



Projekt MED-PED familiárna hypercholesterolémia a jeho výsledky na Slovensku

*K.Rašlová, D.Balažiová, M.Hučková, B.Vohnout, S.Wimmerová,
D. Gašperíková a kolegovia MED-PED*



História MED PED na Slovensku

www.medpedfh.sk

1997- 2004 Iniciovaný a koordinovaný Slovenskou asociáciou aterosklerózy

2004 MZ SR ustanovilo Národné referenčné centrum pre FHLP na SZU

Vestník MZ SR čiastka 49-51, ročník 52, str. 404-407 z roku 2004

2015 Koordinačné centrum pre FHLP na SZU

Srdce rodiny, n.f. Financovanie koordinátora a spolupráca s MedPed centrami, podpora pacientov, vedecké projekty



Organizácia MEDPED na Slovensku

www.medpedfh.sk

Primárna starostlivosť: Skríning FH všeobecnými lekármi vo veku 40 r., pediatrami vo veku 11 a 17 r.

20 centier: Bratislava (5) , Levice (2), Žilina (2), Košice (3), Poprad (2), Lučenec (1), Námestovo (1), Pezinok (1), Malacky (1), Ružomberok-Zvolen (1)

Koordinácia: Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie
SZU, Limbová 12, 833 01 Bratislava

DNA diagnostika:

DIABGENE, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, do r.2017 – financovanie...?

Od 2017 Odd. molekulovej a biochemickej genetiky, LFUK a UNB – zdrav. poistovne

Stav registra MedPed FH na Slovensku

V SR je cca 10 tisíc FH pacientov - ak je prevalencia FH 1:500,
>20 tisíc FH pacientov - ak je prevalencia 1:200

Register NRC : 2246 pacientov (od roku 1995 do 2017)
1184 probandov s klinickou dg FH
1062 príbuzných

Väčšina probandov mala liečbu statínnimi v nízkej dávke pri prvom vyšetrení v MEDPED centre

avšak väčšina príbuzných liečbu nemala

2011 (začiatok analýz LDLrec) 745 osôb s klinickou dg FH,
536 probandov

Pri stanovení klinickej diagnózy FH sa používajú tri skórovacie metódy.

Simon Broome

Definite FH

- TC or LDL levels
- Tendon xanthoma in patient or relative

Probable FH

- TC or LDL levels
- Family history of early MI or high TC/LDL

MEDPED

- TC or LDL levels based on family history and age (eg, age <20 y, with an FH relative)

Hlavne u detí

Dutch Lipid Clinic Network

- Score based on :
 - Family history of premature CHD, high LDL, or xanthoma
 - Clinical history of premature CAD or vascular disease
 - Presence of xanthoma or arcus cornealis
 - LDL panel

1. As summarized in: Marks D, et al. *Atherosclerosis*. 2003;168:1-14.

2. As summarized in: Civiera F, et al. *Circulation*. 2004;173:55-68.

Najpresnejšou metódou diagnostiky FH je DNA dg

U pacientov s istou klinickou FH sa zistujú

v 77% mutácie

v géne pre LDL receptor a géne pre apoB-100

v 23% sa jedná o tzv. non-LDLR / non-APOB

Prevalencia mutácií v géne pre LDL receptor a apoB u pacientov s klinickou dg susp. FH

	FDB Analýza n	FDB Pozitívni n (%)	LDL-Rec analýza n	LDL-Rec pozitívni n (%)	Nové varianty n (%)
Všetci	1400	114 (8,1%)	413	137 (33%)	10 (7,7%)
Probandi od r.2011	536	25 (4,7%)	362	110 (30%)	

Čo rodina – to iná mutácia

Poradie	Typ mutácie	Exón/Intrón	Pozícia	Popis	Počet pacientov
1	-149 C>A	promotor	5'UTR	nová	1
2	Cys(C)34Gly(G)	2	c.100 T>G	Dušková 2011	2
3	Trp (W)44Ter(*)	2	c.131G>A	Hobs 1992	1
4	Asp(D)170Glu	4	c. 510 C>A	nová	1
5	Ser(S)177Pro(P)	4	c.529T>C	nová	4
6	Cys(C)222TER(*)	4	c.666C>A	Lombardi 2000	1
7	Gly219del	4	c.654-656delTGG	Meiner 1991	1
8	Asp(D)266Glu(E)	5	c.798 T>A	Hobs 1992	1
9	Glu(E)317Ter(*)	7	c.949 G>T	Hobs 1992	1
10	Cys(C)318Phe(F)	7	c.953 G>T	Leili 1994	1
11	Cys(C)340Tyr(T)	7	c.1019 G>A	Mozas 2004	1
12	Gly(G)343SER(S)	7	c.1027G>A	Hobs 1992	2
13	Cys(C)352Trp(W)	7	c.1056 C>G	Lombardi 2000	1
14	Gly(G)373Cys(C)	8	c.1117 G>T	Chmara 2010	1
15	Cys(C)377Arg(R)	8	c.1129T>C	nová	1
16	Gly(G)478Glu/E)	8	c.1433G>A	nová	1
17	Pro424_Asn425 32	9	c.1272-1273ins96	Kunová 2001	2
18	Val(V)429Met(M)	9	c.1285G>A	Leitersdorf 1989	1
19	Asp(D)472Tyr(Y)	10	c.1414G>T	Campagna 2008	1
20	Gly(G)592Glu(E)	12	c.1775G>A	Hobs 1992	2
21	Ala(A)612Ser(S)	12	c.1834G>T	Laurie (2009)	1
22	Gly(G)675Ser(S)	14	c.2023G>A	Kunová 2001	1
23	Leu(L)680Pro(P)	14	c.2039T>G	nová	1
24	Asp(D)774Asn(N)	16	c.1320G>A	rs138190838	1
25	Val(V)797Met(M)	16	c.2389 G>A	Pereira 1995	1
26	Splice site	IVS 2; IVS 14	68-2A>T; 2140+5G>A	nová;	2
27	Splice site	IVS3	314-2 A>G	Wang 2001	2
28	Splice site	IVS8	1187-10G>A	Wang 2001	1
29	splice site	IVS14	2140+5G>A	Heth 1999	2

V susediacich krajinách je podobný výskyt najčastejších mutácií

	Počet probandov	Počet mutácií	Najčastejšie mutácie	%	Ref
Slovensko	235	55	p.Gly592Glu p.Arg416Trp	13,3 5.6	Balažiová, 2016
Česko	2239	127	p.Gly592Glu p.Asp266Glu p.Arg416Trp	19,3 16,4 4,1	Tichý, 2012
Poľsko	378	71	p.Gly592Glu p.Asp221Gly	22,5 5,3	Chmara, 2010
Nemecko	100	37	p.Glu228* p.Asp266Glu	10,2 8,2	Nauck, 2001
Rakúsko	263*	47	p.Asp266Glu p.Asp221Gly	11,1 5,6	Widhalm, 2007

Rodinná anamnéza včasnej AS

Celkový počet : 536

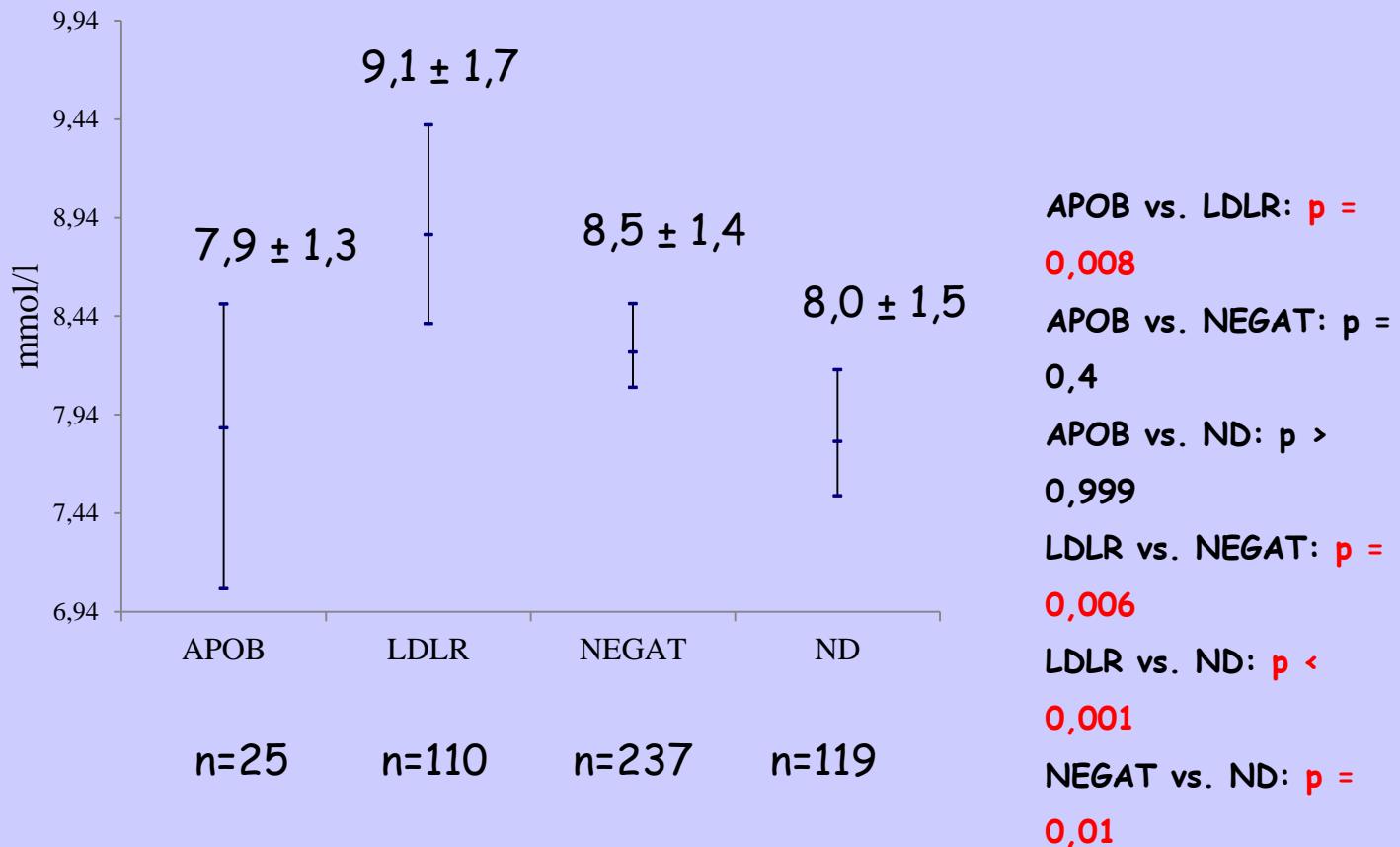
Pozitívna RA : 479 (89%)

Negatívna alebo neinformatívna RA : 57 (11%)

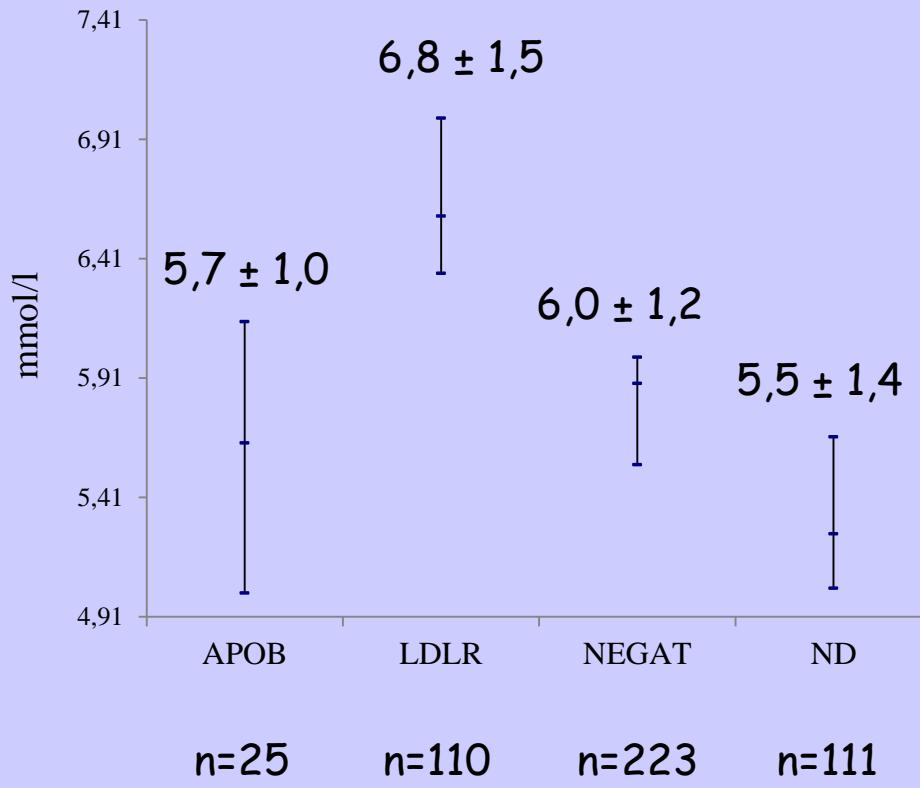
Zaujímalo nás ako sú charakterizovaní probandi:

1. s potvrdenou mutáciou v géne apoB (n=25)
2. s potvrdenou mutáciou v géne LDL receptor (n=111)
3. u ktorých sa nepotvrdila mutácia (n=244)
4. LDLR a MPLA nerobené (n=155) (ND)

Celkový cholesterol bez liečby

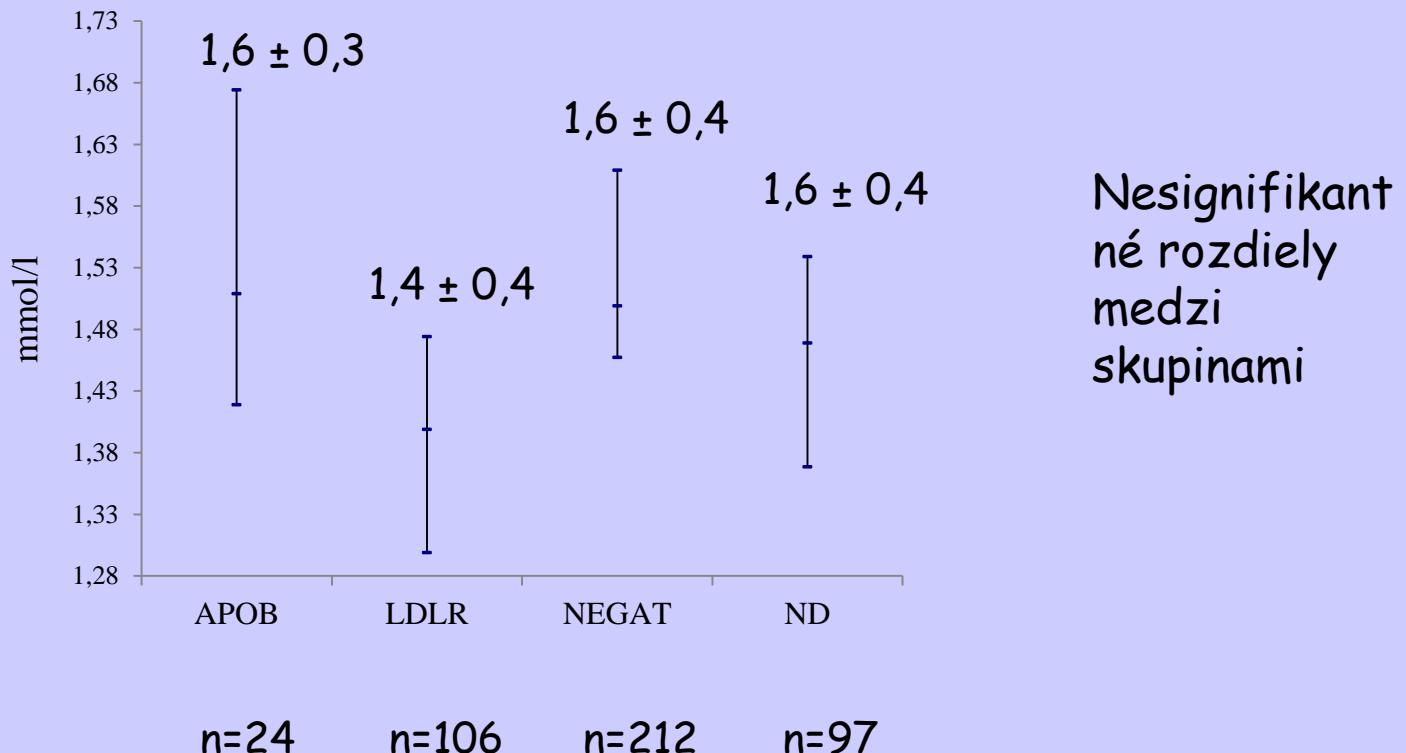


LDL-cholesterol bez liečby

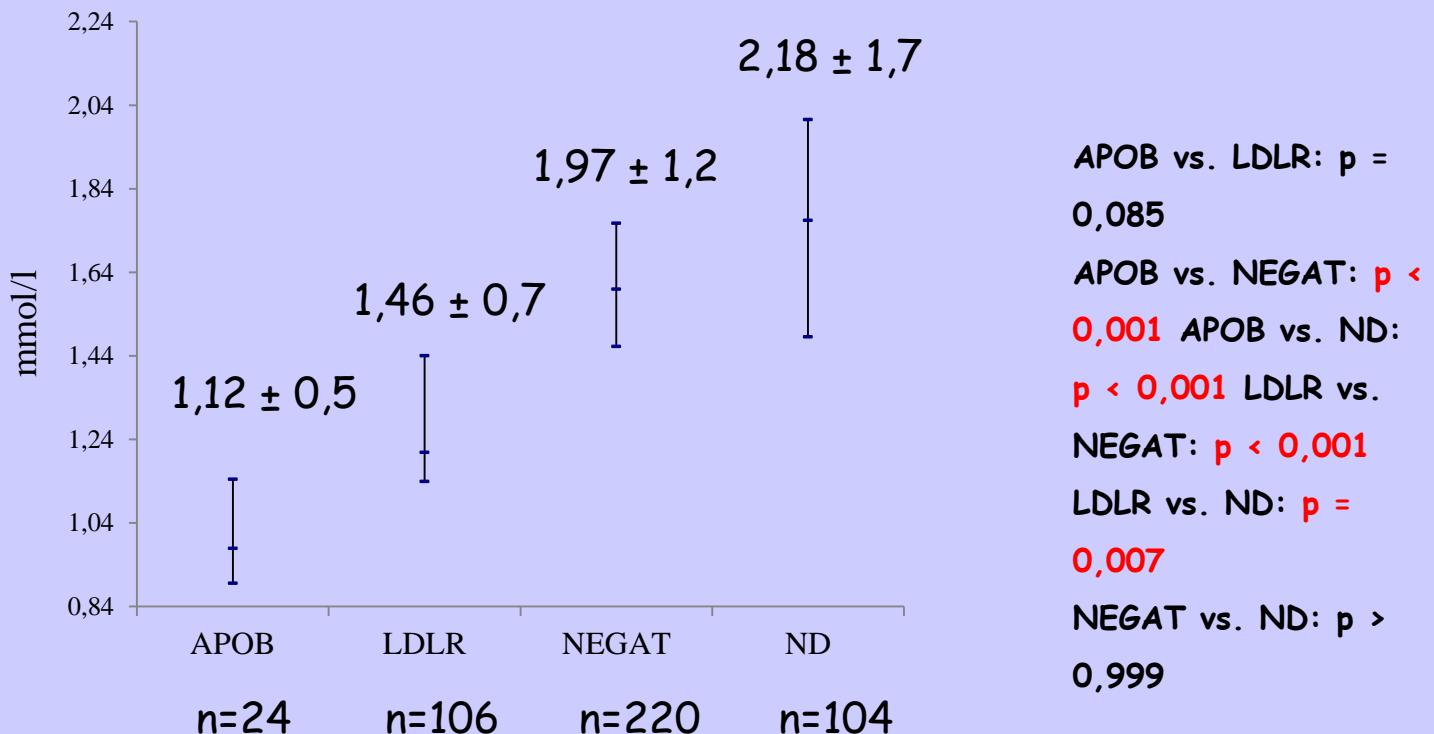


APOB vs. LDLR: $p = 0,002$
APOB vs. NEGAT: $p = 0,9$
APOB vs. ND: $p = 0,9$
LDLR vs. NEGAT: $p < 0,001$
LDLR vs. ND: $p < 0,001$
NEGAT vs. ND: $p = 0,003$

HDL-cholesterol bez liečby



Triglyceridy bez liečby

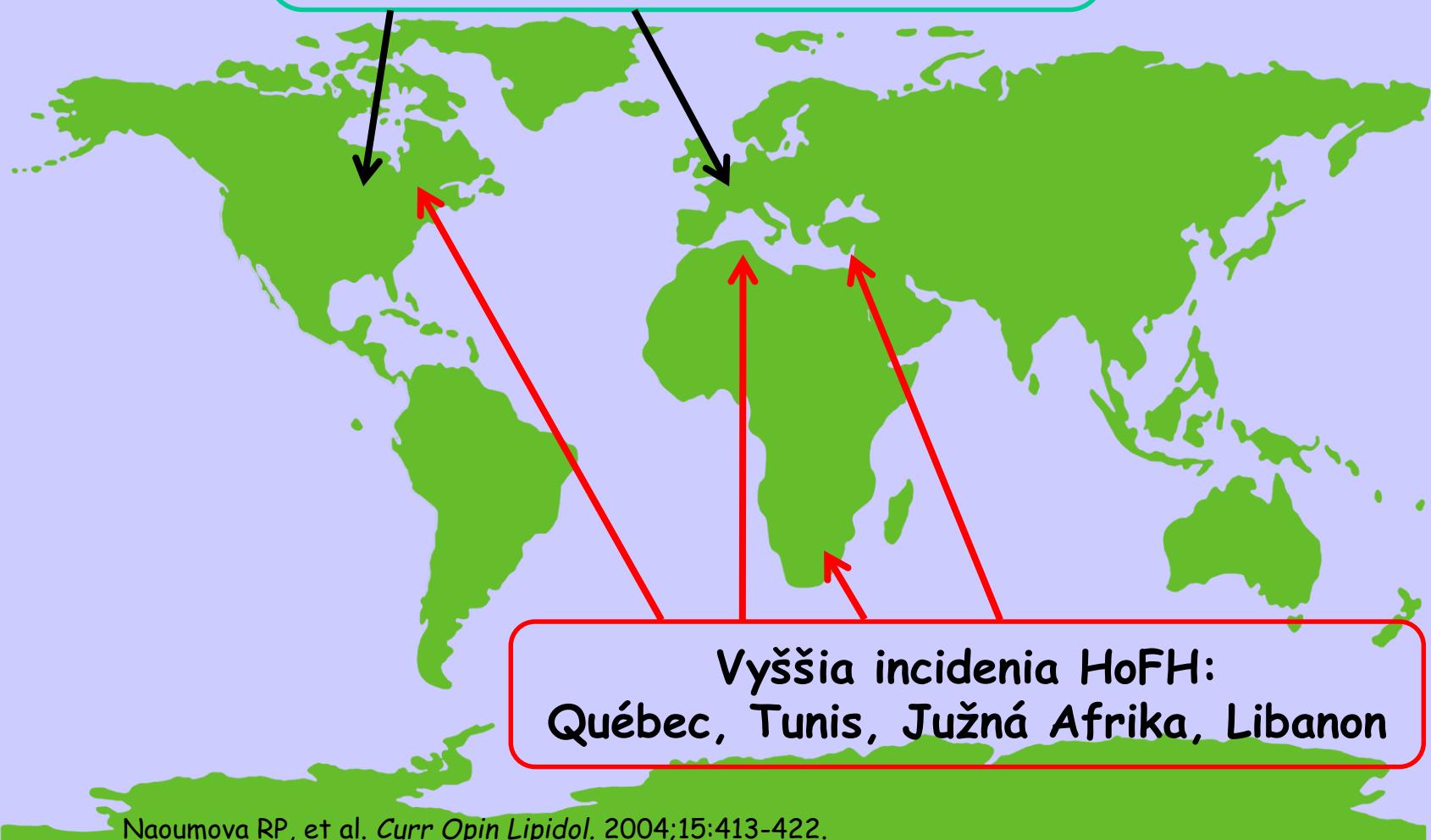


Výskyt FH vo všeobecnej populácií SK

Gasparovič J et al, Atherosclerosis, 2007

Výskyt FH vo všeobecnej populácií

Severná Amerika a Európa:
HeFH ~1:200-500
HoFH ~<1:10⁶



Výskyt FH na Slovensku sa hodnotil u 4736 zdravých mužov a žien vo veku 40 rokov

67 osôb (1,4%) : celkový cholesterol > 7,5 a/ alebo LDL-chol >4,9 mmol/l , tg <2
(Lipidové kritérium podľa Simon-Broome skórovacieho systému)

Medzi 67 osobami so susp FH sa DNA analýzou potvrdilo 10 pacientov s mutáciou v géne pre apo-B alebo LDL-receptor (15%)

Minimálna populačná prevalencia FDB + LDL-receptor mutácií: 10 / 4736 (0,21 %)



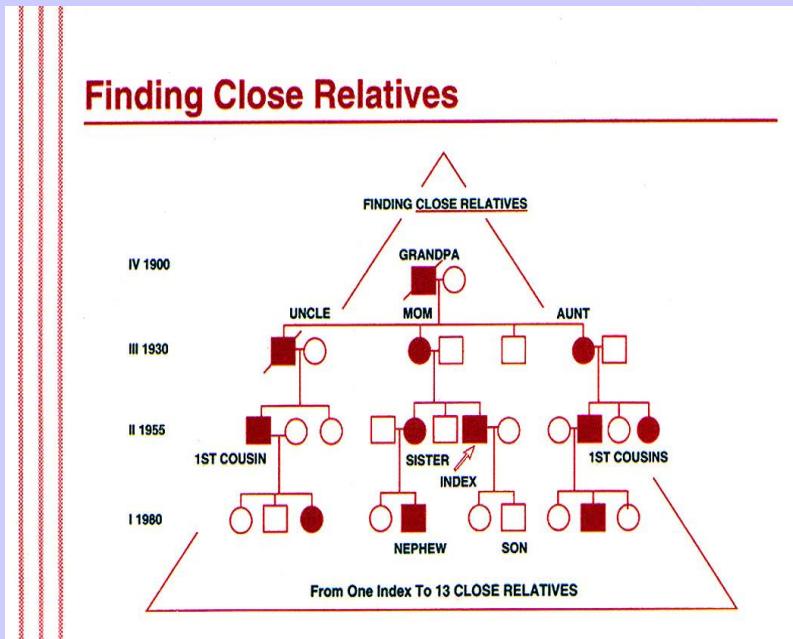
Populačné štúdie, ktoré robili DNA analýzu ukázali podobný výskyt istej FH

	Celá populácia	Istá FH+susp FH	Istá FH u dg FH	Istá FH v populácii
Slovensko	4 736	67 (1,4%)	10/67 (15%)	10 / 4736 (0,21%)
Dánsko	69 016	502 (0,73%)	137/502 (27%)	137 / 69016 (0,20%)
Poľsko	37 889	153 (0,4)		7 / 37889 (0,003%)
Švajčiarsko	5 111	94 (0,71 %)	8/94 (8,5%)	8 / 5111 (0,16%)



Ciele MED PED

- ✓ Diagnóza FH a kaskádový skríning v rodine



- ✓ Efektívna liečba = Prevencia
- ✓ Vzdelávanie pacientov, lekárov, autorít, médií



Projekt MED PED na Slovensku

- ✓ Predstavuje ekonomicky najefektívnejšiu a najúčinnejšiu primárnu prevenciu, lebo vyhľadáva postihnutých v rodinách probandov s dg FH
- ✓ Register pacientov a rodín s FH poskytuje dôležité epidemiologické údaje
- ✓ Podobne ako v iných krajinách je MED PED dôkazom toho, že na Slovensku pracujú lekári z presvedčenia a nezištne