Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгууураар удмын гиперхолестеролемийг илрүүлсэн дүн

Б.Болортуул[1], Л.Содномцогт[1], Ө.Цолмон[1]

[1]Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль
Цахим хаяг: bolortuul@mnums.edu.mn, Утас: 99076231

Түлхүүр үг:

Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгуур
Зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйл
Удмын гиперхолестеролеми
Бага нягтралт липопротейны холестерол

Товч утга:

Зорилго: Гиперхолестеролемитэй хүмүүст Нидерландын эмнэлзүйн оношлогооны шалгуур үзүүлэлтээр удмын гиперхолестеролемийн магадлалыг үнэлэх. **Арга аргачлал:** Судалгааг эмнэлэгт суурилсан нэг агшингийн судалгааны загвараар, цусны нийт холестерол ихэссэн, зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлс илэрсэн 75 үйлчлүүлэгчдийг сонгон хамруулсан. Судалгаанд оролцогчдоос тусгайлан боловсруулсан судалгааны картаар зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодруулж, антропометрийн хэмжилтээр биеийн жин, өндөр, биеийн жингийн индекс, хэвлийн тойрог, бодит үзлэгээр артерийн даралт, эвэрлэгийн нум, зовхины болон шөрмөсний ксантом бий эсэхийг үнэлж, ийлдсийн нийт холестерол, триглицерид, БНЛП-Х, ИНЛП-Х, глюкозыг тус тус тодорхойлсон. **Үр дүн:** Судалгаанд их сургуулийн эмнэлгийн 2018 оны урьдчилан сэргийлэх үзлэгт хамрагдсан, 24-73 насны 75 үйлчлүүлэгч оролцсоноос 45.3% (n=34) нь эрэгтэй, дундаж нас 50.6±10.8 байв. Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгууураар үнэлэхэд судалгаанд оролцогчдын 4%-д удмын гиперхолестеролеми байх магадлалтай тохиолдол илэрсэн. Тус шалгуур үзүүлэлтүүдийг удмын гиперхолестеролеми үгүйсгэгдсэн, байх боломжтой, магадлалтай бүлгүүдэд харьцуулахад БНЛП-Х-ын өндөр түвшин (≥190мг/дл) статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байв. **Дүгнэлт:** Гиперхолестеролеми бүхий хүмүүсийн 32%-д байх боломжтой удмын гиперхолестеролеми, 4%-д байх магадлалтай удмын гиперхолестеролеми тус тус илэрсэн. Удмын гиперхолестеролеми үүсэхэд БНЛП-Х-ын өндөр түвшин (≥190мг/дл) үнэн магадлалтай байв.

Үндэслэл: Манай орны хүн амын дундах зүрх судасны өвчлөл 2010-2019 онд хоёр дахин ихэссэн бөгөөд нийт нас баралтын шалтгааны 32.1%-ийг эзэлж байна.[1] Америкийн судлаачид 1950 онд дислипидеми, ялангуяа бага нягтралт липопротейны холестерол (БНЛП-Х) ихсэлт нь зүрх судасны өвчний гол эрсдэлт хүчин зүйл болохыг тогтоосон байдаг.[2] Удмын гиперхолестеролеми гэдэг нь ийлдсийн БНЛП-Х-ын хэмжээ ихэсч улмаар зүрхний титэм судасны эмгэгээр эрт өвдөх, нас барахад хүргэдэг аутосом доминант байдлаар удамшдаг удамшлын өвчин юм. Олон улсад Нидерландын липидийн эмнэл зүйн шалгуурыг ашиглан хүн амын дунд эрт илрүүлэг хийж, удмын гиперхолестеролеми нь 1:200-295 тархалттай эмгэг болохыг Америк, Европ тивийн орнуудад хийгдсэн судалгааны үр дүн тогтоожээ.[3-5] Удмын гиперхолестеролеми нь зүрхний титэм судасны өвчин үүсэх эрсдлийг 4-16 дахин ихэсгэдэг ба уг эмгэг эрт үүсдэгээрээ (30-40 насанд) онцлогтой.[6] Залуу буюу 45 хүртэлх насны хүмүүст тохиолдож буй зүрхний шигдээсийн шалтгааны 20% нь удмын гиперхолестеролеми байдаг.[7] Удмын гиперхолестеролемийг илрүүлэх зорилгоор

Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгуур, Японы, Саймон Брүүм, MEDPED зэрэг олон аргуудыг хэрэглэдэг боловч тэдгээрээс хамгийн мэдрэг бөгөөд түгээмэл арга нь Нидерландын липидийн эмнэл зүйн шалгуур юм.[8] Дээр дурьдсан аргуудаар илрүүлэхийг удмын гиперхолестеролемийн фенотипийн оношлогоо гэж нэрлэдэг. Удмын гиперхолестеролемийг тусгай шалгууруар илрүүлэх нь эмчилгээг эрт эхлэх нөхцлийг бүрдүүлэх, зүрх судасны атеросклероз өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, зардлын хувьд үр ашигтай зэрэг давуу талуудтай. Манай орны хувьд зүрх судасны өвчний гадаад эрсдэлт хүчин зүйлсийн судалгаа шат дараалан хийгдсэн боловч удмын хүчин зүйлстэй холбосон судалгаа хараахан хийгдээгүй байна. 2013 оны STEPS судалгаагаар[9] Монголын 15-65 насны хүн амын 61.9% нь цусны холестеролын түвшин өндөр байсан бол АШУҮИС-ийн судлаачдын судалгаагаар урьдчилан сэргийлэх үзлэгт хамрагдсан хүмүүсийн 47.9%-д нийт холестерол, 35.7%-д БНЛП-Х ихэссэн байв.[10] Иймд манай улсын хүн амын дунд түгээмэл тохиолддог дислипидемийг удмын хүчин зүйлстэй холбон судлах зорилгоор энэхүү судалгааны ажлыг сонгосон.

Зорилго: Гиперхолестеролемитэй хүмүүст Нидерландын эмнэлзүйн оношлогооны шалгуур үзүүлэлтээр удмын гиперхолестеролемийн магадлалыг үнэлэх.

Арга, аргачлал: Судалгааг эмнэлэгт суурилсан нэг агшингийн судалгааны загварыг ашиглан гүйцэтгэв. Их сургуулийн эмнэлгийн урьдчилан сэргийлэх үзлэгээр цусны нийт холестерол ихэссэн, зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлс илэрсэн 75 үйлчлүүлэгчдийг хамруулсан. Судалгаанд хамрагдах шалгуур хангасан оролцогчдод таниулсан зөвшөөрлийн хуудсыг танилцуулж, гарын үсгээр баталгаажуулан зөвшөөрөл авсны дараа тусгайлан боловсруулсан судалгааны картаар зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодруулж, антропометрийн хэмжилтээр биеийн жин, өндөр, биеийн жингийн индекс, хэвлийн тойрог хэмжиж, бодит үзлэгээр артерийн даралт, эвэрлэгийн нум, зовхины болон шөрмөсний ксантом бий эсэхийг тодорхойлсон. Ийлдсийн нийт холестерол, триглицерид, БНЛП-Х, ИХНЛ-Х, глюкозын хэмжээг "Экспресс" оношлогооны төвийн АНУ-ын "ChemWell®2910" бүрэн автомат, нээлттэй системтэй анализатор болон Австри улсын "Dialab" компанийн урвалж бодисуудыг ашиглан, үйлдвэрлэгчийн протоколын дагуу тодорхойлсон. Липидийн үзүүлэлтүүдийг сийвэн бүрт 3 удаа шинжилж, дундаж үзүүлэлтээр үнэлсэн. Гурван удаагийн дундаж үзүүлэлт хоорондоо 15%-иас илүү зөрүүтэй гарсан тохиолдлыг судалгаанаас хассан. Липидийн үзүүлэлтүүдийг дислипидемийн оношлогоо, эмчилгээний үндэсний зааврын дагуу үнэлсэн.[11] Сийвэнгийн нийт холестерол>5.2 ммол/л (200 мг/дл), БНЛП-Х>3.4 ммол/л (130 мг/дл) байвал ихэссэн гэж үнэлсэн. Судалгаанд оролцсон үйлчлүүлэгчдэд удмын гиперхолестеролеми байх магадлалыг Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгууруар тодорхойлсон (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Удмын гиперхолестеролемийн оношлогооны Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгуур

Шалгуур	Оноо
Удамшлын өгүүлэмж	
1-р үеийн хамаатанд ЗСӨ оношлогдсон байх (эр<55, эм<60 насанд)	1
1-р үеийн хамаатанд шөрмөсний ксантом эсвэл эвэрлэгийн нум илэрсэн байх	2
Зүрхний атеросклероз өвчний өгүүлэмж	
Зүрхний титэм судасны эмгэгээр эрт өвдсөн байх (эр<55, эм<60 насанд)	2
Тархи болон захын судасны эмгэгээр өвдсөн байх (эр<55, эм<60)	1
Бодит үзлэг	
Шөрмөсний ксантом илрэх	4
Эвэрлэгийн нум <45 насанд илрэх	4
БНЛП-Х хэмжээ: мг/дл (ммоль/л)	
>330 (8.5)	8
250-329 (6.5-8.4)	5
190-249 (5.0-6.4)	3
155-189 (4.0-4.9)	1

Тайлбар: Шалгуур үнэлгээний нийт оноо <3 байвал удмын гиперхолестеролеми үгүйсгэгдэх, 3-5 оноо удмын гиперхолестеролеми байх боломжтой, 6-8 оноо удмын гиперхолестеролеми байх магадлалтай, >8 оноо удмын гиперхолестеролеми тодорхой хэмээн тус тус үнэлсэн.

АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2019 оны 04 сарын 19-ний өдрийн 2019/3-05 тоот хурлын шийдвэрээр ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Статистик боловсруулалтыг SPSS-25 программ дээр дундаж утга, стандарт хазайлт, үл хамааралт 2 түүврийн T тест, ложистик регрессийн шинжилгээг ашиглаж p<0.05 үед статистик үнэн магадлалтай гэж тооцсон.

Үр дүн: Судалгаанд их сургуулийн эмнэлгийн 2018 оны урьдчилан сэргийлэх үзлэгт орсон, 24-73 насны 75 үйлчлүүлэгчид хамрагдсанаас 45.3% (n=34) нь эрэгтэй, дундаж нас 50.6±10.8 байв. Судалгаанд оролцогчдын 62.6% (n=47) нь артерийн даралт ихсэлттэй, биеийн жингийн индексээр 37.3% (n=28) нь таргалалттай, 62.6% (n=47) нь хэвлийн таргалалттай, 49.3% (n=37) нь хөдөлгөөний хомсдолтой, 5.3% (n=4)

нь тамхи татдаг, 24% (n=18) нь чихрийн шижингийн өгүүлэмжтэй, 66.6% (n=50) нь зүрх судасны өвчний буюу гиперхолестеролемийн удмын өгүүлэмжтэй тус тус байсан. Зүрх судасны өвчний зарим эрсдэлт хүчин зүйлсийг хүйсээр нь харьцуулан судлахад тамхидалт статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Зүрх судасны зарим эрсдэлт хүчин зүйлсийг хүйсээр нь харьцуулсан дүн

Эрсдэлт хүчин зүйлс	Эрэгтэй n (%)	Эмэгтэй n (%)	Хи квадрат
Артерийн даралт ихсэлт	21 (28%)	26 (34.6%)	0.536
Зүрх судасны өвчний удмын өгүүлэмж	23 (30.6%)	27 (36%)	0.534
Тамхидалт	- Тийм 4 (5.3%) - Байсан 12 (16%)	- Тийм 0 (0%) - Байсан 2 (2.6%)	0.000*
Хөдөлгөөний хомсдол	20 (26.6%)	17 (22.6%)	0.103
Таргалалт /БЖИ-ээр/	15 (20%)	13 (17.3%)	0.077
Хэвлийн таргалалт	25 (33.3%)	22 (29.3%)	0.062
Чихрийн шижин	7 (9.3%)	11 (14.6%)	0.362

БЖИ-биеийн жингийн индекс

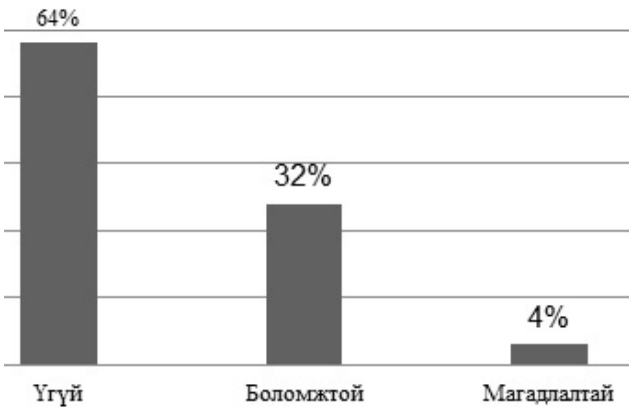
Эмнэлзүйн ба липидийн дундаж үзүүлэлтүүдийг хүйсээр нь харьцуулан судлахад биеийн жингийн индекс ба хэвлийн тойргийн дундаж хэмжээ нь эрэгтэйчүүдэд статистикийн үнэн магадлалтай их байсан. Харин липидийн үзүүлэлтүүдийн дундаж хэмжээний хувьд статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаа хоёр хүйсийн хооронд гараагүй байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Эмнэлзүйн ба липидийн дундаж үзүүлэлтүүдийг хүйсээр нь харьцуулсан дүн

Үзүүлэлтүүд	Нийт (n=75) (M±SD)	Эрэгтэй (n=34) (M±SD)	Эмэгтэй (n=41) (M±SD)	p утга
Дундаж нас (жил)	50.6±10.8	48.3±10.4	52.6±10.9	0.09
БЖИ (кг/м2)	28.3±4.4	29.6±3.9	27.2±4.5	0.016*
Хэвлийн тойрог (см)	91.3±12.4	96.8±10.8	86.7±11.8	0.000*
Систолын АД (мм.муб)	124.0±18.3	124.7±17.4	123.4±19.1	0.763
Диастолын АД (мм.муб)	83.2±11.2	82.0±10.8	84.1±11.6	0.416
Нийт холестерол (ммол/л)	6.5±1.3	6.4±1.1	6.7±1.4	0.414
Триглицерид (ммол/л)	2.6±2.7	2.4±1.4	2.8±3.4	0.471
БНЛП-Х (мг/дл)	156.6±56.7	161.2±54.2	152.8±59.1	0.525
ИНЛП-Х (мг/дл)	61.6±16.4	57.7±13.4	64.8±18.1	0.061
Глюкоз (ммол/л)	6.4±2.6	6.4±2.6	6.4±2.6	0.962

БЖИ-биеийн жингийн индекс, АД-артерийн даралт, БНЛП-Х-бага нягтралтай липопротейны холестерол, ИНЛП-Х-их нягтралтай липопротейны холестерол

Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгууруар үнэлэхэд судалгаанд оролцогчдын (n=3)-д буюу 4%-д удмын гиперхолестеролеми байх магадлалтай тохиолдол илэрсэн (Зураг 1).



Зураг 1. Удмын гиперхолестеролемийг Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгууруар үнэлсэн дүн

Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгуур үзүүлэлтүүдийг удмын гиперхолестеролеми үгүйсгэгдсэн, байх боломжтой, магадлалтай бүлгүүдэд харьцуулахад БНЛП-Х-ын өндөр түвшин (≥190мг/дл) статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байв.

Хүснэгт 4. Нидерландын липидийн эмнэлзүйн шалгуур үзүүлэлтүүдийг удмын гиперхолестеролеми байх магадлалтай ба магадлалгүй бүлэгт харьцуулсан дүн

Үзүүлэлтүүд	Нидерландын шалгуур оноо <3	Нидерландын шалгуур оноо 3-5	Нидерландын шалгуур оноо 6-8	р утга
Зүрх судасны өвчний удмын өгүүлэмж	33	15	2	0.869
Эвэрлэгийн нум	-	-	2	-
Нийт холестерол >5.2	46	24	3	0.561
БНЛП-Х>330 мг/дл	0	0	0	
БНЛП-Х= 250-329 мг/дл	0	1	1	
БНЛП-Х=190-249 мг/дл	0	22	2	0.000*
БНЛП-Х=155-189мг/дл	14	0	0	
БНЛП-Х<154мг/дл	34	1	0	

БНЛП-Х-бага нягтралтай липопротейны холестерол

Хэлцэмж: Манай судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 4%-д удмын гиперхолестеролеми байх магадлалтай тохиолдол илэрсэн нь гадаадын зарим судалгааны үр дүнтэй (4.8%) дүйцэж байна.[12] Krzysztof Chlebus, Casula M нарын[13,14] судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 6.7-28.5%-д удмын гиперхолестеролеми байх магадлалтай тохиолдол илэрсэн нь манай тохиолдлоос илүү байсан. Үүнийг судалгаанд хамруулсан шалгуур, хамрах хүрээ ялгаатай байсантай холбоотой гэж үзэж байна. Бидний судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн 26-д буюу 34.3%-д БНЛП-Х–ын өндөр түвшин (≥190мг/дл) илэрсэн ба энэ нь удмын холестеролеми үүсэхэд нөлөөлдөг гол хүчин болох нь нотлогдсон. Эдгээр үр дүнгүүд Польш, Италийн судлаачдын үр дүнтэй дүйцэж байсан.[13,15]

Дүгнэлт: Гиперхолестеролеми бүхий хүмүүсийн 32%-д байх боломжтой удмын гиперхолестеролеми, 4%-д байх магадлалтай удмын гиперхолестеролеми тус тус илэрсэн. Удмын гиперхолестеролеми үүсэхэд БНЛП-Х-ын өндөр түвшин (≥190мг/дл) үнэн магадлалтай нөлөөлж байв. Байх магадлалтай удмын гиперхолестеролеми илэрсэн тохиолдолд LDLR генийн мутацийг тодорхойлох шинжилгээ хийхийг зөвлөж байна.

Ном зүй:

1. *Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2019 он. Эрүүл Мэндийн Хөгжлийн төвийн тайлан.*
2. *Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N et al. Prospective observational studies conducted in the 1950s further bolstered the hypothesis that dyslipidemia, characterized by high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), are a major cause of CVD. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six years follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1961;55:33–50.*
3. *De Ferranti , Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK et al. Prevalence of Familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Circulation.2016 Mar 15;133(11):1067-72.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.*
4. *Schmidt N, Schmidt B, Dressel A et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. Atherosclerosis. 2017 Nov;266:24-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.019.*
5. *Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3956–3964. doi: 10.1210/jc.2012-1563.*
6. *Stitziel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S,4 NHLBI Exome Sequencing Project. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. Nature. 2015;518:102–106. doi: 10.1038/nature13917.*
7. *Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3 Suppl):S 9-17.*
8. *Dick C. Chan, Jing Pang, Amanda J. Hooper, et al. A Comparative Analysis of Phenotypic Predictors of Mutations in Familial Hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab, April 2018, 103(4):1704–1714 doi: 10.1210/jc.2017-02622*
9. *Public Health Institute, M. o. H., World Health Organzation. Mongolian STEPS Survey on the Prevalence of Non-Communicable Disease Risk Factors (Ulaanbaatar, 2013).*
10. *Tsolmon Unurjargal, Rinchyenkhand Myagmardorj, Byambasuren Vanchin et al. The screening, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in Ulaanbaatar city. Central Asian Journal of Medical Sciences. 2019 Dec; 5(4):289-99.*
11. *Дислипидемийн оношлогоо, эмчилгээний заавар. ЭМЯ, 2018 он.*
12. *Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. Atherosclerosis. 2010;209:189–194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.*
13. *Krzysztof Chlebus, Tomasz Zdrojewski, Marcin Gruchała et al. Cardiovascular risk factor profiles in familial hypercholesterolemia patients with and without genetic mutation compared to a nationally representative sample of adults in a high-risk European country. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.007*
14. *Dumitrescu A, Mosteoru S, Vinereanu D et al. Preliminary data of familial hypercholesterolemia (FH) patients in Romania. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:304-307. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.015.*
15. *Casula M, Olmastroni E, Pirillo A, Catapano AL. Evaluation of the performance of Dutch Lipid Clinic Network score in an Italian FH population: The LIPIGEN study. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:413-418. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.013.*

Dutch lipid clinic network criteria for familial hypercholesterolemia

Bolortuul B[1], Sodnomtsogt L[1], Tsolmon U[1]

[1]Mongolian National University of Medical Sciences
Email: bolortuul@mnums.edu.mn, Tel: 99076231

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder that leads to premature cardiovascular diseases.
Purpose: The aim of this study was to assess the probability of familial hypercholesterolemia with Dutch lipid clinic network (DLCN) criteria in patients with hypercholesterolemia.
Methods: This cross-sectional study was included 75 subjects with increased total cholesterol and cardiovascular risk factors. The history of cardiovascular risk factors was taken by questionnaires and; body weight, height, BMI, waist circumference, systolic and diastolic pressures, arcus cornealis and tendinous xanthomata were evaluated by physical examination. We determined the serum level of total cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C and glucose.
Results: A total of 75 subjects aged between 24-73 included in the study and 45.3% (n=34) were men. The mean age of the participants was 50.6±10.8 years. As evaluating the DLCN criteria, result was 4% of patients had probable familial hypercholesterolemia. DLCN indicators was compared into 3 groups of unlikely, possible and probable familial hypercholesterolemia, high level of LDL-C (≥190mg/dL) was statistically significant.
Conclusion: In this study, 32% of patients had possible and 4% of patients had probable familial hypercholesterolemia. High levels of LDL-C (≥190mg/dL) were significant relationship to familial hypercholesterolemia.

Key words: Dutch lipid clinic network criteria, Cardiovascular risk factors, Familial hypercholesterolemia, Low density lipoprotein cholesterol