

Praktické zkušenosti s rutinním použitím vybraných necholesterolových sterolů (zvláště lathosterolu a kampesterolu) při diferencování dietní či medikamentózní léčby hypercholesterolémií u dětí a adolescentů

Hyánek J.¹, Pehal, F.¹, Dubská, L.¹, Tábořský L.¹, Přindišová H.², Dudková V.³, Martiníková V.¹, Privarová J.¹

¹Metabolická ambulance a Oddělení klinické biochemie a hematologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Oddělení radiodiagnostiky Nemocnice Na Homolce, Praha

³Oddělení nukleární medicíny a PET centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

SOUHRN

Cíl studie: Diagnostika a léčba dětských pacientů s familiární hypercholesterolémií (FH) nemá stále dostatek efektivních metabolických markerů pro správné určení jak diagnózy, tak efektivního monitorování nízkocholesterolové diety (NCHD) či medikamentózní léčby (ML). Lathosterol (Lat) se jeví slibným a efektivním diagnostickým metabolitem. Autoři předkládají 15leté zkušenosti s diagnostikou FH, její dietní a medikamentózní léčbou u dětí a adolescentů, při které využívají kromě tradičního lipidového spektra i necholesterolové steroly (NCHS), tj. markery stanovujících prekurzory syntézy cholesterolu, jakými jsou např. lathosterol či desmosterol (Des), a markery vstřebávání fytosterolů, jako např. kampesterol (Cam) a sitosterol (Sit).

Metody a pacienti: Do studie bylo zařazeno 36 dětí a adolescentů (6–18let) s molekulárně-geneticky prokázaným deficitem LDL-receptorů a 107 dětí a adolescentů s klinickými a laboratorními příznaky FH, kde určení deficitních LDL-R zatím nebylo dokončeno. Jako kontrolní skupina slouží 84 zdravých školních dětí stejného věku. Byly použity následující metody – rutinní lipidové spektrum (CCH, LDL-CH, HDL-CH, TAG) doplněné o stanovení apo-A1, apo-B, polymorfismus apoE, Lp(a), pohlavní hormony, beta-karoten, vitaminy, stopové prvky, LDL-receptory a měření IMT. Stanovení necholesterolových sterolů v séru bylo provedeno na GC/MS Finnigan 1020.

Výsledky: U zdravých dětí a adolescentů byly stanoveny referenční hodnoty NCHS podle věku. U pacientů s alimentární hypercholesterolémií nebylo nalezeno zvýšení Lat, Des, ani fytosterolů. U pacientů s FH jen na NCHD či bez ML byly nalezeny zvýšené hodnoty Lat i Des, bez zvýšení fytosterolů. Zpřísnění NCHD hodnoty Lat i Des ještě zvyšuje. Adekvátní medikamentózní léčba statiny snižuje často dříve hladinu CCH než hladiny Lat a Des. Vysazení ML o prázdninách nebo její nedodržování promptně zvyšuje hladiny Lat i Des. Podání nedostatečné léčebné dávky statinu sice hladinu CCH mírně snižuje, ale hodnoty Lat i Des zůstávají zvýšené. Kombinovaná léčba statin + ezetimib je nejvíce účinná jak ve snižování CCH, Lat i Des, tak současně snižuje i hladiny Cam a Sit. Zvýšené fytosteroly byly nalézány především na dietě se zvýšeným příjmem potravy arteficiálně obohacené fytosteroly.

Závěr: Rozšíření laboratorního lipidového spektra o stanovení prekurzorů syntézy cholesterolu a absorbovaných fytosterolů zlepšuje diferenciální diagnostiku familiárních hypercholesterolémií. Upřesňuje používání NCHD či ML a pomáhá nalézt správnou dávku statinu či ezetimibu pro efektivní medikamentózní léčbu FH u dětí a adolescentů.

Klíčová slova: necholesterolové steroly, lathosterol, fytosteroly, hypercholesterolemie.

SUMMARY

Hyánek J., Pehal, F., Dubská, L., Tábořský L., Přindišová H., Dudková V., Martiníková V., Privarová J.: Practical experience with a routine use of non-cholesterol sterols (especially lathosterol and campesterol) in differentiating the dietetic and drug therapy of hypercholesterolemia in children and adolescents

Objective: The diagnostics and therapy of child patients with familial hypercholesterolemia (FH) are still lacking effective metabolic markers for the correct establishment of diagnosis as well as effective monitoring of low cholesterol diet (LCHD) or drug therapy (DT). Lathosterol (Lat) appears to be a promising and effective diagnostic metabolite. The authors present their 15-year experience with the diagnostics of FH, the dietary and drug therapy in children and adolescents, where they use the traditional lipid spectrum, but also non-cholesterol sterols (NCHS), i.e. markers determining the precursors of the synthesis of cholesterol such as lathosterol or desmosterol (Des), and the markers of absorption of phytosterols such as campesterol (Cam) and sitosterol (Sit).

Methods and patients: Thirty six children and adolescents (6–18 years) with molecular-genetic findings of the deficit of LDL-receptors and 107 children and adolescents with clinical and laboratory symptoms of FH, where the determination of deficient LDL-R has not yet been finished. The control group was constituted from 84 of healthy school children of the same age. Routine lipid spectrum (CCH, LDL-CH, HDL-CH, TAG) was supplemented with the determination of apo-A1, apo-B, polymorphism of apoE, Lp(a), sexual hormones, beta-carotene, vitamins, trace elements, LDL-receptors and measurement of IMT. The determination of non-cholesterol sterols in serum was determined by GC/MS Finnigan 1020.

Results: In the healthy children and adolescents, the reference values of NCHS were determined according to age. In the patients with alimentary hypercholesterolemia the values of Lat, Des or phytosterols were not elevated. In the patients with FH, elevated levels of Lat and Des without any increase of phytosterols were determined only in association with NCHD or MT. More strictly defined NCHD even increased the levels of Lat and Des. Drug therapy by statins proved to be adequate.

The exclusion of MD during school holidays or poorly respected diet promptly increased the levels of Lat and Des. The administration of insufficient therapeutic dose of statin slightly decreased the level of CCH, but the levels of Lat and Des remained elevated. The combined treatment with statin and ezetimib was most effective in decreasing CCH, Lat and Des and simultaneously decreased the levels of Cam and Sit. Increased levels of phytosterols were observed especially in diet with increased intake from food artificially enriched by phytosterols.

Conclusion: The extension of laboratory lipid spectrum by the determination of precursors of cholesterol synthesis improves the differential diagnostic of familial hypercholesterolemia. The contribution gives more precision to the use of NCHD and MT and helps to find a correct dose of statin or ezetimib for effective drug therapy of FH in children and adolescents.

Key words: non-cholesterol sterols, lathosterol, phytosterols, hypercholesterolemia.