταρχική σημασία, ιδιαιτέρως σε

αυτόν τον τύπου οικογενούς δυσλιπιδαιμίας, έχει η εφαρμογή των υγιεινο-διαιτητικών μέτρων (μεσογειακή διατροφή, άσκηση). Σε σύγκριση με την FH η σωστή διατροφή και η άσκηση επιφέρουν μείωση των τιμών της χοληστερόλης και των λιπιδίων σε μεγαλύτερο ποσοστό στα άτομα με FCH.

1.1.3 Λιποπρωτεΐνη (α)

Παρά τις προσπάθειες για τη βέλτιστη διαχείριση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, η επίπτωση των καρδιαγγειακών παθήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, αν και παρουσιάζει πτωτική τάση, παραμένει ακόμα υψηλή (Visseren et al., 2021). Το γεγονός αυτό αποδίδεται εν μέρει στην παρουσία του λεγόμενου υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αναγνώριση των παραγόντων που συναποτελούν τον υπολειπόμενο αυτό κίνδυνο είναι κριτικής σημασίας (Matsuura et al., 2019). Σε αυτό το πλαίσιο, τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στον ρόλο της Lp(a) στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Η Lp(a) αποτελείται δομικά από ένα σωματίδιο LDL, στην ApoB της οποίας είναι συνδεδεμένη με δισουλφιδικό δεσμό μία απολιποπρωτεΐνη α [Apo(a)]. Λόγω της μικρής διαμέτρου της (<70 nm), η Lp(a) μπορεί και περνά εύκολα το φραγμό του ενδοθηλίου των αρτηριών συμμετέχοντας, όπως και η LDL, στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Πρόκειται για ένα ιδιαιτέρως αθηρογόνο μόριο που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας (Mach et al., 2020). Οι ιδιαίτερα αθηρογόνες ιδιότητές της αποδίδονται στην προ-θρομβωτική δράση που της προσδίδει η παρόμοια δομή της με το πλασμινογόνο, ενώ διαθέτει και προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες που σχετίζονται κυρίως με το υψηλό φορτίο οξειδωμένων φωσφολιπιδίων που φέρει (van der Valk et al., 2016).

Η συγκέντρωση της Lp(a) στο πλάσμα είναι σε ποσοστό > 90% γενετικά καθορισμένη από μεταλλάξεις στο γονίδιο της LPA που κωδικοποιεί την παραγωγή της Apo(a) (Kronenberg et al., 2022). Υπολογίζεται πως περίπου το 20% του γενικού πληθυσμού έχει υψηλά επίπεδα Lp(a), γεγονός που καθιστά την ύπαρξη αυξημένων τιμών Lp(a) ως την πλέον συχνή μονογονιδιακή διαταραχή λιπιδίων στο γενικό πληθυσμού (Kronenberg et al., 2022).

Τα τελευταία χρόνια, δεδομένα από μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης, μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) και σειρές μεντελιανών μελετών μεγάλης κλίμακας έχουν αποκαλύψει μια ισχυρή, γραμμική, αιτιολογική σχέση των τιμών της Lp(a) με ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας

νόσου, της περιφερικής αρτηριοπάθειας και της στένωσης αορτικής βαλβίδας αλλά και με την θνητότητα, καρδιαγγειακή και από κάθε αιτία (Arsenault & Kamstrup, 2022; Thomas et al., 2023). Η σχέση αυτή διαπιστώνεται και στα δύο φύλα καθώς και σε διαφορετικές εθνικές ομάδες πληθυσμών. Σημειώνεται επίσης πως η συσχέτιση αυτή είναι συνεχής και μάλιστα ανεξάρτητη των επιπέδων της LDL – χοληστερόλης, καθώς η αυξημένη Lp(a) φαίνεται πως έχει δυσμενείς επιδράσεις ακόμα και επί παρουσίας πολύ χαμηλών τιμών LDL - χοληστερόλης (Kronenberg et al., 2022). Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πως το 15% των ατόμων που εμφανίζουν πρώτο επεισόδιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν έχουν κανέναν από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Arsenault & Kamstrup, 2024). Η αυξημένη Lp(a) θα μπορούσε να εξηγήσει την παρουσία αθηροσκληρωτικής καρδιοπάθειας σε άτομα με λίγους ή καθόλου παράγοντες κινδύνου. Φαίνεται πως οι τιμές της Lp(a) μπορούν να επαναδιαστρωματώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μάλιστα, πρόσφατες αναλύσεις που λαμβάνουν υπ' όψιν τις τιμές της Lp(a) σε συνδυασμό με τον απόλυτο αρχικό συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο δείχνουν πως μία τιμή Lp(a)= 100mg/dl (~250 nmol/l) σχεδόν διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξαρτήτως του αρχικού απόλυτου κινδύνου (Kronenberg et al., 2022). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν την μέτρηση της Lp(a) σε κάθε άτομο μία φορά στην ζωή του, καθώς σύμφωνα με μία μελέτη άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα Lp(a) >180 mg/dl (>430 nmol/l) έχουν παρόμοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με αυτό των ατόμων με heFH (Mach et al., 2020). Σύμφωνα με πρόσφατο consensus ειδικών, τιμές Lp(a) ≥ 50 mg/dl (≥ 125 nmol/l) υποδηλώνουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, τιμές Lp(a) <75 nmol/l (<30 mg/dl) χαμηλό κίνδυνο και ενδιάμεσες τιμές μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Koschinsky et al., 2024).

Σχετικά με την φαρμακευτική θεραπεία, επί του παρόντος, η δράση παραγόντων που στοχεύουν ειδικά στην Lp(a) και συγκεκριμένα στο γονίδιο LPA στα ηπατοκύτταρα, όπως είναι το αντι-νοηματικό ολιγονουκλεοτίδιο pelacarsen και το μικρό παρεμβαλλόμενο RNA olpasiran ερευνώνται σε μελέτες φάσης 3 (Kaur et al., 2020). Τα δεδομένα δείχνουν πως οι παράγοντες αυτοί μειώνουν σημαντικά την Lp(a), ενώ αναμένονται και οι μελέτες έκβασης από το 2025 και μετά, όπου θα διαπιστωθεί εάν η μείωση αυτή οδηγεί και σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Arsenault & Kamstrup, 2024). Μέχρι τότε, η ανίχνευση αυξημένων τιμών Lp(a) θα πρέπει να οδηγεί σε πιο πρόωμη και επιθετική διαχείριση των λοιπών κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

2. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης ήταν η διαχρονική παρακολούθηση ασθενών με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, συγκεκριμένα με heFH και FCH, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο στην αρχή της περιόδου παρακολούθησης, ώστε να εκτιμηθεί η καρδιαγγειακή τους πρόγνωση καθώς και η επίδραση των επιπέδων της Lp(a) μαζί με τους λοιπούς κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

3. Μέθοδος

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης και συμμετέχοντες

Η μελέτη αυτή κοορτής περιλαμβάνει 909 ασθενείς ηλικίας >18 ετών με FH (n=433) ή FCH (n=476), που παρακολουθούνται στο ιατρείο λιπιδίων του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών σε περιοδικές επισκέψεις. Η περίοδος που πραγματοποιήθηκε η πρώτη επίσκεψη των ασθενών ορίστηκε από τον Ιανουάριο του 1999 έως το Δεκέμβριο του 2020. Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακή ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτίας, στεφανιαία νόσο ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή με οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική νοσολογική οντότητα κατά την αρχική εκτίμηση αποκλείστηκαν από την μελέτη. Στην πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο λιπιδίων κανένας ασθενής δεν ελάμβανε οποιαδήποτε υπολιπιδαιμική θεραπεία (υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ή φαρμακευτική αγωγή). Η περίοδος παρακολούθησης (follow-up period) ορίστηκε μέχρι τον Δεκέμβριο του 2023 και όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον δύο χρόνια πρόσφατου follow-up.

Κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθη ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό από όλους τους συμμετέχοντες, συλλέχθηκαν τα δημογραφικά δεδομένα, πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση καθώς και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης ιατρείου και βιοχημικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης των επιπέδων της Lp(a). Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν περιοδικές επισκέψεις στο ιατρείο λιπιδίων, τουλάχιστον δύο φορές ετησίως, για αξιολόγηση του λιπιδαιμικού προφίλ, βελτιστοποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής, εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων καθώς και για τη διαχείριση και αντιμετώπιση των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου όλα τα άτομα ελάμβαναν φαρμακευτική υπολιπιδαιμική αγωγή που περιείχε στατίνες και, όπου χρειαζόταν, και άλλους παράγοντες (δηλαδή εξετιμίμπη, φιμπράτη ή αναστολείς PCSK9).

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου (που ορίστηκε ως έμφραγμα του μυοκαρδίου, επαναγγείωση στεφανιαίας αρτηρίας ή στένωση στεφανιαίας αρτηρίας >50% σε στεφανιογραφικό έλεγχο) και του αγγειακού εγκεφαλικό επεισόδιο (που ορίστηκε ως αιφνίδια εμφάνιση νέου νευρολογικού ελλείμματος που παρέμεινε για τουλάχιστον 24 ώρες και επιβεβαιώθηκε με αξονική ή/και μαγνητική τομογραφία ή/και αγγειογραφία εγκεφάλου). Δευτερεύον καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος ήταν η επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα νοσοκομειακά αρχεία και όλα τα άλλα διαθέσιμα ιατρικά

έγγραφα εξετάστηκαν από τους ερευνητές της μελέτης για την επαλήθευση της έκβασης. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Ιδρύματος για την έρευνα σε ανθρώπους, ακολουθεί τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση. Όλες οι διαδικασίες ήταν σύμφωνες με τις θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες.

3.2 Βιοχημικές μετρήσεις και υπολογισμός των παραγόντων κινδύνου

Από όλους τους ασθενείς ελήφθη δείγμα φλεβικού αίματος νηστείας για τον προσδιορισμό της γλυκόζης στο πλάσμα, της νεφρικής λειτουργίας, του λιπιδαιμικού προφίλ καθώς και των επιπέδων της Lp(a). Η ολική χοληστερόλη, η HDL - χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η LDL χοληστερόλη και η γλυκόζη ορού μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας το Σύστημα Κλινικής Χημείας Siemens Advia 1650 (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Γερμανία). Η Lp(a) και η ApoB μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση ανοσονεφελομετρίας (Siemens Healthcare Diagnostics, Liederbach, Γερμανία). Έγινε καταγραφή των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικά με ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς παπούτσια. Υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος βάσει της εξίσωσης: σωματικό βάρος/ύψος² (kg/m²). Ως ενεργοί καπνιστές ορίστηκαν εκείνοι που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ή άλλες μορφές καπνού καθημερινά. Ετέθη η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με ανεύρεση τιμών γλυκόζης αίματος νηστείας >125 mg/dl σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις ή με διαγνωστικό τεστ ανοχής γλυκόζης ή εάν υπήρχε χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων. Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ορίστηκε βάσει επιπέδων γλυκόζης νηστείας μεταξύ 100 και 125 mg/dl. Η διάγνωση της heFH βασίστηκε στο Dutch Lipid Clinic Network Score (Mach et al., 2020) και η διάγνωση της FCH βασίστηκε στο συνδυασμό ApoB >120 mg/dl και τριγλυκεριδίων >133 mg/dl με συνοδό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC (Mach et al., 2020). Η διάγνωση της υπέρτασης βασίστηκε στην ανεύρεση τιμών αρτηριακής πίεσης $\geq 140/90$ mmHg ή στη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων.

3.3 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες και ποσοστά, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές εμφανίζονται ως μέσες τιμές με τυπικές αποκλίσεις. Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων της μελέτης (άτομα με FH έναντι FCH) εντοπίστηκαν χρη-

σιμοποιώντας το Student 's independent samples t-test ή το τεστ χ -τετράγωνο όπου ενδείκνυται. Η ανάλυση Cox παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί: 1) η επίδραση της παρουσίας FH έναντι FCH στη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στο σύνολο του πληθυσμού, 2) η επίδραση της Lp(a) ως κατηγορικής μεταβλητής ($Lp(a) \geq 30$ mg/dl ή < 30 mg/dl) στη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με FH ή FCH, 3) η επίδραση της Lp(a) ως κατηγορικής μεταβλητής ($Lp(a) \geq 30$ mg/dl ή < 30 mg/dl) στην επίπτωση του διαβήτη τύπου 2, σε άτομα με FH ή FCH, μετά από έλεγχο για τους συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα Cox παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως αναλογίες κινδύνου (HR) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI). Πραγματοποιήθηκαν διαγνωστικοί έλεγχοι συγγραμμικότητας για να αποκλειστεί η ύπαρξη υψηλών συσχετίσεων μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών. Τιμή p μικρότερη από 0,05 υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα σε κάθε ανάλυση. Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics for Windows, έκδοση 25.0 (IBM Corp., Armonk, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ).

4. Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης (n=909) περιελάμβανε 433 ασθενείς με FH (μέση ηλικία 44.2±12.8 έτη, άνδρες 34%) και 476 ασθενείς με FCH (μέση ηλικία 49.0±11.1 έτη, άνδρες 57%), χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης (baseline). Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν για μια μέση περίοδο παρακολούθησης 9.6±7.6 ετών. Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα στην αρχή και κατά τη διάρκεια του follow-up των δύο υποομάδων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Όσον αφορά τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι ασθενείς με FCH σε σύγκριση με τους ασθενείς με FH ήταν καπνιστές σε μεγαλύτερο ποσοστό (37.1% έναντι 26.7%, p=0.001), είχαν μεγαλύτερο ποσοστό υπέρτασης (35.7% έναντι 9.7%, p<0.001) και διαβήτη (11% έναντι 1.8%, p<0.001) στο baseline, καθώς και μεγαλύτερη επίπτωση υπέρτασης (17.2% έναντι 11.6%, p=0.04) και διαβήτη (9.5% έναντι 3.3%, p<0.001) κατά την περίοδο παρακολούθησης. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με FH είχαν μεγαλύτερα επίπεδα Lp(a) (37.4±40.3 έναντι 29.7±34.6 mg/dl, p=0.003), καθώς και μεγαλύτερο ποσοστό αυξημένων επιπέδων Lp(a) (≥30, 50 ή 80 mg/dl, p<0.05 σε όλες τις περιπτώσεις).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών με FH¹ και FCH² στην αρχή και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Μεταβλητές	Ασθενείς με FH ¹ (n=433)	Ασθενείς με FCH ² (n=476)	p-value
Ηλικία (έτη)	44.2±12.8	49.0±11.1	<0.001
Άνδρες (%)	33.9	57.6	<0.01
Καπνιστές (%)	26.7	37.1	0.001
ΔΜΣ ³ (kg/m ²)	24.9±3.9	27.7±3.4	<0.001
Περιφέρεια μέσης (cm)	83.2±11.4	93.9±10.7	<0.001
ΑΥ ⁴ στο baseline (%)	9.7	35.7	<0.001
Διαβήτης στο baseline (%)	1.8	11.0	<0.001
Ολική χοληστερόλη στο baseline (mg/dl)	337.9±78.4	276.2±53.6	<0.001

Τριγλυκερίδια στο baseline (mg/dl)	114.2±50.9	269.1±144.8	<0.001
HDL-C ⁵ στο baseline (mg/dl)	52.4±13.5	42.8±10.7	<0.001
LDL-C ⁶ στο baseline (mg/dl)	262.6±78.7	184.2±51.9	<0.001
Lp(a) ⁷ (mg/dl)	37.4±40.3	29.7±34.6	0.003
Lp(a) ⁷ ≥ 30 mg/dl (%)	40.5	31.4	0.006
Lp(a) ⁷ ≥ 50 mg/dl (%)	27.3	17.9	0.001
Lp(a) ⁷ ≥ 80 mg/dl (%)	13.3	8.3	0.018
Γλυκόζη αίματος στο baseline (mg/dl)	91.0±11.1	102.1±20.6	<0.001
Νέο-εμφανισθείσα ΑΥ ⁴ (%)	11.6	17.2	0.04
Νέο-εμφανισθείς διαβήτης (%)	3.3	9.5	<0.001
LDL-C ⁶ στην τελευταία επίσκεψη (mg/dl)	134.6±56.8	116.9±43.2	0.001
Νέο-εμφανισθείσα ΚΑ ⁸ νόσος (%)	8.1	5.5	0.035

¹ familial hypercholesterolemia, ² familial combined hypercholesterolemia,

³ δείκτης μάζας σώματος, ⁴ αρτηριακή υπέρταση, ⁵ high-density lipoprotein cholesterol,

⁶ low-density lipoprotein cholesterol, ⁷ lipoprotein(a), ⁸ καρδιαγγειακή νόσος

Η επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά την περίοδο παρακολούθησης στο σύνολο του πληθυσμού ήταν 6.6% (n=60), ενώ ήταν μεγαλύτερη στους FH σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH (8.1% έναντι 5.5%, p=0.03). Η ανάλυση πολλαπλής Cox παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού έδειξε ότι οι ασθενείς με FH είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH (HR 2.17, 95% CI 1.10-4.26, p=0.02), μετά από πλήρη προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (**Πίνακας 2**). Μεταξύ των άλλων μεταβλητών που εισήχθησαν στο μοντέλο παλινδρόμησης, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου ήταν: το κάπνισμα (HR 1.81 95% CI 1.05-3.13, p=0.03), η ηλικία (HR 1.04 95% CI 1.01-1.07, p=0.004), το άρρεν φύλο (HR 2.76 95% CI 1.60-4.73, p<0.001) και ο διαβήτης κατά την έναρξη (HR 2.75 95% CI 1.31-5.78, p=0.007) (**Πίνακας 2**). Η ανάλυση πολλαπλής Cox παλινδρόμησης στους ασθενείς με FH αποκάλυψε ότι ανεξάρτητοι προγνωστικοί

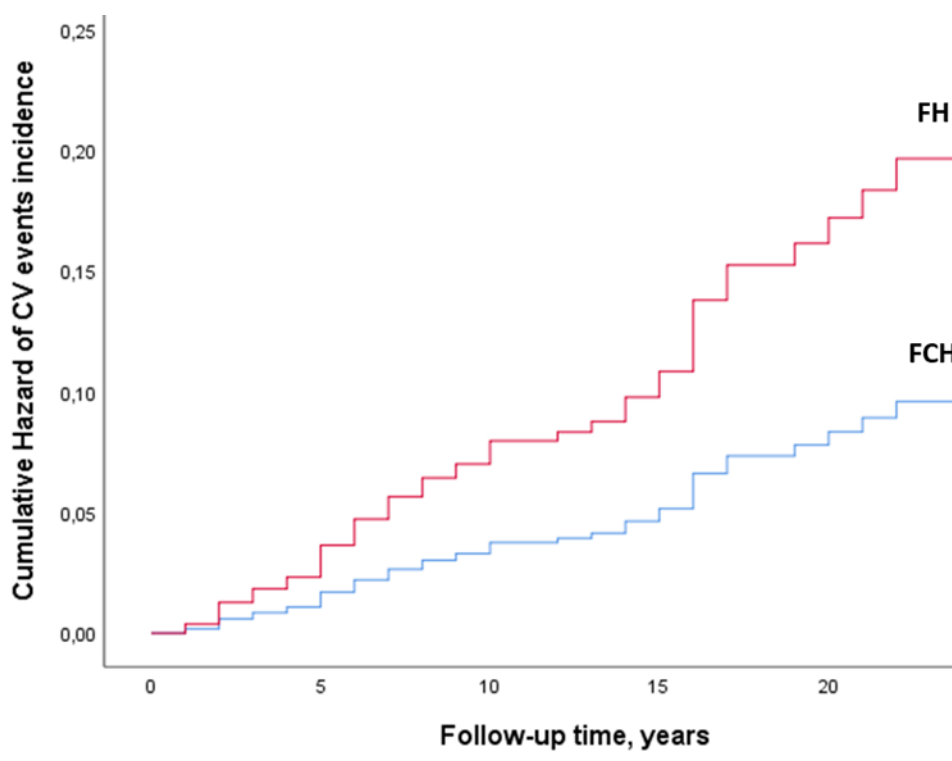
παράγοντες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου ήταν: το άρρεν φύλο (HR 5.26 95% CI 2.37-11.67, $p < 0.001$), η αυξημένη Lp(a) ($\geq 30 \text{ mg/dl}$) (HR 2.37 95% CI 1.41-4.90, $p = 0.02$), η LDL - χοληστερόλη κατά την έναρξη (HR 1.01 95% CI 1.00-1.01, $p = 0.03$) και η αρτηριακή υπέρταση κατά την έναρξη (HR 2.74 95% CI 1.05-7.14), μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (**Πίνακας 3**). Η ανάλυση πολλαπλής Cox παλινδρόμησης στους ασθενείς με FCH έδειξε ότι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου ήταν: το άρρεν φύλο (HR 3.65 95% CI 1.14-11.63, $p = 0.03$) και ο διαβήτης κατά την έναρξη (HR 3.56 95% CI 1.19-11.33, $p = 0.03$), ενώ η αυξημένη Lp(a) δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (**Πίνακας 4**). Οι καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού νόσου στο σύνολο του πληθυσμού, τους ασθενείς με FH και FCH παρουσιάζονται στα Σχήματα 1, 2 και 3, αντίστοιχα.

Πίνακας 2. Ανάλυση Cox παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στο σύνολο του πληθυσμού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Προγνωστικοί παράγοντες	HR (95% CI)	p-value
Ηλικία (έτη)	1.04 (1.01-1.07)	0.004
Άρρεν φύλο	2.76 (1.60-4.73)	<0.001
$\Delta \text{ΜΣ}^1$ (kg/m^2)	1.02 (0.95-1.09)	0.59
FH ² vs FCH ³	2.17 (1.10-4.26)	0.02
Διαβήτης	2.75 (1.31-5.78)	0.007
Αρτηριακή Υπέρταση	1.97 (1.08-3.59)	0.06
Κάπνισμα	1.81 (1.05-3.13)	0.03
LDL-C ⁴ στο baseline (mg/dl)	1.00 (0.99-1.01)	0.21
LDL-C ⁴ στην τελευταία επίσκεψη (mg/dl)	0.99 (0.99-1.00)	0.22

¹ δείκτης μάζας σώματος, ² familial hypercholesterolemia,

³ familial combined hyperlipidemia, ⁴ low-density lipoprotein cholesterol



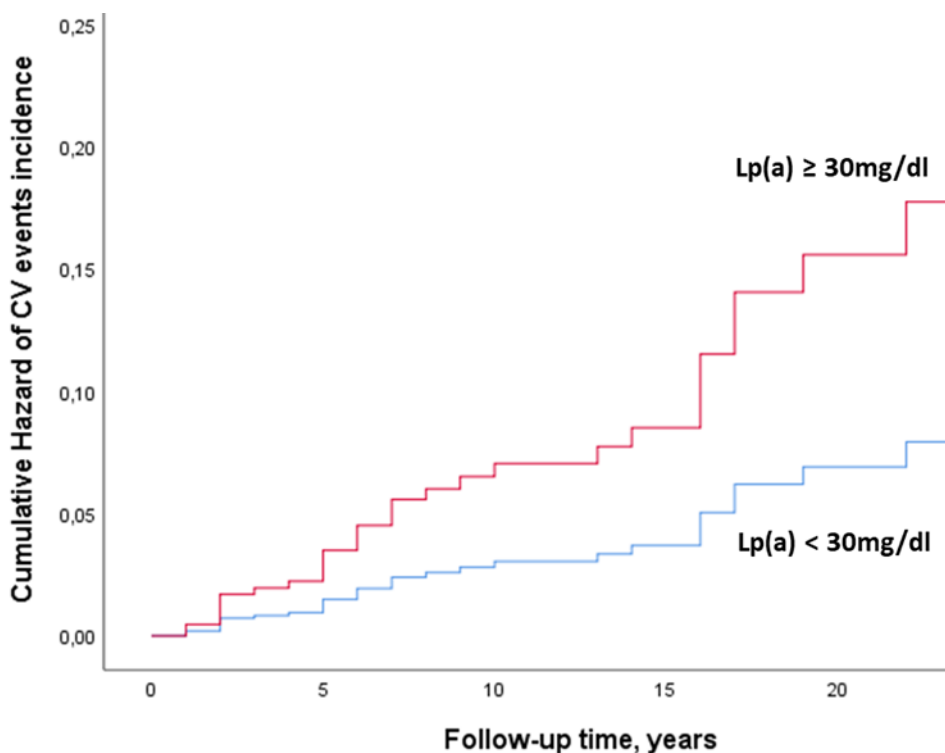
Σχήμα 1. Καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με FH και FCH μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Η σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης δείχνει σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. FH, familial hypercholesterolemia; FCH, familial combined hyperlipidemia

Πίνακας 3. Ανάλυση Cox παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με FH¹ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Προγνωστικοί παράγοντες	HR (95% CI)	p-value
Ηλικία (έτη)	1.02 (0.98-1.05)	0.38
Άρρεν φύλο	5.26 (2.37-11.67)	<0.001
ΔΜΣ ² (kg/m ²)	0.94 (0.84-1.06)	0.59
Διαβήτης	1.13 (0.23-5.45)	0.88
Αρτηριακή Υπέρταση	2.74 (1.05-7.14)	0.04
Κάπνισμα	1.74 (0.83-3.77)	0.14
Lp(a) ³ ≥ 30 mg/dl	2.37 (1.41-4.90)	0.02
LDL-C ⁴ στο baseline (mg/dl)	1.01 (1.00-1.01)	0.03
LDL-C ⁴ στην τελευταία επίσκεψη (mg/dl)	0.99 (0.98-1.00)	0.14

¹ familial hypercholesterolemia, ² δείκτης μάζας σώματος, ³ lipoprotein(a)

⁴ low-density lipoprotein cholesterol



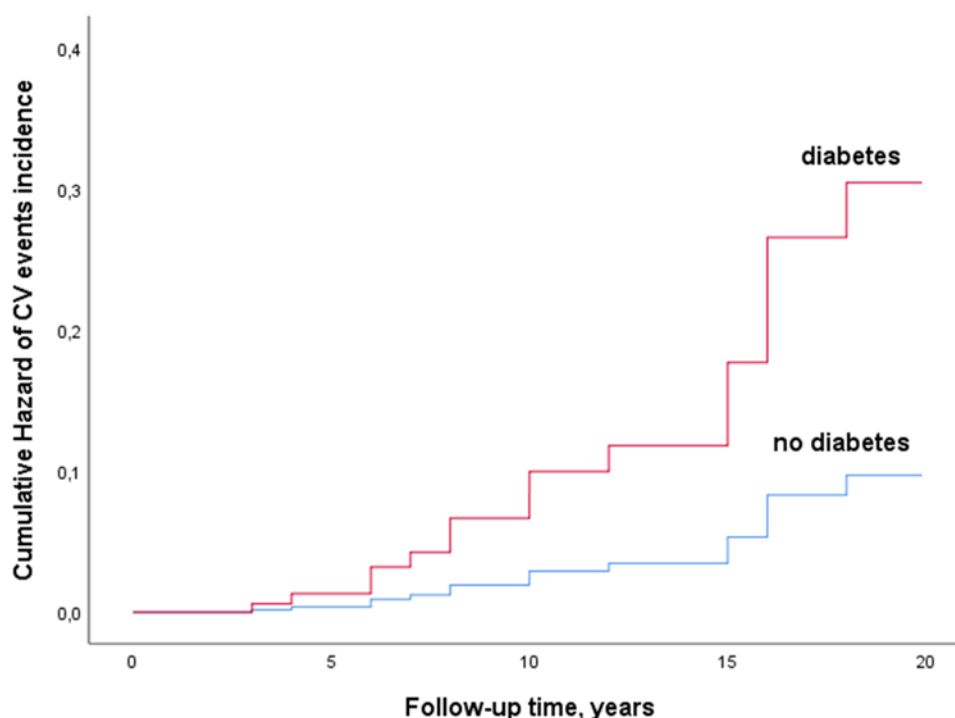
Σχήμα 2. Καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με FH με υψηλά και χαμηλά επίπεδα Lp(a) μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Η σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης δείχνει σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. FH, familial hypercholesterolemia; Lp(a), lipoprotein (a)

Πίνακας 4. Ανάλυση Cox παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με FCH¹ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Προγνωστικοί παράγοντες	HR (95% CI)	p-value
Ηλικία (έτη)	1.05 (0.99-1.11)	0.09
Άρρεν φύλο	3.65 (1.14-11.63)	0.03
ΔΜΣ ² (kg/m ²)	1.06 (0.91-1.23)	0.45
Διαβήτης	3.56 (1.19-11.33)	0.03
Αρτηριακή Υπέρταση	1.21 (0.41-3.56)	0.73

Κάπνισμα	2.43 (0.82-7.23)	0.11
Lp(a) ³ ≥ 30 mg/dl	0.57 (0.17-1.91)	0.36
LDL-C ⁴ στο baseline (mg/dl)	0.99 (0.98-1.01)	0.48

¹ familial combined hyperlipidemia, ² δείκτης μάζας σώματος, ³ lipoprotein(a), ⁴ low-density lipoprotein cholesterol



Σχήμα 3. Καμπύλες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με FCH, χωρίς και με διαβήτη μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Η σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης δείχνει σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. FCH, familial combined hyperlipidemia

Όσον αφορά τον νεοεμφανισθέντα διαβήτη κατά την περίοδο παρακολούθησης, η πολλαπλή ανάλυση Cox παλινδρόμησης στους ασθενείς με FCH αποκάλυψε ότι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της επίπτωσης του διαβήτη ήταν: τα επίπεδα Lp(a) (HR 0.22 95% CI 0.06-0.76, $p=0.017$ για $Lp(a) \geq 30 \text{mg/dl}$) και η παρουσία διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας κατά την έναρξη (HR 2.83 95% CI 1.11-7.19 $p=0.029$), μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, τριγλυκερίδια και περίμετρος μέσης). Από την άλλη πλευρά, η πολλαπλή ανάλυση Cox παλινδρόμησης στους ασθενείς με FH αποκάλυψε ότι μόνο τα αρχικά επίπεδα γλυκόζης (HR 1.10 95% CI 1.05-

1.15, $p < 0.001$) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της επίπτωσης διαβήτη, ενώ η αυξημένη Lp(a) (≥ 30 mg/dl) δεν ήταν, μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, τριγλυκερίδια και περίμετρος μέσης).

5. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Η μελέτη αυτή διαχρονικής παρατήρησης υποδηλώνει ότι μεταξύ των ασθενών με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες, οι ασθενείς με ετερόζυγη FH έχουν χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς με FCH. Οι ασθενείς με FH εμφάνισαν διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH, μετά από περίοδο παρακολούθησης 9 ετών, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και ανεξάρτητα από τις τιμές LDL - χοληστερόλης στο τέλος της παρακολούθησης. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη δείχνει την επίδραση των επιπέδων της Lp(a) στην καρδιαγγειακή πρόγνωση αυτού του ειδικού πληθυσμού ατόμων με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ασθενείς με FH η αυξημένη Lp(a) φαίνεται να επαναδιαστρωματώνει ανεξάρτητα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ανώτερο επίπεδο, καθώς σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ σε ασθενείς με FCH η Lp(a) δεν φαίνεται να φέρει ανεξάρτητο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επίσης, όσον αφορά τη συσχέτιση της Lp(a) με τον διαβήτη, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, σε ασθενείς με FCH η αυξημένη Lp(a) σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, ενώ σε ασθενείς με FH τα επίπεδα Lp(a) δεν φαίνεται να σχετίζονται με την επίπτωση του διαβήτη.

Είναι γνωστό ότι οι οικογενείς δυσλιπιδαιμίες συνδέονται με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mach et al., 2020). Πράγματι, όσον αφορά την ετερόζυγη FH, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 διαχρονικών μελετών έδειξε ότι σε ασθενείς με FH ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτου ήταν 1.87 σε σύγκριση με άτομα χωρίς FH (Yu et al., 2022). Επίσης, σε μια μελέτη παρακολούθησης 15 ετών που συνέκρινε έναν μικρό αριθμό ασθενών με FCH (n=86) με τους νορμολιπιδαιμικούς συγγενείς τους, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αποδείχθηκε υψηλότερος στους ασθενείς με FCH (HR= 4.7) (Luijten et al., 2019). Ωστόσο, δεδομένα από διαχρονικές μελέτες που να συγκρίνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ ατόμων με FH και FCH είναι σπάνια. Στοιχεία από συγχρονικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου είναι αυξημένος σε ασθενείς με FH και FCH (Skoumas et al., 2007; Vikulova et al., 2021]. Η παρούσα μελέτη που περιλαμβάνει ένα σημαντικό δείγμα ασθενών με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο αρχικά, με μακρά περίοδο παρακολούθησης, υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με FH έχουν χειρότερη πρόγνωση διαχρονικά σε σύγκριση με τους ασθενείς με FCH, ακόμη

και μετά από πλήρη προσαρμογή για δημογραφικούς και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, τόσο τα αρχικά όσο και αυτά στο τέλος της παρακολούθησης. Επίσης, παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση και ο διαβήτης, ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με FCH, οι ασθενείς με FH εξακολουθούσαν να έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη από τη βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου που συμπεριέλαβε 1,985 ασθενείς με FCH και 508 με FH, οι πιθανότητες για στεφανιαία νόσο ήταν σχεδόν παρόμοιες για τα άτομα FH (OR 2,38) και τα άτομα με FCH (OR 2,72) (Trinder et al., 2021). Ωστόσο, τα μοντέλα κινδύνου σε αυτή τη μελέτη προσαρμόστηκαν μόνο για δημογραφικούς παράγοντες και πιο συγκεκριμένα μόνο για την ηλικία και το φύλο.

Τα διαφορετικά ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ ασθενών με FH που αναφέρονται στη βιβλιογραφία υπογραμμίζουν τη σημασία του εντοπισμού πρόσθετων παραγόντων κινδύνου, πέρα από τη LDL - χοληστερόλη που θα μπορούσαν να συμπληρώσουν την αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτήν την, εξ ορισμού, ομάδα ατόμων υψηλού κινδύνου με οικογενή δυσλιπιδαιμία (Bianconi et al., 2021). Ως εκ τούτου, είναι αξιοσημείωτο ότι όταν προσπαθήσαμε να αναλύσουμε τους παράγοντες κινδύνου που καθορίζουν την πρόγνωση στην κάθε ομάδα του πληθυσμού μας ξεχωριστά, διαπιστώσαμε ότι στους ασθενείς με FH η ταυτόχρονη παρουσία αυξημένης Lp(a) αποτελεί έναν επιβλαβή επιπρόσθετο παράγοντα, καθώς διπλασιάζει τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου ή των επιπέδων της LDL - χοληστερόλης τόσο στην αρχική όσο και στην τελική επίσκεψη. Το εύρημα αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης 6 μελετών κοορτής που δείχνει ότι τα άτομα με FH και υψηλά επίπεδα Lp(a) έχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, συγκεκριμένα σχετικό κίνδυνο 1.97 (Watanabe et al., 2020). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παραπάνω μετα-ανάλυση χρησιμοποίησαν την τιμή των 50 ή 60 mg/dl ως όριο για τον καθορισμό των υψηλών επιπέδων Lp(a). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη η συσχέτιση της αυξημένης Lp(a) με τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποδείχθηκε ακόμη και για χαμηλότερες τιμές, καθώς χρησιμοποιήσαμε την τιμή των 30 mg/dl ως όριο. Υπάρχει μόνο μία μελέτη που χρησιμοποίησε την ίδια τιμή των 30 mg/dl για τον ορισμό υψηλών επιπέδων Lp(a), αποκαλύπτοντας έναν σχετικό κίνδυνο 1.5 για τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε 2,400 ασθενείς με FH (Jansen et al., 2004). Σύμφωνα με τη μελέτη μας, η αρτηριακή υπέρταση έχει

επίσης ανεξάρτητη προγνωστική αξία στους ασθενείς με FH, πέραν της LDL - χοληστερόλης, της Lp(a) και του ανδρικού φύλου, υπογραμμίζοντας τη σημασία της συστηματικής και αποτελεσματικής διαχείρισης όλων των παραδοσιακών τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτήν την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου (Bianconi et al., 2021).

Από την άλλη πλευρά, η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι στον άλλο ειδικό πληθυσμό με οικογενή δυσλιπιδαιμία, αυτόν των ασθενών με FCH, τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) δεν είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας. Αυτή η παρατήρηση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στους ασθενείς με FCH τόσο η μέση τιμή των επιπέδων Lp(a) όσο και το ποσοστό των ατόμων με αυξημένη Lp(a) (≥ 30 , ≥ 50 , ≥ 80 mg/dl) δεν είναι τόσο υψηλά σε σύγκριση με τους ασθενείς με FH. Τα υψηλότερα επίπεδα Lp(a) στον πληθυσμό των FH θα μπορούσαν να σχετίζονται με το γεγονός ότι ο καταβολισμός της Lp(a) μεσολαβείται επίσης από υποδοχείς της LDL (McCormick & Schneider, 2019). Ωστόσο, το πλήρως προσαρμοσμένο για συγχυτικούς παράγοντες μοντέλο παλινδρόμησης ανέδειξε την παρουσία του διαβήτη τύπου 2 ως ισχυρού ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα, ο οποίος τριπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, πέρα από όλους τους άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και το ανδρικό φύλο. Πράγματι, οι μεταβολικές διαταραχές, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο διαβήτης είναι τα βασικά χαρακτηριστικά αυτής της ιδιαίτερης μορφής μικτής δυσλιπιδαιμίας. Εξάλλου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, στην ομάδα των ασθενών με FCH υπήρχε μεγαλύτερο ποσοστό διαβήτη και άλλων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά την παρακολούθηση, σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με FH. Τα δεδομένα από μελέτες παρακολούθησης σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή πρόγνωση των ασθενών με FCH είναι σπάνια. Μια καινοτομία της παρούσας μελέτης είναι ότι εξετάζει τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου και τον ρόλο της Lp(a) στην καρδιαγγειακή νόσο σε μια μεγάλη ομάδα ατόμων με FCH, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την αρχική αξιολόγηση.

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι στον γενικό πληθυσμό τα επίπεδα της Lp(a) σχετίζονται αντιστρόφως με τον διαβήτη τύπου 2 (Kronenberg et al., 2022). Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση σε ειδικούς πληθυσμούς με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες δεν έχει συζητηθεί διεξοδικά στη βιβλιογραφία. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώσαμε ότι η παραπάνω συσχέτιση υπάρχει και στην υποομάδα των ασθενών με FCH αλλά όχι σε αυτούς με FH. Όπως δείξαμε σε μια πρόσφατη μελέτη, τα άτομα με FCH και αυξημένη Lp(a) αποτελούν μια ξεχωριστή υποομάδα που

χαρακτηρίζεται από ένα λιπιδαιμικό προφίλ με λιγότερο έντονες τις δυσλιπιδαιμικές ανωμαλίες που συνοδεύουν τον διαβήτη, δηλαδή την υπερτριγλυκεριδαιμία και την χαμηλή HDL - χοληστερόλη (Skoumas et al., 2023). Το γεγονός αυτό θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει το ότι οι ασθενείς με FCH και αυξημένη Lp(a) είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Από την άλλη πλευρά, η απουσία αυτής της συσχέτισης στα άτομα με FH θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη χαμηλή επίπτωση του διαβήτη σε αυτόν τον πληθυσμό. Μεταξύ των δυνατών σημείων της παρούσας μελέτης είναι το μεγάλο μέγεθος του δείγματος, που περιλαμβάνει δύο ομάδες ασθενών με συχνές οικογενείς δυσλιπιδαιμίες, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την αρχική αξιολόγηση. Επίσης, πλεονεκτήματα είναι η διαχρονική παρακολούθηση σε μία μεγάλη χρονική περίοδο. Από την άλλη πλευρά, ένας περιορισμός της μελέτης θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι δεν εξετάστηκε η επίδραση των διαφορετικών κατηγοριών υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Ωστόσο, τα περισσότερα άτομα ήταν υπό θεραπεία με στατίνη και εξετιμίμπη και τα αποτελέσματα των μοντέλων Cox παλινδρόμησης προσαρμόστηκαν για την υπολιπιδαιμική επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής, όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στα επίπεδα της LDL - χοληστερόλης που επιτεύχθηκαν στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη παρατήρησης μιας μεγάλης κοορτής ασθενών με οικογενείς δυσλιπιδαιμίες, συμπεριλαμβανομένων ατόμων με FH και FCH, δείχνει ότι τα άτομα με FH έχουν χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση. Επιπλέον, η παρουσία αυξημένης Lp(a) χρησιμεύει ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με FH και επαναταξινομεί αυτούς που παρουσιάζουν αυτόν τον επικίνδυνο συνδυασμό σε ακόμη υψηλότερο επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την ανάγκη αυστηρότερου ελέγχου όλων των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και την ανάγκη εφαρμογής στην κλινική πράξη των αναπτυσσόμενων στοχευμένων θεραπειών έναντι της Lp(a). Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με FCH η Lp(a) φαίνεται να φέρει σε λιγότερο βαθμό ανεξάρτητο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ αντιθέτως η παρουσία μεταβολικών ανωμαλιών, όπως ο διαβήτης, φαίνεται να είναι ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου, γεγονός που απαιτεί την έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του προδιαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, το γεγονός ότι η «παράδοξη» αντίστροφη σχέση μεταξύ Lp(a) και νεοεμφανιζόμενου διαβήτη αποδεικνύεται στους ασθενείς με FCH αλλά όχι στους ασθενείς με FH χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

Akiyamen, L.E., Genest, J., Shan, S.D., Reel, R.L., Albaum, J.M., Chu, A., & Tu, J.V. (2017). Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 7(9), e016461.

Arsenault, B.J., & Kamstrup, P.R. (2024). Eight reasons why lipoprotein(a) should be measured in everyone at least once in a lifetime. *Eur Heart J*, ehae191.

Arsenault, B.J., & Kamstrup, P.R. (2022). Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: a genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*, 349, 7–16.

Beheshti, S.O., Madsen, C.M., Varbo, A., & Nordestgaard, B.G. (2020). Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*, 75(20), 2553-2566.

Bianconi, V., Banach, M., Pirro, M., & International Lipid Expert Panel (ILEP). (2021). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc Med*, 31(4), 205-215.

Boren, J., Chapman, M.J., Krauss, R.M., Packard, C.J., Bentzon, J.F., Binder, C.J., Daemen, M.J., Demer, L.L., Hegele, R.A., Nicholls, S.J., Nordestgaard, B.G., Watts, G.F., Bruckert, E., Fazio, S., Ference, B.A., Graham, I., Horton, J.D., Landmesser, U., Laufs, U., Masana, L., Pasterkamp, G., Raal, F.J., Ray, K.K., Schunkert, H., Taskinen, M.R., van de Sluis, B., Wiklund, O., Tokgozoglu, L., Catapano, A.L., & Ginsberg, H.N. (2020). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 41(24), 2313-2330.

Brahm, A.J., & Hegele, R.A. (2016). Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol*, 27(2), 131-140.

Carr, M.C., & Brunzell, J.D. (2004). Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2601-2607.

De Luca, L., Arca, M., Temporelli, P.L., Colivicchi, F., Gonzini, L., Lucci, D., Bosco, B., Callerame, M., Lettica, G.V., Di Lenarda, A., Gulizia, M.M. & START Investigators. (2018). Prevalence and pharmacologic management of familial hypercholesterolemia in an unselected contemporary cohort of patients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol*, 41(8), 1075-1083.

Defesche, J.C., Gidding, S.S., Harada-Shiba, M., Hegele, R.A., Santos, R.D., & Wierzbicki, A.S. (2017). Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Prim*, 3, 17093.

Gulizia, M.M., Maggioni, A.P., Abrignani, M.G., Bilato, C., Mangiacapra, F., Sanchez, F.A, Piovaccari, G., Montagna, L., Marini, M., De Biasio, M., Averna, M., Casula, M., Colivicchi, F., Fabbri, G., Lucci, D., Zampoleri, V., Catapano, A.L., & POSTER Investigators. (2020). Prevalence of familial hypercholesterolaemia (FH) in Italian Patients with coronary artery disease: the POSTER study. *Atherosclerosis*, 308, 32-38.

Jansen, A.C., van Aalst-Cohen, E.S., Tanck, M.W., Trip, M.D., Lansberg, P.J., Liem, A.H., van Lennep, H.W., Sijbrands, E.J., & Kastelein, J.J. (2004). The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*, 256(6), 482-490.

Kaur, G., Abdelrahman, K., Berman, A.N., Biery, D.W., Shiyovich, A., Huck, D., Garshick, M., Blankstein, R., & Weber, B. (2024). Lipoprotein(a): Emerging insights and therapeutics. *Am J Prev Cardiol*, 18, 100641.

Koschinsky, M.L., Bajaj, A., Boffa, M.B., Dixon, D.L., Ferdinand, K.C., Gidding, S.S., Gill, E.A., Jacobson, T.A., Michos, E.D., Safarova, M.S., Soffer, D.E., Taub, P.R., Wilkinson, M.J., Wilson, D.P., & Ballantyne, C.M. (2024). A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *J Clin Lipidol*, S1933-2874(24)00033-3, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.03.001>

Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E.S.G., Ference, B.A., Arsenault, B.J., Berglund, L., Dweck, M.R., Koschinsky, M., Lambert, G., Mach, F., McNeal, C.J., Moriarty, P.M., Natarajan, P., Nordestgaard, B.G., Parhofer, K.G., Virani, S.S., von Eckardstein, A., Watts, G.F., Stock, J.K., Ray, K.K., Tokgözoğlu, L.S., & Catapano, A.L. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*, 43(39), 3925-3946.

Luijten, J., van Greevenbroek, M.M.J., Schaper, N.C., Meex, S.J.R., van der Steen, C., Meijer, L.J., de Boer, D., de Graaf, J., Stehouwer, C.D.A., & Brouwers, M.C.G.J. (2019). Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. *Atherosclerosis*, 280, 1-6.

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M.J., De Backer, G.G., Delgado, V., Ference, B.A., Graham, I.M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T.R., Riccardi, G., Richter, D.J., Sabatine, M.S., Taskinen, M.R., Tokgozoglou, L., Wiklund, O., & ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41(1), 111-188.

Matsuura, Y., Kanter, J.E., & Bornfeldt, K.E. Highlighting Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. (2019). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(1), e1-e9.

McCormick, S.P.A., & Schneider, W.J. (2019). Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology*, 51(2), 155-164.

Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., Kuder, J.F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S.M., Sever, P.S., Pedersen, T.R., & FOURIER Steering Committee and Investigators. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 376(18), 1713-1722.

Schwartz, G.G., Steg, P.G., Szarek, M., Bhatt, D.L., Bittner, V.A., Diaz, R., Edelberg, J.M., Goodman, S.G., Hanotin, C., Harrington, R.A., Jukema, J.W., Lecorps, G., Mahaffey, K.W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M.T., Sasiela, W.J., Tamby, J.F., Tricoci, P., White, H.D., Zeiher, A.M., & ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. (2018). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 379(22), 2097-2107.

Skoumas, I., Andrikou, I., Grigoriou, K., Dima, I., Lazarou, E., Vlachopoulos, C., & Tsioufis, K. (2023). Lipoprotein(a), metabolic profile and new-onset type 2 diabetes in patients with familial combined hyperlipidemia: A 9 year follow-up study. *J Clin Lipidol*, 17(4), 512-518.

Skoumas, I., Masoura, C., Pitsavos, C., Tousoulis, D., Papadimitriou, L., Aznaouridis, K., Chrysohoou, C., Giotsas, N., Toutouza, M., Tentolouris, C., Antoniadis, C., & Stefanadis, C. (2007). Evidence that non-lipid cardiovascular risk factors are associated with high prevalence of coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Int J Cardiol*, *121*(2), 178-183.

Skoumas, J., Papadimitriou, L., Pitsavos, C., Masoura, C., Giotsas, N., Chrysohoou, C., Toutouza, M., Panagiotakos, D., & Stefanadis, C. (2007). Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*, *56*(1), 135-141.

Tarugi, P., Bertolini, S., Calandra, S., Arca, M., Angelico, F., Casula, M., Cefalù, A.B., D'Erasmus, L., Fortunato, G., Perrone-Filardi, P., Rubba, P., Suppressa, P., Averna, M., & Catapano, A.L. (2024). Consensus document on diagnosis and management of familial hypercholesterolemia from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *S0939-4753(24)00170-4*. doi: 10.1016/j.numecd.2024.05.002.

Thomas, P.E., Vedel-Krogh, S., Nielsen, S.F., Nordestgaard, B.G., & Kamstrup, P.R. (2023). Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events. *J Am Coll Cardiol*, *82*(24), 2265–2276.

Trinder, M., Vikulova, D., Pimstone, S., Mancini, G.B.J., & Brunham, L.R. (2022). Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, *340*, 35-43.

van der Valk, F.M., Bekkering, S., Kroon, J., Yeang, C., Van den Bossche, J., van Buul, J.D., Ravandi, A., Nederveen, A.J., Verberne, H.J., Scipione, C., Nieuwdorp, M., Joosten, L.A., Netea, M.G., Koschinsky, M.L., Witztum, J.L., Tsimikas, S., Rixsen, N.P., & Stroes, E.S. (2016). Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*, *134*(8), 611-624.

Veerkamp, M.J., de Graaf, J., Bredie, S.J., Hendriks, J.C., Demacker, P.N., & Stalenhoef, A.F. (2002). Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *22*(2), 274-282.

- Vikulova, D.N., Trinder, M., Mancini, G.B.J., Pimstone, S.N., & Brunham, L.R. (2021). Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein(a) in Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol*, 37(11), 1733-1742.
- Visseren, F.L.J., Mach, F., Smulders, Y.M., Carballo, D., Koskinas, K.C., Böck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C.H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O.H., Halvorsen, S., Hobbs, F.D.R., Hollander, M., Jankowska, E.A., Michal, M., Sacco, S., Sattar, N., Tokgozoglu, L., Tonstad, S., Tsioufis, K.P., van Dis, I., van Gelder, I.C., Wanner, C., Williams, B., ESC National Cardiac Societies, & ESC Scientific Document Group. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 42(34), 3227-3337.
- Watanabe, J., Hamasaki, M., & Kotani, K. (2020). Risk of cardiovascular disease with lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia: a review. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 5:e148-e152.
- Yu, Y., Chen, L., Zhang, H., Fu, Z., Liu, Q., Zhao, H., Liu, Y., & Chen, Y. (2022). Association Between Familial Hypercholesterolemia and Risk of Cardiovascular Events and Death in Different Cohorts: A Meta-Analysis of 1.1 Million Subjects. *Front Cardiovasc Med*, 9:860196.

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.