



# ZABURZENIA LIPIDOWE U DZIECI

## Dyslipidemias in children



Adam Bujanowicz<sup>1</sup>, Piotr Skrzypczyk<sup>2</sup>

1. Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
2. Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Adam Bujanowicz –  0009-0007-1369-8304  
 Piotr Skrzypczyk –  0000-0002-1959-8255

### Streszczenie

Zaburzenia lipidowe (dyslipidemie) u dzieci były do tej pory kojarzone z uwarunkowaniami genetycznymi (np. rodzinną hipercholesterolemią). W ostatnich latach, ze względu na niekorzystne zmiany trybu życia, poza wrodzonymi postaciami dyslipidemii coraz częściej stwierdza się już u dzieci nabyte, uwarunkowane środowiskowo zaburzenia lipidowe, co niesie za sobą ryzyko rozwoju miażdżycy, a w przyszłości – wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W roku 2021 ukazały się polskie rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia dyslipidemii, w których po raz pierwszy tak szeroko omówiono także populację dziecięcą. W artykule przedstawiono metabolizm lipidów i normy wskaźników lipidowych w wieku rozwojowym. Ponadto opisano najczęstsze uwarunkowane genetycznie dyslipidemie, a także postacie wtórne do chorób nerek i cukrzycy. Omówiono też sposoby leczenia zaburzeń lipidowych w wieku rozwojowym. Wszystkie dzieci z dyslipidemią wymagają postępowania nefarmakologicznego. Przedstawiono wskazania do wdrożenia farmakoterapii, najczęściej stosowane leki, dawkowanie i możliwe powikłania. Szczegółowo omówiono zasady stosowania statyn u dzieci.

### Abstract

Lipid disorders (dyslipidemias) in children have so far been associated with genetically determined lipid disorders (such as familial hypercholesterolemia). Due to unfavorable lifestyle changes in recent years, in addition to congenital forms of dyslipidemia, acquired, environmentally determined lipid disorders are increasingly being found in children, which carries the risk of developing atherosclerosis and future cardiovascular incidents. In 2021, Polish recommendations for diagnosing and treating dyslipidemia were published, for the first time including the pediatric population. The article discusses lipid metabolism in humans and the norms of lipid indices in developmental age. In addition, the most common genetically determined dyslipidemias are presented, as well as forms secondary to kidney disease and diabetes. In addition, the article discusses treatment options for lipid disorders in developmental age. All children with dyslipidemia require non-pharmacological management. The indications for implementing pharmacotherapy, the most commonly used drugs, dosage, and possible complications are also discussed. The use of statins in children is discussed in detail.

**Słowa kluczowe:** dzieci; lipidy; statyny; zaburzenia lipidowe; postępowanie nefarmakologiczne

**Keywords:** children; lipids; statins; lipid disorders; non-pharmacological treatment

DOI 10.53301/lw/181176

Praca wpłynęła do Redakcji: 07.12.2023

Zaakceptowano do druku: 15.01.2024

### Autor do korespondencji:

Piotr Skrzypczyk  
 Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii,  
 Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
 ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa  
 e-mail: pskrzyp@gmail.com

## Wstęp

Problem zaburzeń lipidowych w populacji dziecięcej pojawia się najczęściej w kontekście dziedzicznych dyslipidemii oraz coraz częściej występującej otyłości wśród dzieci i młodzieży. Ze względu na marginalizację problemu w tej grupie wiekowej i brak rejestracji dużej części leków hipolipemizujących dla pacjentów niepełnoletnich przez dłuższy czas pediatrizy borykali się z brakiem jasnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku zaburzeń lipidowych u dzieci. W ostatnich latach coraz częściej podnosi się problem dyslipidemii w badaniach, przedefiniowując skalę i ciężar konsekwencji tego zjawiska, a także szukając optymalnej ścieżki terapeutycznej nie tylko dla pacjenta dorosłego. W niniejszej pracy omówiono zaburzenia lipidowe u dzieci oraz podsumowano aktualną wiedzę i wytyczne w tej dziedzinie.

## Charakterystyka lipidów

Lipidy (tłuszcze) to heterogenna grupa związków chemicznych o dwóch cechach wspólnych, którymi są nierozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalność w rozpuszczalnikach niepolarnych. Związki te pełnią istotne funkcje w organizmie. Są najbardziej energetyczną składową pokarmową, dostarczając około 9 kcal w 1 g (w przypadku białka lub węglowodanów jest to około 4 kcal w 1 g). Służą jako rozpuszczalnik dla witamin (głównie z grupy A, D, E, K). Stanowią izolator termiczny, budując tkankę tłuszczową podskórną oraz otaczając narządy wewnętrzne, a także izolator elektryczny jako główna składowa osłonki mielinowej. Są również podstawowym składnikiem błony komórkowej i umożliwiają transport w osoczu innych lipidów. Mogą służyć także jako substraty w procesie syntezy innych, istotnych biologicznie substancji, np. hormonów steroidowych [1]. Aby móc wypełniać te wszystkie funkcje, niezbędna jest podaż lipidów dwiema drogami – endo- i egzogenną. Źródło wewnętrzne to głównie acetylo-koenzym A (acetylo-CoA), który otrzymywany z węglowodanów, w sytuacji nadmiernej podaży energii w pożywieniu może być przekształcany w wolne kwasy tłuszczowe w procesie liponeogenezy. Liponeogenezę i lipogenezę, czyli przekształcanie wolnych kwasów tłuszczowych w triglicerydy, w warunkach fizjologicznych stymuluje m.in. hiperinsulinemia. Odwrotny proces uzyskiwania energii z wolnych kwasów tłuszczowych ma miejsce w procesie  $\beta$ -oksydacji w sytuacji niedoboru energii – np. przy głodzeniu bądź po wyrzucie katecholamin w stresie. Źródła zewnętrzne to zwierzęce lub roślinne triglicerydy, sterole i fosfolipidy błonowe, zawarte w spożywanym pokarmie i rozkładane do przyswajalnych form przy udziale enzymów – lipazy ślinowej, lipazy żołądkowej, żółci, lipazy trzustkowej, fosfolipazy, esterazy karboksylowej, lipazy jelitowej i fosfatazy alkalicznej. Kwasy tłuszczowe o krótkich i średnio długich łańcuchach (do 12 atomów węgla) oraz glicerol zostają wchłonięte w dwunastnicy i żyłą wątrobową trafiają do wątroby, zaś kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach, cholesterol, monoglicerydy, fosfolipidy oraz glicerol, rozłożone w dystalnym odcinku jelita cienkiego, trafiają do enterocytów, gdzie zachodzą dwa istotne procesy – resynteza triglicerydów z wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu oraz estyfikacja cholesterolu za pomocą acylotransferazy acylo-CoA:cholesterol (ACAT). Triglicerydy wymagają dodatkowo dołączenia cząste-

czek apolipoproteiny (apo) B-48, a następnie apoA-I i apoC-II, formując kolejno prechyl- i chylomikrony. W ten sposób dochodzi do ostatecznego przygotowania lipidów do transportu do wątroby, gdzie mogą ulegać kolejnym przekształceniom, lub do tkanek docelowych, gdzie są metabolizowane. Triglicerydy nie mogą przechodzić z osocza bezpośrednio do tkanek – muszą zostać rozłożone przez lipazę lipoproteinową (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), co umożliwi ich transport przez błonowy. Tam uwolnione kwasy tłuszczowe mogą zostać wykorzystane jako materiał energetyczny, substraty do syntezy nowych triglicerydów, odkładanych w cytozolu, albo substraty do budowy błony komórkowej [2].

## Transport osoczowy lipidów

W osoczu lipidy występują w następujących postaciach: estrów cholesterolu (36%), fosfolipidów (30%), triglicerydów (16%), cholesterolu (14%) i niezestryfikowanych wolnych kwasów tłuszczowych (4%). Spośród nich jedynie te ostatnie cechują się polarnością i jako takie mogą być transportowane po połączeniu z albuminami. Aby pozostałe grupy, czyli niepolarne triglicerydy i estry cholesterolowe oraz amfipatyczne (tj. jednocześnie polarne i niepolarne) cząsteczki fosfolipidów i cholesterolu, mogły być transportowane w osoczu, wymagają przyłączenia odpowiednich białek lub dodatkowo poprzedniego złączenia się między sobą, tj. cząsteczek niepolarnych z amfipatycznymi, w celu utworzenia rozpuszczalnych w wodzie cząsteczek lipoprotein. Proces ten umożliwia prawidłowy metabolizm lipidów, w którym tłuszcze wchłonięte w enterocytach czy zsyntetyzowane w wątrobie mogą w postaciach odpowiednio chylomikronów oraz lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*, VLDL) trafić do właściwych tkanek. W odwrotnym procesie, tj. w „odzyskiwaniu” lipidów zmagazynowanych w tkance tłuszczowej, lipoproteiny uczestniczą w dużo mniejszym stopniu, ponieważ jest to głównie transport wolnych kwasów tłuszczowych (związanych z albuminami), za to odgrywają kluczową rolę w transporcie cholesterolu. Zaburzenia przemiany lipoprotein wywołują hipolipoproteinemię lub hiperlipoproteinemię, o których więcej w dalszej części artykułu [3]. Grupy lipoprotein różnią się ze względu na ich gęstość, wynikającą ze stosunku białek do lipidów w cząsteczce, zaś rodzaj tych białek, czyli apolipoprotein, determinuje funkcję danej grupy. Wyróżniamy cztery najbardziej istotne pod względem funkcji i diagnostyki klasy – cząsteczki o najmniejszej gęstości, czyli chylomikrony, pochodzące z procesu wchłaniania triglicerydów i innych lipidów w jelitach, następnie – wraz ze zwiększającą się gęstością – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), tworzone w wątrobie w celu przenoszenia triglicerydów, lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL), będące głównym środkiem transportu cholesterolu do tkanek obwodowych, oraz lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL), odpowiadające za odwrotny kierunek transportu cholesterolu (z tkanek do wątroby) oraz uczestniczące w metabolizmie VLDL i chylomikronów [2, 4]. Wspomniane wcześniej apolipoproteiny oprócz bycia składową lipoprotein spełniają wiele funkcji – służą jako kofaktory enzymów, np. apoC-II dla lipazy lipoproteinowej czy apoA-1 dla acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (ang. *lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT), czyli osoczowego odpowiednika we-

Tabela 1. Wartości referencyjne wskaźników lipidowych u dzieci wg [6] w modyfikacji własnej

	Zakres stężenia danej frakcji [mg/dl]		
	Prawidłowy	Graniczny	Wysoki/niski
<b>Cholesterol całkowity</b>	<170	170-199	≥200
<b>LDL</b>	<110	110-129	≥130
<b>Nie-LDL</b>	<120	120-144	≥145
<b>Triglicerydy</b>			
0-9 lat	<75	75-99	≥100
10-19 lat	<90	90-129	≥130
<b>HDL</b>	>45	40-45	<40
<b>Apolipoproteina B</b>	<90	90-109	≥110
<b>Apolipoproteina A-1</b>	>120	115-120	<115

HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; LDL – lipoproteiny o małej gęstości

wnątrzkomórkowej ACAT pod względem funkcji, mogą być inhibitorami enzymów, jak apoA-II i apoC-III dla LPL, apoC-I dla białka przenoszącego estry cholesterolu (ang. *cholesterol ester transfer protein*, CETP), oraz stanowią ligandy dla receptorów lipoprotein w tkankach, np. apoB-100 i apoE dla receptora dla LDL (LDL-R), apoE dla białka pokrewnego receptorowi LDL (ang. *LDL receptor-related protein*, LRP) oraz apoA-I dla receptora dla HDL (HDL-R) [5].

### Dyslipidemie u dzieci

Dyslipidemia to ogólny termin medyczny, który odnosi się do zaburzeń stężenia lipidów we krwi. Obejmuje nieprawidłowości związane ze stężeniem nie tylko cholesterolu, ale również triglicerydów i innych lipidów. U dzieci możemy wyróżnić trzy zakresy stężeń danej frakcji lipidowej – prawidłowy, graniczny oraz zbyt wysoki lub niski, który będzie wyznacznikiem rodzaju dyslipidemii [6]. Wartości referencyjne wg rekomendacji amerykańskich podsumowano w tabeli 1.

Dyslipidemia może mieć charakter wtórny (spowodowany innymi schorzeniami lub stanami) lub pierwotny (związany bezpośrednio z genetyką lub czynnikami środowiskowymi). Wśród dyslipidemii uwarunkowanych genetycznie wyróżniamy dwie główne grupy zaburzeń – hiperlipidemie i hipolipoproteinemie.

Dotychczas największy nacisk w diagnostyce zaburzeń lipidowych u dzieci kładziono na pacjentów chorujących na różne postaci rodzinnej hipercholesterolemii (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH). Jest to jedna z najczęstszych dziedzicznych chorób lipidowych, charakteryzująca się podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL. Schorzenie to spowodowane jest zmniejszoną produkcją LDL-R poprzez mutacje w genach odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu, takich jak *LDL-R* lub *PCSK9*, kodujący proproteinową konwertazę subtylizyny/keksyny typu 9 (białko regulujące stężenie cholesterolu poprzez kontrolowanie ilości LDL-R na powierzchni hepatocytów). Dzieci z FH od urodzenia cechują się zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL, a jeśli pozostają nieleczone, mogą być narażone na wcześniejsze wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, co istotnie pogarsza ich jakość życia i zmniejsza jego długość. Z tego powodu od dawna znane są metody pozwalające na wczesne rozpoznanie

i leczenie FH u dzieci, choćby programy skriningowe [7, 8]. Rodzinna hipercholesterolemia nie jest jednak najczęstszym typem hiperlipidemii dziedzicznej, choć najlepiej poznanym i opisanym. Wśród pozostałych chorób wyróżniamy m.in. rodzinną złożoną hiperlipidemię, rodzinną dysbetalipoproteinemię czy rodzinną hipertriglicydemię. Typy i podtypy hiperlipidemii uwarunkowanych genetycznie podsumowano w tabeli 2.

Druga grupa wrodzonych dyslipidemii to wspomniane hipolipoproteinemie, czyli zaburzenia przebiegające z obniżeniem stężenia jednej lub więcej frakcji lipoprotein. Większość z nich jest chorobami rzadkimi, a ich objawy wynikają raczej z niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach – np. w zespole chylomikronemii czy abetalipoproteinemii, w których upośledzony jest transport chylomikronów z enterocytów do wątroby [9]. Z drugiej strony w grupie tych schorzeń znajduje się również rodzinny niedobór wspomnianej już LCAT – choroba obarczona wysoką śmiertelnością ze względu na odkładanie się cholesterolu w tkankach, w tym w nerkach, prowadzące do ich niewydolności. Dzieje się tak z powodu całkowitego lub częściowego braku LCAT, który uniemożliwia efektywną estryfikację cholesterolu i jego usuwanie z tkanek przez HDL [10]. Ciekawym przykładem innego zaburzenia z tej grupy dyslipidemii jest niedobór apolipoproteiny B, który jest zaliczany do hipolipoproteinemii tylko dlatego, że apolipoproteina B jest niezbędna dla formowania i stabilizacji lipoprotein, w tym LDL, a zatem jej niedobór może prowadzić do upośledzenia ich funkcji, choć sama choroba przebiega z podwyższonym osoczkowym stężeniem LDL i jej manifestacja kliniczna jest zbliżona raczej do obrazu hiperlipidemii i podobnie leczona. Wybrane hipolipoproteinemie zaprezentowano w tabeli 3.

Dotychczas z populacją dziecięcą kojarzono głównie postaci dziedziczne, ze względu na nasilone objawy występujące często już w dzieciństwie, a także istotne powikłania, takie jak zawał serca czy udar mózgu, w bardzo młodym wieku. W ostatnich latach uwagę zwraca jednak coraz częstsze diagnozowanie u dzieci pierwotnej postaci dyslipidemii, wynikającej nie z zaburzeń genetycznych, ale z niezdrowego stylu życia. Zaburzenia przemian lipidów współwystępują z nadmierną masą ciała, a przyczynę stanowi niska aktywność ruchowa i nadmierna podaż energii z pożywieniem, która nie może zostać wykorzystana nawet mimo zwiększonego zapotrzebowania

**Tabela 2.** Hiperlipidemie uwarunkowane genetycznie

Typ	Synonim	Zaburzenie	Zwiększona frakcja	Główne objawy	Leczenie	Początek objawów
I	a Rodzina hiperchylomikronemia/ zespół Buergera-Gruetza	↓ LPL	chylomikrony	OZT, <i>lipemia retinalis</i> , wysiewne kępkę żółte, hepatosplenomegalia	Dieta	Dzieciństwo (kolka brzuszną i wysiewne kępki żółte)
	b Rodzinny niedobór apolipoproteiny CII	Nieprawidłowe apoC2				
	c -	Osoczowy inhibitor LPL				
II	a Rodzina hipercholesterolemia	↓ LDL-R	LDL	Kępki żółte/żółtaki płaskie, <i>arcus senilis</i> , żółtaki ścięgien	Żywiec jonowymienne, statyny, niacyna	Od urodzenia
	b Rodzina złożona hiperlipidemia	↓ LDL-R ↑ apoB	LDL VLDL	-	Statyny, niacyna, fibraty	Dzieciństwo po dorosłość
III	Rodzina dysbetalipoproteinemia	Zaburzenie syntezy apoE2	IDL	Żółtaki guzkowate, żółtaki dłoniowe	Fibraty, statyny	Zazwyczaj 30.-60. r.ż.
IV	Rodzina hipertriglicerydemia	↑ produkcja VLDL ↓ eliminacja VLDL	VLDL	OZT (przy wysokim stężeniu TG)	Fibraty, niacyna, statyny	Okres dorastania
V	-	↑ produkcja VLDL ↓ produkcja LPL	VLDL chylomikrony	-	Niacyna, fibraty	Dzieciństwo po dorosłość

apo – apolipoproteina; IDL – lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL – lipoproteiny o małej gęstości; LDL-R – receptor dla LDL; LPL – lipaza lipoproteinowa; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; OZT – ostre zapalenie trzustki; VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości

**Tabela 3.** Wrodzone hipolipoproteinemie

Choroba	Mechanizm	Frakcja	Objawy	Leczenie
Rodzinny niedobór acylotransferazy lecycynowo-cholesterolowej	↓ LCAT	↓ HDL ↑ LDL ↑ VLDL ↑ TG	Zmętnienie rogówki, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niedokrwistość, przedwczesna miażdżyca (rzadko)	Dieta, przeszczep rogówki, dializoterapia
Choroba tangierska	Mutacja ABCA1	↓ HDL ↑ TG	Hepatosplenomegalia, neuropatie obwodowe, zmętnienie rogówki, pomarańczowe migdałki	Dieta, niacyna, gemfibrozyl
Zespół chylomikronemii	Mutacja SAR1B	↓ LDL	Bóle brzucha, biegunka, tłuszczowe stolce, hepatomegalia, kardiomiopatia	Dieta, suplementacja witamin
Abetalipoproteinemia	↓ apoB-48 ↓ apoB-100	↓ TG ↓ LDL ↓ VLDL ↓ chylomikrony	Biegunka tłuszczowa, niedobór witamin ADEK, akantocytoza, polineuropatia, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki	Dieta, suplementacja witamin
Niedobór apolipoproteiny B	↓ apoB-100	↑ LDL	Kępki żółte/żółtaki płaskie, <i>arcus senilis</i> , żółtaki ścięgien	Niacyna, statyna, ezetymib

apo – apolipoproteina; LCAT – acylotransferaza lecycynowo-cholesterolowa; LDL – lipoproteiny o małej gęstości; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; TG – triglicerydy; VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości

w okresie rozwojowym. Problem ten zdaje się narastać – w niektórych badaniach epidemiologicznych dyslipidemia diagnozowana jest u co piątego dziecka [11, 12].

Dyslipidemie mogą mieć również charakter wtórny, pojawiając się w przebiegu innych chorób. Przykładem jest cukrzyca, w której w różnych mechanizmach dochodzi do hiperglikemii prowadzącej do zwiększonej produkcji triglicerydów. W przebiegu cukrzycy może również dochodzić do zmniejszenia aktywności LPL, co hamuje usuwanie

triglicerydów z krwi, a także insulinooporności, zwiększającej syntezę kwasów tłuszczowych w wątrobie, co powoduje hipertriglicerydemie [13]. W przypadku wystąpienia cukrzycowej choroby nerek, ale również wszystkich innych chorób uszkadzających nerki, może dochodzić do przewlekłej choroby nerek (PChN), która także może powodować dyslipidemie. Główną przyczyną dyslipidemii w PChN jest utrata funkcji filtracyjnej, co uniemożliwia efektywne usuwanie VLDL oraz chylomikronów przez nerki, np. poprzez obniżony klirens i akumulację apoC-III



we krwi, i prowadzi do hamowania rozkładu triglicerydów przez LPL w osoczu [14]. Kolejną przyczyną jest obniżona aktywność LCAT, występująca w przebiegu PChN, zwłaszcza w schyłkowej niewydolności nerek [15], co prowadzi do spadku stężenia HDL, jak we wrodzonym niedoborze tego enzymu. To właśnie dwie wymienione frakcje, czyli HDL i triglicerydy, występują w nieprawidłowych stężeniach u pacjentów z PChN, podczas gdy stężenie frakcji LDL pozostaje na ogół w granicach normy. Innym schorzeniem nefrologicznym, typowym dla wieku rozwojowego, jest zespół nerczycowy, w którym dochodzi do rozszczelnienia bariery filtracyjnej nerek. Efektem jest utrata albumin z moczem i kompensacyjna nadprodukcja VLDL i LDL, choć pogląd ten jest kwestionowany z powodu braku jednoznacznych dowodów z badań eksperymentalnych [16]. Oprócz albumin tracone są również apolipoproteiny, np. apoA-I i apo-II, budujące cząsteczki HDL, co może spowodować obniżenie stężenia tej frakcji lipidowej we krwi [17]. Oprócz tego w zespole nerczycowym może również dochodzić do zwiększonej produkcji PCSK9, co podwyższa stężenie frakcji LDL [18].

Ponadto dyslipidemie mogą być efektem stosowania u dzieci leków, takich jak nieselektywne beta-adrenolityki, diuretyki tiazydowe, inhibitory szlaku mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) i neuroleptyki [19].

### Znaczenie dyslipidemii

Podstawowym schorzeniem związanym ze zwiększonym osoczym stężeniem LDL jest miażdżycyca. Mimo że jest to problem kojarzony głównie z populacją dorosłych, zwłaszcza z wielochorobowością, coraz częściej dotyka również dzieci – przede wszystkim ze względu na rosnący problem nieprawidłowego odżywiania i zbyt małej aktywności fizycznej, który oprócz nadmiernej masy ciała, może prowadzić również do hipercholesterolemii.

Rozwój miażdżycy zaczyna się od uszkodzenia błony wewnętrznej (śródbłonek) naczynia krwionośnego. Uszkodzenia te mogą być spowodowane działaniem różnych czynników, takich jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy hiperlipidemia. Uszkodzony śródbłonek wydziela czynniki chemiczne, takie jak cząsteczki adhezyjne i cytokiny, które przyciągają leukocyty do miejsca uszkodzenia. LDL może następnie przedostać się przez uszkodzony śródbłonek do błony środkowej naczynia krwionośnego, gdzie zostaje utleniony przez wolne rodniki, co powoduje jego modyfikację i przekształcenie w tzw. uszkodzony LDL. Takie cząsteczki LDL są skłonnějšíe do przylegania do komórek śródbłonek i monocytów, które również są przyciągane do uszkodzonej tkanki. Monocyty przekształcają się w makrofagi, które pobierają uszkodzony LDL, ale nie będąc w stanie go strawić, przekształcają się w komórki piankowate, co prowadzi do akumulacji i tworzenia coraz grubszej warstwy blaszki miażdżycowej. Wraz ze zwiększaniem się grubości blaszki miażdżycowej zmniejsza się światło naczynia i zwiększa jego sztywność, co w konsekwencji może prowadzić do poważnych powikłań hemodynamicznych, takich jak zawał serca czy udar mózgu [20, 21].

Innym zaburzeniem występującym w przebiegu dyslipidemii jest hipertriglicerydemia, która często prowadzi do wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Dzieje

się tak z powodu nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych (uwalnianych z triglicerydów), które przekraczają zdolność wiązania ich przez albuminy osocze i mogą, łącząc się z wapniem, tworzyć zatory tłuszczowe w naczyńkach krwionośnych w trzustce. Prowadzi to do ich uszkodzenia, rozwoju stanu zapalnego, a w konsekwencji do ostrego zapalenia trzustki, niosącego za sobą wiele powikłań, na czele z cukrzycą, infekcjami czy niewydolnością wielonarządową [22].

### Leczenie dyslipidemii u dzieci

Opracowane w 2021 roku wytyczne diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych, będące efektem pracy wielu polskich towarzystw naukowych zajmujących się tym problemem, dostarczyły pediatrom jasne zalecenia co do postępowania z dziećmi z dyslipidemią w codziennej pracy klinicznej [23]. Jest to pierwsze kompleksowe opracowanie dotyczące tej niemałej grupy pacjentów, dotychczas bowiem jedynym zaburzeniem lipidowym z jasnymi zaleceniami postępowania diagnostycznego i terapeutycznego była hipercholesterolemia rodzinna [24].

### Postępowanie niefarmakologiczne

U wszystkich dzieci powyżej 2. roku życia ze stężeniem cholesterolu LDL >100 mg/dl i/lub zwiększonym stężeniem triglicerydów, definiowanym jako  $\geq 100$  mg/dl u dzieci poniżej 10. roku życia oraz  $\geq 130$  mg/dl u pacjentów między 10. a 19. rokiem życia, należy prowadzić edukację na temat przyczyn i skutków dyslipidemii, czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zasad i znaczenia terapii. Powinno dotyczyć to zarówno pacjenta, jak i wszystkich członków jego rodziny. Zalecenia dotyczące stylu życia są podobne jak u dorosłych i obejmują wdrożenie prawidłowej diety, zwiększenie aktywności fizycznej, a w konsekwencji normalizację masy ciała. Efektywnie stosowane nie obniżają one znacząco stężenia LDL, jednak istotnie redukują stężenie triglicerydów oraz zwiększają stężenie HDL [23].

### Dieta

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem LDL wskazane jest obniżenie udziału energii pochodzącej z tłuszczów do 30%, w tym mniej niż 7% powinny stanowić tłuszcze nasycone, które należy zastąpić nienasyconymi, dobowe spożycie cholesterolu powinno wynosić mniej niż 200 mg. Dodatkowo należy dążyć do zwiększenia dziennego spożycia błonnika pokarmowego do ok. 10 g w 5. r.ż., 15 g w 10. r.ż. oraz 20 g w 15. r.ż., a także do większego udziału w diecie ryb morskich (co najmniej raz lub dwa razy tygodniowo), warzyw, owoców, orzechów i nasion oraz steroili i stanoli roślinnych (do ok. 2 g na dobę). W przypadku pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów należy ograniczyć udział w diecie cukrów prostych na rzecz błonnika i cukrów złożonych oraz dążyć do normalizacji masy ciała. Wskazane jest również ograniczenie technik obróbki termicznej pożywienia do grillowania oraz gotowania w wodzie lub na parze [25].

### Aktywność fizyczna

U dzieci do ukończenia 2. roku życia należy dążyć do całkowitego lub częściowego ograniczenia czasu spędzane-

go przed ekranem. W przypadku dzieci >2. roku życia czas ten powinien wynosić maks. 2 godziny dziennie. Ponadto zalecana dobowa aktywność ruchowa w tym przedziale wiekowym powinna wynosić co najmniej 90 minut [26].

### Użytki

Pacjentów niepełnoletnich przyznających się do picia alkoholu i palenia papierosów należy, podobnie jak dorosłych, namawiać do zaprzestania korzystania z tych używek. Zaprzestanie picia alkoholu ma udowodniony korzystny wpływ na redukcję stężenia triglicerydów [27], natomiast odejście od nikotynizmu podnosi stężenie HDL [28].

### Leczenie farmakologiczne

Jeśli wymienione zalecenia nefarmakologiczne nie przynoszą oczekiwanej poprawy po 6 miesiącach stosowania, należy rozpocząć farmakoterapię w ramach pierwotnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). W tym celu konieczne jest uwzględnienie wyników badań wskaźników lipidowych, powtórzonych dwukrotnie w okresie od 2 tygodni do 3 miesięcy, wykonanych na czczo, oraz ocena czynników ryzyka wystąpienia ChSN. W przypadku rozpoznania hipertriglicydemii należy skierować dziecko do poradni specjalistycznej w celu przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki przyczyn. W przypadku osoczowego stężenia triglicerydów >500 mg/dl należy równocześnie ze skierowaniem na diagnostykę rozpocząć farmakoterapię w ramach profilaktyki wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Podobne postępowanie rekomenduje się w przypadku podejrzenia podłoża genetycznego hipertriglicydemii. W tym celu można stosować u dzieci statyny, fibraty i kwasy tłuszczowe omega-3.

### Statyny

Zastosowanie inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA), zwanych dalej statynami, należy rozważyć u:

- dzieci w wieku co najmniej 10 lat, nieobciążonych czynnikami ryzyka oraz ze stężeniem LDL utrzymującym się >190 mg/dl;
- dzieci obciążonych co najmniej jednym czynnikiem dużego ryzyka lub co najmniej dwoma czynnikami pośredniego ryzyka oraz ze stężeniem LDL >160 mg/dl;
- dzieci chorych na cukrzycę lub FH oraz ze stężeniem LDL  $\geq$ 130 mg/dl.

Czynniki dużego ryzyka obejmują nadciśnienie tętnicze wymagające farmakoterapii, niewydolność nerek, wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) >97. centyla, natomiast czynniki pośredniego ryzyka to nadciśnienie tętnicze bez farmakoterapii, stężenie HDL <40 mg/dl, BMI pomiędzy 95. a 97. centylem, przewlekłą chorobę zapalną (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy) oraz zespół nerczycowy.

Terapię statynami może zlecić każdy lekarz, bez konsultacji specjalistycznej, rozpoczynając od najmniejszej dostępnej dawki stosowanej raz na dobę, wieczorem. Są to leki pierwszego wyboru w leczeniu hipercholesterolemii. Obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna. W Polsce preparaty rosuwastatyny

zarejestrowane są do stosowania u pacjentów od 6. roku życia, natomiast dla preparatów atorwastatyny dolna granica wieku wynosi 10 lat. Przed rozpoczęciem terapii statynami należy oznaczyć aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz stężenie kinazy kreatynowej (CK) w surowicy. Nie należy rozpoczynać leczenia, gdy aktywność dowolnej z wymienionych aminotransferaz wynosi co najmniej 3-krotność górnej granicy normy (GGN) dla wieku lub stężenie CK wynosi co najmniej 4-krotność GGN dla wieku. Pozostałe kryteria odstępiania od terapii statynami obejmują nadwrażliwość na lek, aktywną chorobę wątroby, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne urazy i zabiegi operacyjne, nasilone zaburzenia metaboliczne lub hormonalne oraz niekontrolowaną padaczkę.

Zalecane dawki dobowe statyn u dzieci wynoszą 5–40 mg dla atorwastatyny, 5–20 mg dla rosuwastatyny, a dla prawastatyny 5–20 mg u dzieci do 13. roku życia i 40 mg u dzieci do 18. r.ż. Autorzy podają także rekomendowaną dawkę dobową simwastatyny, wynoszącą 5–40 mg, jednocześnie nie zalecając jej stosowania.

W przypadku wystąpienia u pacjenta leczonego statynami objawów wątrobowych, takich jak ból brzucha, osłabienie czy żółtaczka, należy oznaczyć aktywność ALT. W przypadku wystąpienia objawów mięśniowych należy oznaczyć stężenie CK w surowicy. Ponadto w celu monitorowania celów leczenia należy oznaczyć lipidogram 6 tygodni po rozpoczęciu farmakoterapii, a także po każdej modyfikacji leczenia. Jeśli stwierdzono zwiększoną aktywność ALT, wynoszącą >3 GGN, należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę, natomiast jeśli aktywność ALT zwiększyła się, ale pozostaje <3 GGN, można kontynuować leczenie, z ponownym oznaczeniem za 4–6 tygodni. Przy wystąpieniu objawów miopatii potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi jako następstwa terapii statynami należy zaprzestać podawania leku [23].

Cel terapeutyczny stosowania statyn u dzieci to obniżenie stężenia LDL <130 mg/dl lub zmniejszenie o 30–50% w stosunku do stężenia wyjściowego, a w przypadku dzieci z cukrzycą, rodzinną hipercholesterolemią lub z chorobą wieńcową w wywiadzie rodzinnym zdiagnozowaną przed 40. r.ż. – redukcja LDL do stężenia <100 mg/dl lub zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do stężenia wyjściowego. Po osiągnięciu celu terapeutycznego stężenie lipidów wystarczy monitorować 1–2 razy w roku [23, 29].

### Inne leki

U pacjentów leczonych już statynami można rozważyć łączne podanie kilku leków hipolipemizujących, np. ezetymibu w dobowej dawce 10 mg, ale również mipomersenu, alirokumabu i ewolokumabu – inhibitorów PCSK9 (autorzy zaleceń nie podają rekomendowanych dawek dobowych u dzieci). Z uwagi na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa takiego postępowania u dzieci, podawanie dodatkowych leków powinien nadzorować specjalista.

### Podsumowanie

Ze względu na niekorzystne zmiany trybu życia w ostatnich latach, poza genetycznie uwarunkowanymi dys-

lipidemiami coraz częściej stwierdza się już w wieku dziecięcym nabyte, uwarunkowane środowiskowo zaburzenia lipidowe. Każdy lekarz rodzinny i pediatra powinni umieć prawidłowo zinterpretować lipidogram u dziecka. Opublikowane w 2021 roku rekomendacje stanowią jasne wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w dyslipidemiach, także u dzieci. Podstawą leczenia dyslipidemii w wieku rozwojowym jest postępowanie niefarmakologiczne. W wybranych, jasno określonych w rekomendacjach przypadkach, stosuje się postępowanie farmakologiczne, przede wszystkim statyny.

## Piśmiennictwo

- Ratnayake WM, Galli C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab*, 2009; 55: 8–43
- Chen L, Chen XW, Huang X, et al. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China Life Sci*, 2019; 62: 1420–1458
- Getz GS. Lipid transfer proteins: introduction to the thematic review series. *J Lipid Res*, 2018; 59: 745–748
- Wang HH, Garruti G, Liu M, et al. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol*, 2017; 16: s27–s42
- Lee CK, Liao CW, Meng SW, et al. Lipids and lipoproteins in health and disease: focus on targeting atherosclerosis. *Biomedicines*, 2021; 9, 985. doi: 10.3390/biomedicines9080985
- Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*, 2020; 41: 393–402
- Loh WJ, Watts GF. The inherited hypercholesterolemias. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022; 51: 511–537
- Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*, 2016; 62: 32–37
- Martinez-Hervás S, Real-Collado JT, Ascaso-Gimilio JF. Hypotriglyceridemias/hypolipidemias. *Clin Investig Arterioscler*, 2021; 33 Suppl 2: 63–68. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.011
- McIntyre N. Familial LCAT deficiency and fish-eye disease. *J Inher Metab Dis*, 1988; 11 Suppl 1: 45–56. doi: 10.1007/BF01800570
- Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999–2012. *JAMA Pediatr*, 2015; 169: 272–279. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3216
- He H, Pan L, Du J, et al. Prevalence of, and biochemical and anthropometric risk factors for, dyslipidemia in children and adolescents aged 7 to 18 years in China: a cross-sectional study. *Am J Hum Biol*, 2019; 31: e23286. doi: 10.1002/ajhb.23286
- Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, et al. Mechanisms and treatment of dyslipidemia in diabetes. *Curr Cardiol Rep*, 2021; 23: 26. doi: 10.1007/s11886-021-01455-w
- Lee DM, Knight-Gibson C, Samuelsson O, et al. Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency. *Kidney Int*, 2002; 61: 209–218. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00116.x
- Calabresi L, Simonelli S, Conca P, et al. Acquired lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med*, 2015; 277: 552–561. doi: 10.1111/joim.12290
- Davies RW, Staprans I, Hutchison FN, et al. Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J Clin Invest*, 1990; 86: 600–605. doi: 10.1172/JCI114750
- Attman PO, Alaupovic P. Pathogenesis of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*, 1990; 10 Suppl 1: 69–75. doi: 10.1172/JCI114750
- Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*, 2018; 14: 57–70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155
- Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, et al. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf*, 2001; 24: 443–456. doi: 10.2165/00002018-200124060-00003
- Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int*, 2022; 72: 151–160. doi: 10.1111/pin.13202
- Oliveira FL, Patin RV, Escrivão MA. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010; 8: 513–528. doi: 10.1586/erc.09.170
- Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol*, 2020; 20: 795–800. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.005
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Lekarz POZ Suplement*, 2021; 4: 1–111
- Myśliwiec M, Walczak M, Małeczka-Tendera E, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol*, 2014; 8: 173–180. doi: 10.1016/j.jacl.2014.01.001
- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*, 2017; 13: 965–1005. doi: 10.5114/aoms.2017.69326
- Peterson AL, McBride PE. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ*, 2012; 111: 274–282
- Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011; 342: d636. doi: 10.1136/bmj.d636
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*, 2003; 37: 283–290. doi: 10.1016/s0091-7435(03)00110-5
- Lamaida N, Capuano E, Pinto L, et al. The safety of statins in children. *Acta Paediatr*, 2013; 102: 857–862. doi: 10.1111/apa.12280