

Porodična hiperkolesterolemija u djece

Jelovčić, Fabijan

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:384228>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Fabijan Jelovčić

Porodična hiperkolesterolemija u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Danijele Petković Ramadža, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ABCG5 – gen koji kodira protein prijenosnik sterola sterolin-1

ABCG8 – gen koji kodira protein prijenosnik sterola sterolin-2

ACL – adenozin trifosfat citrat liaza (od engl. *adenosine triphosphate citrate lyase*)

apoB – apolipoprotein B

APOB – gen koji kodira apolipoprotein B

FH – porodična hiperkolesterolemija

HDL – lipoprotein visoke gustoće (od engl. *high-density lipoprotein*)

HDL-C – HDL kolesterol

HeFH – heterozigotna porodična hiperkolesterolemija

HMG-CoA reduktaza – 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktaza

HoFH – homozigotna porodična hiperkolesterolemija

IM – infarkt miokarda

LALD – nedostatak lizosomske kisele lipaze (od engl. *lysosomal acid lipase deficiency*)

LDL – lipoprotein niske gustoće (od engl. *low-density lipoprotein*)

LDL-C – LDL kolesterol

LDLR – LDL receptor

LDLR – gen koji kodira LDL receptor

LDLRAP1 – protein koji je nužan za endocitozu LDLR (od engl. *LDLR adapter protein 1*)

LIPA – gen koji kodira lizosomsku kiselu lipazu

Lp(a) – lipoprotein(a)

MTP – mikrosomalni protein za prijenos triglicerida (od engl. *microsomal triglyceride transfer protein*)

NGS – sekvencioniranje sljedeće generacije (od engl. *next-generation sequencing*)

NPC1L1 – protein sličan proteinu Niemann-Pick C1 (od engl. Niemann-Pick C1-Like 1)

ox-LDL – oksidirani LDL

PCR – lančana reakcija polimerazom (od engl. *polymerase chain reaction*)

PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9

PCSK9 – gen koji kodira proprotein konvertazu subtilizin/keksin tip 9

siRNK – mala interferirajuća ribonukleinska kiselina

SR-B1 – receptor sakupljač, klasa B tip 1 (od engl. *the scavenger receptor, class B type 1*)

SNPs – polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (od engl. *single nucleotide polymorphisms*)

TC – ukupni kolesterol (od engl. *total cholesterol*)

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (od engl. *very-low density lipoprotein*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
3. PATOFIZIOLOGIJA.....	4
4. KLINIČKA SLIKA.....	8
4.1 Heterozigotni oblik.....	8
4.2 Homozigotni oblik.....	9
5. DIJAGNOSTIKA.....	12
5.1 Postavljanje kliničke dijagnoze.....	12
5.2 Diferencijalna dijagnoza.....	14
5.3 Genska analiza.....	15
5.4 Probir.....	16
5.5 Dodatne pretrage u pacijenata s postavljenom dijagnozom FH.....	17
6. TERAPIJA.....	18
6.1 Prehrana s ograničenim udjelom masti i kolesterola.....	18
6.2 Poticanje zdravih životnih navika.....	19
6.3 Farmakološka terapija.....	19
6.3.1 Novi pristupi liječenju FH.....	21
6.4 Liječenje pacijenata s HoFH.....	22
7. ZAKLJUČAK.....	24
8. ZAHVALE.....	25
9. LITERATURA.....	26
10. ŽIVOTOPIS.....	30

SAŽETAK

Porodična hiperkolesterolemija u djece

Fabijan Jelovčić

Porodična hiperkolesterolemija (FH) je autosomno dominantno nasljedna bolest uzrokovana mutacijama gena *LDLR*. U rjeđim slučajevima, bolest uzrokuju mutacije gena *APOB* ili *PCSK9*. Mutacije se mogu očitovati nedovoljnom sintezom receptora ili poremećajem njegove funkcije. Rezultat navedenoga je nedovoljna razgradnja lipoproteina niske gustoće (LDL) i porast njegove koncentracije u plazmi što dovodi do rane i ubrzane aterogeneze. Incidencija heterozigotnog oblika FH iznosi 1:200 do 1:250, što je čini najčešćom nasljednom bolešću. Teži, homozigotni oblik bolesti je puno rjeđi, a incidencija mu je 1:1 000 000. Početak pojave simptoma proporcionalan je koncentraciji LDL-a u krvi. U heterozigota se najčešće javljaju u ranijoj odrasloj dobi u obliku koronarne bolesti dok se odlaganje kolesterola oko tetiva (tendinozni ksantomi), iznad zglobova (tuberozni ksantomi) i u kožu vjeđa (ksantelazme) rijetko javlja prije odrasle dobi. U homozigota se ksantomi javljaju već u prvim godinama života, a kardiovaskularna bolest se obično manifestira prije desete godine života. Prepoznavanje FH u dječjoj dobi vrlo je važno s obzirom da razvoj bolesti traje od rođenja, a promjene na krvnim žilama vide se već i u djece. S obzirom na visoku učestalost, predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Komplikacije bolesti mogu se spriječiti prepoznavanjem zahvaćenih obitelji, kaskadnim probirom i provođenjem preventivnih mjera već u dječjoj dobi. Bolest se u djece najčešće prepozna slučajno, nalazom povišene koncentracije LDL-a ili nakon što se bolest potvrdi u člana obitelji, a u rjeđim slučajevima nakon razvoja ranih kliničkih pokazatelja ateroskleroze. Dijagnoza se može potvrditi fenotipski ili analizom gena *LDLR*. Ako je nalaz negativan, gensku analizu treba proširiti na gene za apoB i PCSK9. Osnova liječenja je održavanje koncentracije LDL-a ispod 3,5 mmol/L. To se prvenstveno postiže regulacijom prehrane i tjelesnom aktivnošću, uz prevenciju pušenja i pretilosti. Obično se oko osme godine života započinje liječenje statinima. U novije vrijeme koristi se i ezetimib koji inhibira apsorpciju kolesterola u crijevima. U homozigota se rano primjenjuje afereza lipoproteina, a u najtežim slučajevima može se učiniti i transplantacija jetre. Uz terapiju osnovne bolesti, važne su i redovite kontrole koje uključuju procjenu prognoze kardiovaskularne bolesti.

Ključne riječi: porodična hiperkolesterolemija, LDL kolesterol, kardiovaskularna bolest, statini

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia in children

Fabijan Jelovčić

Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited autosomal dominant disease caused by mutations of *LDLR* gene. The disease is in fewer cases caused by mutations of genes *APOB* or *PCSK9*. Mutations can be manifested by insufficient receptor synthesis or functionality disorders. This results in the insufficient low-density lipoprotein (LDL) breakdown and the increase of its plasma levels which leads to early and rapid atherogenesis. The incidence of FH in heterozygotes amounts to 1:200 to 1:250, which makes it the most common hereditary disease. More severe, homozygous form of disease is much rarer, with its incidence being 1:1 000 000. The onset of symptoms is proportional to LDL blood concentrations. In heterozygotes, the symptoms most often appear in early adulthood in the form of coronary disease, while cholesterol deposits around tendons (tendon xanthomas), above joints (tuberous xanthomas), and in the eyelids (xanthelasma) rarely occur before adulthood. In homozygotes, xanthomas appear in the first years of life, while the cardiovascular disease is usually manifested before the tenth year of life. It is very important to recognize FH in childhood considering that disease development starts from birth, and blood vessel changes can be seen even in children. Due to the high incidence, FH represents an important public health issue. However, the complications of the disease can be prevented by the identification of affected families, cascade screening, and enforcement of preventive measures already at a young age. The disease in children is most commonly established by chance, after identifying high LDL blood concentrations or after a family member gets diagnosed, or, in rare cases, after the development of early clinical manifestations of atherosclerosis. The diagnosis can be confirmed phenotypically or with *LDLR* gene analysis. If the test is negative, the analysis should be extended to genes for apoB and PCSK9. The basis of treatment is maintaining LDL concentrations below 3,5 mmol/L. That is primarily achieved by diet and regular physical activity, with smoking and obesity prevention. Usually, around the eighth year of life treatment with statins begins. Since recently ezetimibe is used which inhibits intestinal cholesterol absorption. In homozygotes, lipoprotein apheresis is implemented early, and in the most severe cases liver transplantation may be performed. Beside the treatment, it is important that patients have regular follow-ups that include cardiovascular disease progression assessment.

Key words: familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, cardiovascular disease, statins

1. UVOD

Kolesterol je važna strukturna i funkcionalna molekula. Sudjeluje u izgradnji stanične membrane, regulira funkciju različitih proteina i preteča je u sintezi žučnih soli, steroidnih hormona i vitamina (1).

Ljudsko tijelo pribavlja kolesterol iz dva izvora: unosom iz hrane i unutarstaničnom sintezom. Dostupnost iz oba izvora je varijabilna i, ovisno o kojem izvoru je riječ, ovisi o vrsti i količini hrane, apsorpciji u tankom crijevu te sintetskoj funkciji organizma. Na biokemijskoj razini, crijevna apsorpcija kolesterola je složen proces reguliran različitim genima, a određen je ravnotežom dvosmjernog transporta kolesterola između lumena crijeva i enterocita. Glavni enzim za regulaciju unutarstanične sinteze je 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktaza (HMG-CoA reduktaza). U djece je zbog rasta važna pozitivna bilanca kolesterola. U odraslih, međutim, unos kolesterola i njegovo izlučivanje trebaju biti u ravnoteži. Tijelo izlučuje kolesterol u esterificiranom ili neesterificiranom obliku preko gastrointestinalnog sustava i kože. Također, višak kolesterola se uklanja iz tijela u modificiranom obliku kao što su žučne kiseline (1, 2). Zbog njegove netopljivosti u plazmi, za prijenos kolesterola u cirkulaciji potrebni su lipoproteini (3). Lipoproteini su heterogena skupina molekula čija je neregulirana serumska koncentracija povezana s procesom ateroskleroze i koronarnom bolesti. U tom kontekstu najznačajniji je lipoprotein niske gustoće (LDL, od engl. *low-density lipoprotein*), odnosno povišena koncentracija navedenog (2).

Povišen LDL kolesterol je 1961. godine prepoznat kao rizični čimbenik za koronarnu bolest (4). U mladih osoba s povišenim ukupnim i LDL kolesterolom mnogo su češće aterosklerotske lezije kao značajni pretkazatelji kardiovaskularne bolesti. Koncentracija ne-HDL kolesterola izračunava se oduzimanjem koncentracije lipoproteina visoke gustoće (HDL, od engl. *high-density lipoprotein*), ili „dobrog kolesterola“, od koncentracije ukupnog kolesterola. Porast ne-HDL kolesterola za 1,7 mmol/L ekvivalentan je dvjema godinama vaskularnog starenja (5, 6). Posljedično tome, regulacija kolesterola preko LDL receptora (LDLR) od kritične je važnosti za razvoj ateroskleroze (4). Poremećaj metabolizma kolesterola može biti posljedica različitih nasljednih bolesti. Najčešća od njih je upravo porodična hiperkolesterolemija (FH) (1).

Heterozigotna porodična hiperkolesterolemija (HeFH) je autosomno dominantno nasljedna bolest (1, 4). Premda neki drže da je jedini pravi uzrok FH mutacija gena *LDLR*, zbog jednakog kliničkog izražaja i načina liječenja, mutacije gena *PCSK9* kao i gena *APOB* također se smatraju uzrokom ove bolesti (4, 7). Rezultat navedenih mutacija je smanjenje unosa i razgradnje LDL-a u stanici s posljedičnim porastom koncentracije LDL kolesterola u

plazmi (8). U djece s ovom bolešću potvrđene su povišene vrijednosti pokazatelja endotelne disfunkcije i vaskularne upale što odražava rani početak aterogeneze (9). Neliječena HeFH povećava rizik od nastanka kardiovaskularne bolesti za 13 puta (1). Iako se u kliničkoj praksi uglavnom promatra kao rijetka bolest, i upravo zbog toga dugo ostane neprepoznata, zahvaćenost globalne populacije ovom bolešću iznosi oko 1:250, što je čini važnim javnozdravstvenim problemom, a pogotovo uzevši u obzir da se simptomi u heterozigota javljaju već u ranijoj odrasloj dobi (4, 7). Homozigotna porodična hiperkolesterolemija (HoFH), koja je puno rjeđa, nasljeđuje se autosomno recesivno, a obilježena je ranom pojavom znakova i simptoma bolesti, uključujući kardiovaskularne incidente već i prije desete godine života (7, 9).

2. EPIDEMIOLOGIJA

HeFH je najčešći monogeniski nasljedni poremećaj s incidencijom oko 1:200 do 1:250, ali postoje varijacije u učestalosti ovisno o pojedinim dijelovima svijeta (4). Incidencija HoFH procjenjuje se na 1:1 000 000, međutim sve više istraživanja ukazuje na veću učestalost ovog tipa FH (1). Tako se spominje pojavnost od 1:300 000 (1, 4). Zbog penetrantnosti gena odgovornih za nastanak FH koja je veća od 90%, smatra se da u svijetu postoji 34 milijuna osoba s ovom bolesti, od kojih su 20-25% djeca i adolescenti (9). Nažalost, manje od 1% zahvaćene populacije je pravovremeno, ako i uopće, prepoznato (4).

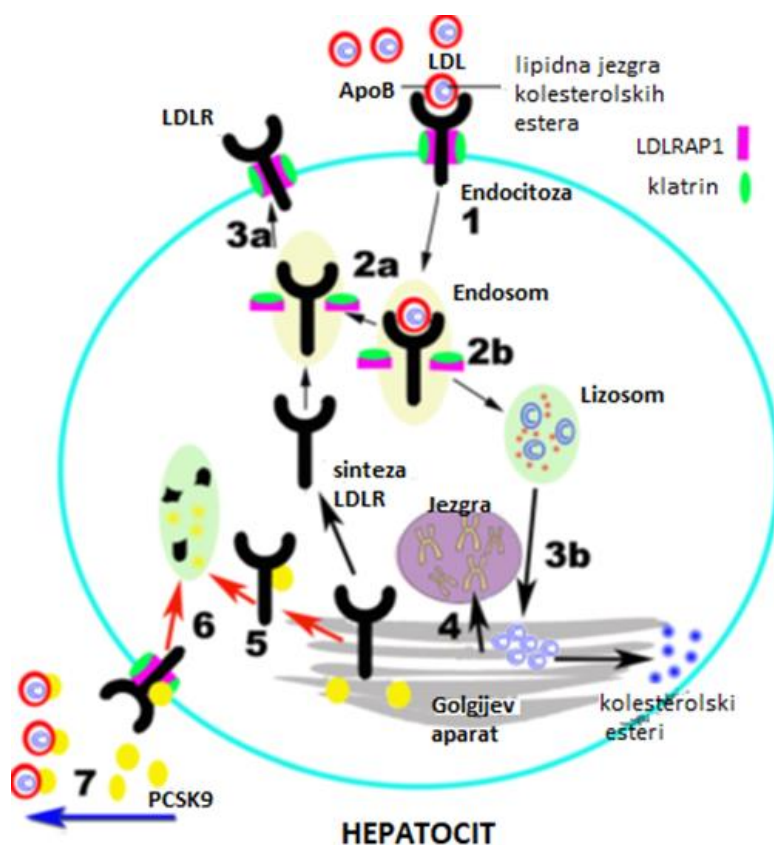
Mutacije gena za LDLR odgovorne su za oko 80% slučajeva FH (1). Do sada je opisano preko 1700 različitih mutacija gena *LDLR* od kojih su 1064 patogene, a 88 su od nepoznatog značaja (4). U 5-10% slučajeva uzrok bolesti su mutacije gena *APOB* dok su mutacije gena *PCSK9* odgovorne su za 1-2% slučajeva (1, 4). U preostalih 15% slučajeva radi se o poligenском nasljeđivanju ili o monogenским mutacijama čija incidencija još uvijek nije utvrđena (4).

Ako se ne započne odgovarajuće liječenje, stopa smrtnosti od koronarne bolesti osoba s FH je čak sto puta veća u mladih odraslih (skupina između 20 i 39 godina), odnosno četverostruko veća u skupini od 40 do 60 godina od prosječne stope smrtnosti nezahvaćenih osoba (4). Koronarna bolest će se razviti u čak polovice zahvaćenih muškaraca do pedesete godine, to jest u 30% zahvaćenih žena do šezdesete godine (10).

3. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija nastanka FH razlikuje se ovisno o mutiranom genu. Svi procesi, međutim, dovode do jednakog ishoda, a to je povišena koncentracija serumskog LDL-a.

LDL se uklanja iz plazme endocitozom posredovanom LDLR-om (11). Taj proces se odvija u svim stanicama s jezgrom. Ipak, jetra je primarni organ zadužen za održavanje homeostaze kolesterola (1). Od svih lipoproteina, upravo je LDL najbogatiji kolesterolom (11). Pomoću svog apolipoproteina B (apoB), LDL se veže na LDLR čime započinje proces endocitoze posredovane receptorom i formiranja klatrinom obložene vezikule (12). LDLR se u kiselom mediju endosoma odvaja od kompleksa s LDL česticom koja se potom razgrađuje u lizosomu, a LDLR recirkulira na površinu hepatocita gdje veže novu LDL česticu te ponovno kreće isti proces (1). Gustoća LDLR-a na površini stanice, koja određuje klirens LDL čestica iz plazme, regulirana je dvama mehanizmima. Slobodni kolesterol unutar stanice potiče transkripciju i sintezu LDLR-a te tako povećava gustoću LDLR-a i internalizaciju LDL čestica. S druge strane, enzim proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) smanjuje gustoću LDLR-a na površini hepatocita i klirens LDL čestica iz plazme (1, 2, 13). PCSK9 se veže na novosintetizirani LDLR zbog čega se mijenja konformacija receptora pa se usmjerava u lizosom gdje se razgrađuje. Vežući se na LDLR na površini stanice, PCSK9 onemogućava odvajanje LDLR-a iz kompleksa s LDL česticom u endosomu zbog čega je onemogućena recirkulacija LDLR-a na površinu stanice pa se kompleks LDL-LDLR transportira u lizosom i razgrađuje (Slika 1) (4).



Slika 1. Metabolizam LDL kolesterola preko LDLR-a. ApoB protein LDL čestice veže se na LDLR čime započinje endocitoza [1]. Receptor-ligand kompleksi u vezikulama obloženim klatrinom razgrađuju se u endosomima, nakon čega LDLR recirkulira na površinu stanice [2a i 3a] ili se razgrađuje [2b i 3b]. Rezidualni kolesterol regulira transkripciju gena *LDLR* [4]. PCSK9 se veže na LDLR unutar ili na površini stanice i potiče njegovu razgradnju [5 i 6], a može se vezati i na apoB protein LDL čestice [7]. apoB – apolipoprotein B; LDL – lipoprotein niske gustoće; LDLR – LDL receptor; LDLRAP1 – protein koji je nužan za endocitozu LDLR (od engl. LDLR adapter protein 1); PCSK9 – proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9. Preuzeto i modificirano iz Henderson i sur. *Journal of Biomedical Science* (2016.) (4).

Kao monogeniski nasljedna bolest, FH najčešće nastaje zbog mutacija gena *LDLR*, *APOB* i *PCSK9* (9).

Mutacije gena *LDLR* prve su prepoznate kao uzrok FH. Gen *LDLR* se nalazi na kratkom kraku kromosoma 19, a mutacije dovode do manjka LDLR-a različitim mehanizmima (13). Neki od tih mehanizama su prekrajanje pre-mRNA, zamjena pojedinih aminokiselina ili stvaranje preuranjenih stop-kodona (4). Prema fenotipskom izražaju, mutacije gena *LDLR* dijele se u 5 klasa, a posljedica svih je ispad funkcije LDLR-a i nagomilavanje LDL kolesterola u cirkulaciji (1, 9):

- Klasa 1: poremećena sinteza LDLR-a
- Klasa 2: poremećen transport LDLR-a
- Klasa 3: poremećeno vezanje LDL-a na LDLR
- Klasa 4: poremećena endocitoza LDLR/LDL kompleksa
- Klasa 5: poremećeno recikliranje LDLR-a (14)

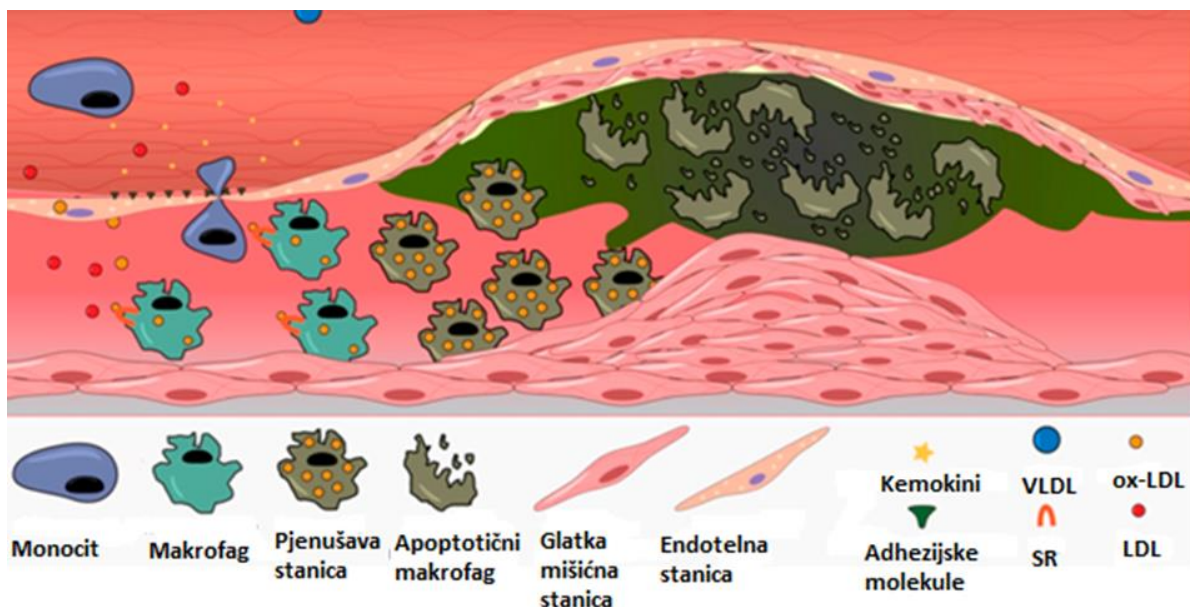
ApoB ima dvije izoforme, apoB100 i apoB48. ApoB100 je glavni strukturni apolipoprotein LDL čestica te služi kao ligand LDLR-a (15). Gen *APOB* nalazi se na kratkom kraku kromosoma 2. Mutacije pogrešnog smisla (engl. *missense*) uzrok su stvaranja neispravnog apoB proteina koji ima značajno smanjen afinitet vezanja na LDLR te tako „zarobljava“ LDL česticu u plazmi. Mutacije ovog gena povezane su s nešto blažom kliničkom slikom u odnosu na onu uzrokovanu mutacijama gena *LDLR* (4, 13).

Gen *PCSK9* nalazi se na kratkom kraku kromosoma 1 te kodira enzim PCSK9 koji je ključan za razgradnju LDLR-a u lizosomima stanice (13, 16). Mutacije gena *PCSK9* koje uzrokuju FH su tzv. mutacije dobitka funkcije (engl. *gain-of-function*) jer potiču razgradnju LDLR-a pa se smanjuje endocitoza LDL čestica u hepatocite zbog čega dolazi do njihovog nakupljanja u plazmi (4, 13). Osobe koje imaju mutacije s gubitkom funkcije (engl. *loss-of-function*) gena *PCSK9* imaju nižu koncentraciju LDL kolesterola i niži rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (17).

Bez obzira o kojem se genu radi, FH se može naslijediti heterozigotno ili homozigotno (4). Osobe s HeFH imaju mutiran samo jedan alel (8). HoFH nastaje ako osoba ima mutaciju na oba alela zahvaćenog gena. Homozigoti za identičnu mutaciju na oba alela javljaju se češće u konsangvinim obiteljima. U većini slučajeva se, ipak, radi o složenim heterozigotima koji imaju različite mutacije na dva alela istog gena. Opisani su i dvostruki heterozigoti koji imaju mutacije na različitim alelima različitih gena. U tim slučajevima, jedan od dva zahvaćena gena gotovo je uvijek gen za LDLR. O obliku nasljeđivanja uvelike ovisi funkcija, tj. aktivnost manjkavog proteina, a samim tim i težina kliničkog izražaja. Tako u homozigota,

koji imaju značajno težu kliničku sliku, rezidualna aktivnost proteina može biti manja od 2% (12).

U osoba s FH, visoka koncentracija LDL-a u plazmi uzrokuje rano i brzo stvaranje aterosklerotskih plakova. Nakupljene LDL čestice prelaze endotelnu barijeru i dolaze do subendotelnog prostora gdje oksidiraju. Njihova oksidacija potiče upalni odgovor i transendotelijalnu migraciju monocita koji se nakon toga diferenciraju u makrofage te započinju unositi oksidirani LDL. Nakupljanje kolesterola u makrofagima inducira stvaranje pjenušavih stanica. Proinflamatorna sposobnost pjenušavih stanica potiče proliferaciju već prisutnih makrofaga i migraciju glatkih mišićnih stanica čijom aktivacijom započinje stvaranje fibrozne kape. S vremenom, veličina plaka raste, a promjer krvne žile postaje značajno sužen što povećava rizik od kardiovaskularnog incidenta (Slika 2) (1).



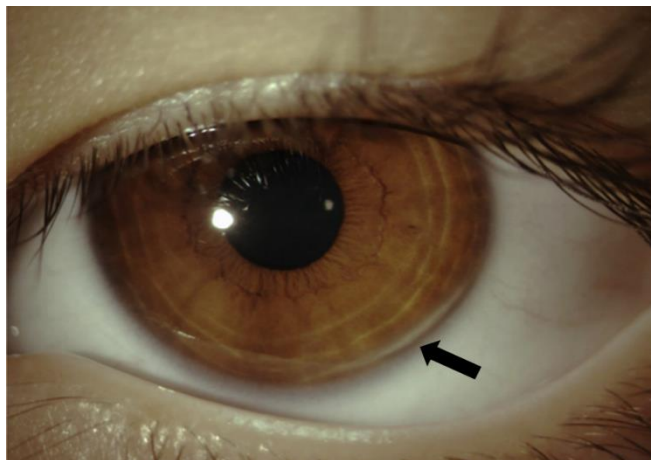
Slika 2. Razvoj aterosklerotskog plaka. Nagomilane LDL čestice iz krvi prelaze u subendotelni prostor gdje oksidiraju. Oksidirani LDL (ox-LDL) potiče lučenje kemokina i adhezijskih molekula iz endotelnih stanica. Monociti posljedično upalnom odgovoru ulaze u subendotelni prostor i diferenciraju se u makrofage. Internalizacijom ox-LDL-a preko receptora sakupljača, klasa B tip 1 (SR-B1) makrofagi postaju pjenušave stanice koje potiču migraciju glatkih mišićnih stanica i stvaranje fibrozne kape plaka. Naposljetku, zbog nakupljanja apoptotičnih makrofaga veličina plaka raste i sužava lumen krvne žile. LDL – lipoprotein niske gustoće; ox-LDL – oksidirani LDL; SR – SR-B1 receptor; VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće. Preuzeto i modificirano iz Benito-Vicente i sur. *International Journal of Molecular Sciences* (2018.) (1).

4. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika pacijenata s FH ovisi prvenstveno o tome radi li se o heterozigotnom ili homozigotnom obliku. U skladu s tim, dob pojave i težina simptoma proporcionalne su serumskoj koncentraciji LDL-a. U dječjoj dobi, FH ima najjači utjecaj na koncentraciju LDL-a u serumu dok je utjecaj prehrane i hormona manji pa u svakog djeteta koje ima u dva navrata izmjerenu povišenu koncentraciju LDL-a treba pomisliti na FH i učiniti daljnju dijagnostiku (9).

4.1 Heterozigotni oblik

Pacijenti s HeFH uglavnom ne pokazuju nikakve simptome u djetinjstvu i najčešće se dijagnoza postavi nakon „slučajnog“ nalaza povišenog LDL kolesterola ili ciljanim probirom, nakon što se dijagnoza postavi u roditelja ili drugih članova obitelji (9, 18). Međutim, iako su bez simptoma, u djece s HeFH mogu se naći objektivni znakovi ranog aterosklerotskog procesa. Tako je u ovoj skupini pacijenata intima-medija karotidnih arterija statistički značajno deblja u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu djece iste dobi (9, 19). Također, neka djeca s HeFH mogu imati nakupine kolesterola u tetivama (tendinozni ksantomi) ili prsten rožnice (arcus lipoides ili arcus corneae) (20). Prsten rožnice predstavlja zamućenje periferne rožnice uz spoj s bjeloočnicom, a nastaje zbog taloženja lipida u duboke slojeve strome rožnice (Slika 3) (21).

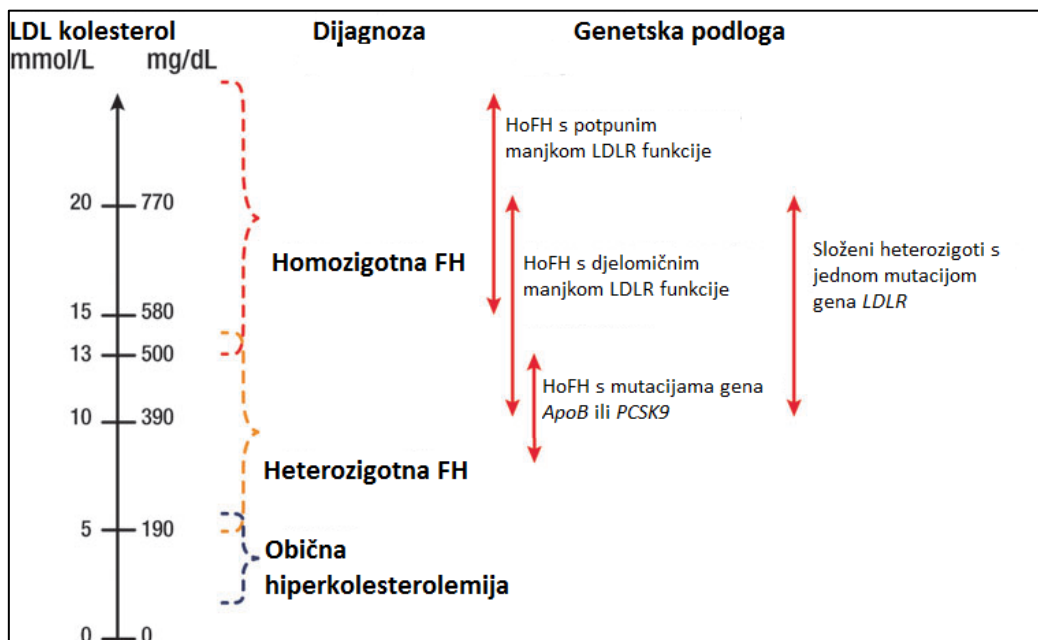


Slika 3. Prsten rožnice se vidi kao rubna promjena bijele boje koja je posljedica odlaganja lipida u duboku stromu rožnice (strelica). Preuzeto iz Macchiaiolo i sur. *The Journal of Pediatrics* (2014.) (21).

Iako su simptomi i klinički znakovi HeFH najčešće odsutni u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi, ovi pacijenti će u budućnosti imati višestruko veći rizik od rane kardiovaskularne bolesti u odnosu na opću populaciju (do dobi od 50 godina za muškarce on iznosi 44%, a za žene 20%). Odnosno, prvi kardiovaskularni incident se u ovoj skupini pacijenata u prosjeku dogodi 20 godina ranije u odnosu na opću populaciju (22).

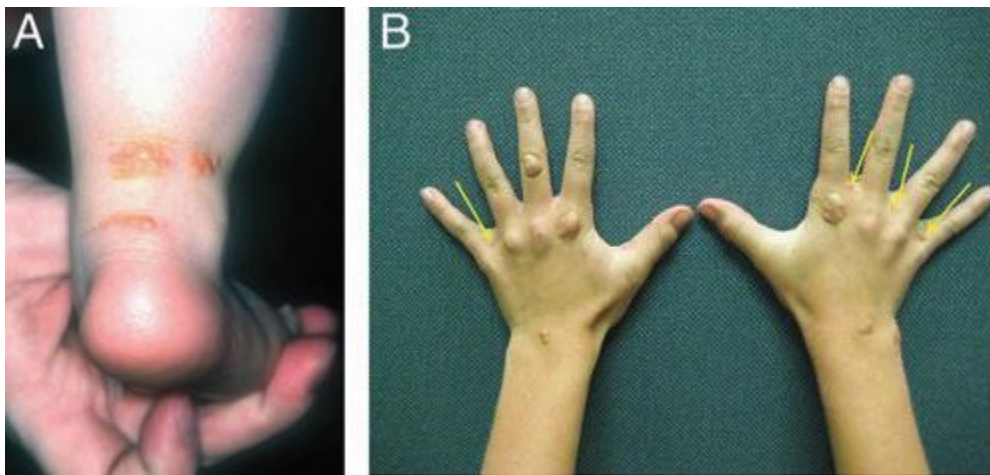
4.2 Homozigotni oblik

Koncentracija LDL-a pacijenata s ovim oblikom značajno je viša nego u heterozigota. Ovisno o mutiranom genu, često prelazi i 13 mmol/L (Slika 4). Posljedično tomu, simptomi se javljaju već u djetinjstvu, a najranija pojavnost zabilježena je u pacijenata s potpunim manjkom funkcije LDLR-a. Takvi pacijenti rijetko prežive do trećeg desetljeća života bez terapije (12).



Slika 4. Varijabilnost koncentracije LDL-a ovisno o genetskoj osnovi HoFH. Najviše koncentracije LDL-a prisutne su u homozigotnom obliku FH i to uz mutacije s potpunim manjkom LDLR funkcije. Mutacije s djelomičnim manjkom LDLR funkcije, kao i složeni heterozigoti s jednom mutacijom gena *LDLR*, imaju nešto niže vrijednosti serumskog LDL-a u odnosu na prvu skupinu. Homozigoti s mutacijama gena *ApoB* ili *PCSK9* imaju vrijednosti LDL-a skoro kao u HeFH. ApoB – apolipoprotein B; HoFH – homozigotna porodična hiperkolesterolemija; LDL – lipoprotein niske gustoće; LDLR – LDL receptor; PCSK9 - proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9. Preuzeto i modificirano iz Cuchel i sur. *European Heart Journal* (2014.) (12).

U djece s HoFH, kolesterol se u nakupinama odlaže u meka tkiva. Za razliku od HeFH, u kojoj ovaj proces nije patognomoničan jer se pojavljuje kasnije u životu, ksantomatoza je vidljiva već u ranom djetinjstvu, ponekad i u prvim mjesecima života (5, 8, 9). Ranija pojavnost svih simptoma i znakova bolesti uvjetovana je višom koncentracijom LDL-a. Kolesterol se tako odlaže oko tetiva (tendinozni ksantomi), iznad zglobova (tuberozni ksantomi) ili u kožu (kožni ksantomi) (Slika 5) (5, 12). Ako se radi o koži vjeđa, govorimo o ksantelazmi (5). U rijetkim slučajevima, pacijenti mogu imati velike ksantome u medijastinumu, pa čak i u mozgu. Odlaganje kolesterola u tetivama i zglobovima može biti uzrokom tendinitisa ili artralgijske što samo po sebi smanjuje kvalitetu života ovih ljudi (12). Pacijenti također često imaju bijeli prsten rožnice (5).



Slika 5. Odlaganje kolesterola u meka tkiva čest je i rani znak HoFH. Slika A prikazuje odlaganje kolesterola u kožu (kožni ksantomi), dok su nakupine kolesterola iznad zglobova (tuberozni ksantomi) označeni žutim strelicama na slici B. Preuzeto iz Cuchel i sur. *European Heart Journal* (2014.) (12).

Ubrzana ateroskleroza koja prati HoFH najčešće zahvaća sam početak aorte te tako sužava izlazišta koronarnih arterija koje su također zahvaćene aterosklerotskim promjenama. Rana ateroskleroza je vidljiva i u karotidnim arterijama, kao i silaznom dijelu aorte te ilijačnim, femoralnim i bubrežnim arterijama. Odlaganje kolesterola, ali i kalcija, zajedno s upalom i fibrozom dovodi do supralvalvularne aortne stenoze. Upravo je srčani šum nad aortalnim ušćem, uz ksantomatozu, jedan od prvih znakova ove bolesti. Aterosklerotske promjene postaju klinički značajne već u prvom ili drugom desetljeću života, a u pacijenata koji poživje do odrasle dobi vidljive su kalcifikacije aorte. Nakupine kolesterola na zaliscima mogu dovesti i do mitralne insuficijencije. Zbog hemodinamskog stresa i progresivne fibroze, bolest zalistaka i supralvalvularnog dijela aorte napreduje čak i ako se naknadno regulira

koncentracija kolesterola. U osoba s mutacijama koje dovode do djelomičnog manjka funkcije LDLR-a do tridesete će se razviti značajna aterosklerotska kardiovaskularna bolest. Kardiovaskularni incidenti, kao što su angina pectoris i infarkt miokarda, pojavljuju se već u adolescenciji. Međutim, ukoliko se radi o mutaciji s potpunim manjkom funkcije LDLR-a, takvi incidenti dovode do smrti već i prije desete godine života (12).

5. DIJAGNOSTIKA

S obzirom na manjak vidljivih simptoma, FH u dječjoj dobi najčešće ostaje neprepoznata. Navedeno posebice vrijedi za HeFH. Međutim, vrlo je važno na vrijeme prepoznati ove pacijente i postaviti dijagnozu prije nastanka aterosklerotske bolesti jer ako se FH na vrijeme dijagnosticira i započne liječenje, zahvaćene osobe mogu imati normalan očekivani životni vijek (9). Na FH se uvijek treba posumnjati kod preranih kardiovaskularnih incidenata, kliničkih znakova poput ksantoma ili prstena rožnice te koncentracije LDL-a u plazmi iznad 5 mmol/L (22). Zlatni standard u postavljanju dijagnoze FH ipak predstavlja genotipizacija, odnosno analiza gena *LDLR*, *APOB* i *PCSK9* (9). Molekularna dijagnostika se može koristiti i u kaskadnom probiru koji se zasad pokazao kao najisplativija strategija utvrđivanja ove bolesti u asimptomatskih članova obitelji pacijenata s postavljenom dijagnozom FH (4).

5.1 Postavljanje kliničke dijagnoze

Osnova kliničke dijagnoze FH su temeljita obiteljska anamneza, fizikalni status i analiza lipidograma (18). Pri uzimanju obiteljske anamneze posebno treba obratiti pažnju na ranu kardiovaskularnu bolest (pojava kardiovaskularne bolesti prije 50. godine u muških, odnosno 55. godine u ženskih članova obitelji), povišeni bazalni ukupni i LDL kolesterol u članova obitelji ili poznatu mutaciju koja uzrokuje FH.

Velika vjerojatnost da se radi o FH je u svakog djeteta u kojega su isključeni sekundarni uzroci povišenog kolesterola i u dva navrata izmjerena koncentracija LDL-a iznad 5 mmol/L nakon provedene tromjesečne dijeta. Ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza na ranu kardiovaskularnu bolest ili incident i/ili povišeni bazalni ukupni kolesterol, velika vjerojatnost da dijete ima FH je već kod koncentracija LDL-a iznad 4 mmol/L. Ako jedan roditelj ima potvrđenu mutaciju koja uzrokuje FH, s obzirom na dominantan oblik nasljeđivanja, koncentracija LDL-a veća od 3,5 mmol/L dovoljna je za postavljanje dijagnoze FH (9). U navedenim okolnostima je vjerojatnost da pacijent zaista boluje od FH čak 98% (5).

Kao pomoć pri postavljanju dijagnoze FH postoje različiti kriteriji. Jedni od najpoznatijih i najčešće korištenih kriterija su *Dutch Lipid Network* koji, međutim, nisu primjenjivi za pedijatrijsku populaciju. Jedni od kriterija primjenjivih u djece su *Simon Broome Register* kriteriji (Tablica 1). Ovi kriteriji razlikuju rođake prvog (engl. *first-degree relatives*) od

drugog (engl. *second-degree relatives*) stupnja, pri čemu u prvi stupanj spadaju roditelji, djeca, braća i sestre, a u drugi stupanj bake i djedovi, stričevi, tete, ujaci, nećaci, unuci te polubraća i polusestre (9, 22).

Tablica 1. *Simon Broome Register* dijagnostički kriteriji za porodičnu hiperkolesterolemiju.

Simeon Broome Register	
KATEGORIJA	SASTAVNICA
A	DNA mutacija povezana s FH
B	> 16 godina: TC > 7.5 mmol/L ili LDL > 4.9 mmol/L
	< 16 godina: TC > 6.7 mmol/L ili LDL > 4.0 mmol/L
C	tendinozni ksantomi u pacijenta ili rođaka prvog ili drugog stupnja
D	IM u rođaka prvog stupnja < 60 godina
	IM u rođaka drugog stupnja < 50 godina
E	TC > 7.5 mmol/L u rođaka prvog ili drugog stupnja
Definitivna dijagnoza FH	kategorija A kategorija B + kategorija C
Vjerojatna dijagnoza FH	kategorija B + kategorija D ili E

IM – infarkt miokarda; LDL – lipoprotein niske gustoće; TC – ukupni kolesterol. Napravljeno prema Turgeon i sur. *Canadian Family Physician* (2016.) (22).

Za dijagnozu HoFH postoje posebni setovi kriterija. Tako se HoFH može dijagnosticirati fenotipski pomoću izmjerene koncentracije LDL-a veće od 13 mmol/L ako se radi o osobi bez terapije, odnosno veće od 8 mmol/L za osobe na terapiji. Za potvrdu dijagnoze, takav nalaz mora biti u kombinaciji s nalazom kožnih ili tendinoznih ksantoma prije desete godine ili pozitivnom obiteljskom anamnezom na HeFH u oba roditelja (12, 18).

Glavna mana postavljanja dijagnoze na temelju fenotipskih obilježja je to što su simptomi HeFH rijetko klinički značajni u djetinjstvu. Također, samo je manjina genotipizacijom potvrđenih bolesnika imala pozitivnu obiteljsku anamnezu na ranu kardiovaskularnu bolest, a prosječno je samo 8% srodnika s FH imalo ksantome, a samo 5% ksantelazme u vrijeme postavljanja dijagnoze. Zbog toga, unatoč postojanju kliničkih kriterija, FH još uvijek ostaje nedovoljno prepoznata, a samim time i nedovoljno liječena (23).

5.2 Diferencijalna dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze FH potrebno je razmišljati i o drugim stanjima i bolestima koje dovode do poremećaja metabolizma lipida. Dislipidemija može nastati i kao posljedica mnogih stečenih bolesti pa se hiperkolesterolemija često nađe uz nefrotski sindrom i druge bolesti bubrega, endokrinološke bolesti kao što su hipotireoza i šećerna bolest, različite bolesti jetre te u anoreksiji nervozi i drugim stanjima praćenima kaheksijom (9)

U posljednjim desetljećima je u djece sve veća prevalencija metaboličkog sindroma koji je posljedica pretilosti. Glavna obilježja metaboličkog sindroma su prekomjerna tjelesna masa (primarno abdominalna pretilost), dislipidemija, hipertenzija i inzulinska rezistencija. Sve navedeno predstavlja povećan rizik za ubranu aterosklerozu i razvoj rane kardiovaskularne bolesti. Uz opisana klinička obilježja koja će uputiti na metabolički sindrom, ovi pacijenti uz povišenu koncentraciju LDL-a, za razliku od pacijenata s FH, imaju sniženu koncentraciju HDL-a i povišene trigliceride (8).

Hiperkolesterolemija može biti nuspojava pri uporabi nekih lijekova, kao što su kortikosteroidi, diuretici, antivirusni lijekovi i imunosupresivi (22).

Prethodno navedene bolesti i stanja je potrebno isključiti odmah na početku obrade djeteta s hiperkolesterolemijom pa je u pacijenata uz temeljitu anamnezu i klinički pregled s auksološkim mjerenjima, dobro učiniti i laboratorijsku obradu koja uključuje mjerenje glukoze, ureje, kreatinina, aminotransferaza, hormona štitnjače i proteina u plazmi te analizu urina, a u obzir dolazi učiniti i oralni test opterećenja glukozom. Najčešće se na temelju navedenog se obično lako otkrije sekundarni uzrok koji je uzrokovao hiperlipidemiju. Međutim, dvije rijetke nasljedne bolesti mogu imitirati FH pa se na njih vrijedi dodatno osvrnuti, a to su sitosterolemija i manjak lizosomske kisele lipaze (9, 12, 24).

Sitosterolemija je autosomno recesivno nasljedni poremećaj koji nastaje zbog pojačane apsorpcije biljnih sterola iz hrane u enterocitima i njihovog nedovoljnog izlučivanja iz hepatocita putem žuči. Bolest nastaje zbog mutacija gena *ABCG5* i/ili *ABCG8*. Djeca koja boluju od sitosterolemije imaju povišenu koncentraciju kolesterola u plazmi, tendinozne i/ili tuberozne ksantome te ubrzani proces ateroskleroze. Uz to, za razliku od pacijenata s FH, pacijenti sa sitosterolemijom mogu imati makrotrombocitopeniju, stomatocitozu, hemolitičku anemiju i splenomegaliju. Od FH je najviše razlikuju sljedeće značajke: značajno povišena koncentracija biljnih sterola u plazmi, mogućnost regulacije povišene koncentracije kolesterola prehranom s ograničenim unosom biljnih sterola te slab odgovor na terapiju statinima. Upravo stoga je i terapijski pristup drugačiji pa je važno postaviti točnu dijagnozu ove bolesti (12).

Nedostatak lizosomske kisele lipaze (LALD, od engl. *lysosomal acid lipase deficiency*) je rijetki, autosomno recesivno nasljedni poremećaj metabolizma lipida koji nastaje zbog nedostatne aktivnosti enzima kisele lipaze kodiranog genom *LIPA*. Kisela lipaza u lizosomima razgrađuje kolesterolske estere na kolesterol i masne kiseline. Teški i rani oblik ove bolesti je Wolmanova bolest koja se u ranoj dojenačkoj dobi očituje teškom malapsorpcijom, hepatosplenomegalijom i progresivnom bolesti jetre, a neliječena vodi u zatajenje jetre i smrt u prvoj godini života. Kasni oblik bolesti je bolest taloženja kolesterolskih estera koja se očituje u djece i odraslih, a glavne karakteristike su dislipidemija s povišenom koncentracijom LDL-a, a sniženom HDL-a te povišenom aktivnošću aminotransferaza i steatohepatitisom. Neliječena bolest može dovesti do ciroze i zatajenja jetre, kao i rane ateroskleroze (24). Premda je rijetka, na navedenu bolest treba pomišljati u pacijenata s dislipidemijom i povišenim aminotransferazama ili pacijenata s nealkoholnim steatohepatitisom koji nisu prekomjerne tjelesne mase. Posljednjih godina dostupna je enzimska nadomjesna terapija koja može spriječiti progresiju bolesti i ranu smrt (25).

5.3 Genska analiza

Genotipizacija predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju FH (9). Unatoč tome, svaki peti pacijent s kliničkom dijagnozom FH nema dokazanu mutaciju niti jednog poznatog gena povezanog s njom (22).

Genska analiza treba uključivati tri najčešća gena povezana s FH: *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*. Važnost takvog pristupa ne leži samo u većoj šansi za prepoznavanjem genotipa FH, već i u činjenici da su mutacije različitih gena povezane s različito teškom kliničkom slikom. Isto tako, genskom se analizom može utvrditi radi li se o heterozigotnom ili homozigotnom obliku, a mogu se razlikovati i složeni heterozigoti i dvostruki heterozigoti. Sve navedeno je važno pri odlučivanju o izboru terapije, kao i početku njenog uvođenja s obzirom da pacijente s HoFH treba liječiti što ranije (8, 23).

Metoda koja se može koristiti za sekvenciranje gena povezanih s FH je lančana reakcija polimerazom (PCR, od engl. *polymerase chain reaction*) u stvarnom vremenu (engl. *real-time PCR*). Druga metoda, kojom se odjednom mogu analizirati sva tri gena je multiplex PCR u kombinaciji s metodom hibridizacije biočipa (od engl. *biochip array hybridization*). Ipak, danas se češće koristi sekvencioniranje sljedeće generacije (NGS, od engl. *next-generation sequencing*). Za gensku dijagnostiku FH mogu se koristiti različite podvrste ove metode, kao što su ciljani panel za monogenske dislipidemije ili sekvencioniranje čitavog

egzona (26). NGS u kombinaciji s fenotipskim kriterijima ima visoku specifičnost i osjetljivost (4).

Osim što je genotipizacija važna za pacijenta, važna je i za otkrivanje članova obitelji koji boluju od iste bolesti. Rodbini osobe u koje je dokazana mutacija povezana s FH treba osigurati genetsko savjetovanje i kaskadni probir o kojem će u daljnjem tekstu biti više riječi.

Ipak, iako je genska analiza zlatni standard, ona ima svoje nedostatke jer niti jedan test nije u potpunosti osjetljiv ni specifičan. Uz to je važno napomenuti i da FH može nastati poligeniski kao posljedica skupnog učinka različitih polimorfizama pojedinačnih nukleotida (SNPs, od engl. *single nucleotide polymorphisms*), kao i da još uvijek nisu poznati svi geni koji uzrokuju ovu bolest. Kao i kod svih genskih testiranja, treba imati na umu da rezultati mogu imati neželjene psihološke posljedice na zahvaćene osobe, a pogotovo u roditelja koji su bolest prenijeli svojim potomcima, no mogu izazvati i specifičnu grižnju savjesti kod članova obitelji koji nisu naslijedili mutaciju (engl. *survival guilt*) (23).

5.4 Probir

Uzevši u obzir činjenicu da aterosklerotski proces započinje već u djetinjstvu u osoba s FH, pa i onih s heterozigotnim oblikom, nametnula se potreba za uvođenjem probira na ovu bolest i njenim ranim otkrivanjem. Za FH zasad ne postoji univerzalna metoda probira koja je jednaka svugdje u svijetu, ali postoje primjeri pojedinih država u kojima se na FH provodi populacijski probir u dječjoj dobi (4, 9). U Sloveniji se primjenjuje univerzalni probir na FH među predškolskom djecom u dobi od 5 godina u sklopu sistematskog pregleda. Sva djeca u koje je u primarnoj pedijatrijskoj skrbi izmjerena vrijednost LDL-a veća od 6 mmol/L bila su upućena na daljnju gensku dijagnostiku. Ukoliko im je obiteljska anamneza bila pozitivna na ranu kardiovaskularnu bolest, ta je granica bila pomaknuta na 5 mmol/L. Iz uzorka krvi pozitivne djece učinjena je NGS genotipizacija na sva tri gena povezana s FH. Navedeni je program pokazao stopu otkrivanja od čak 96.3% (27).

Ipak, najisplativija metoda probira je ranije spomenuti kaskadni probir koji se temelji na genetskom testiranju članova obitelji (4, 9). Kaskadni probir (engl. *cascade screening*) osniva se na otkrivanju pojedinca s FH i testiranja njegovih rođaka prvog i viših stupnjeva. Vjerojatnost otkrivanja bolesti u rodbine prvog stupnja iznosi 50%, dok je za one drugog stupnja 25%. Članovi obitelji mogu se podvrgnuti analizi lipidograma, pri čemu su koncentracije LDL-a u pravilu dvostruko više u zahvaćenih u odnosu na one u nezahvaćenih članova. S druge strane, kaskadni probir može uključivati i gensku analizu. Gensko testiranje

ima najveću vrijednost u slučajevima kada je poznata mutacija nekog od gena za FH. Danas genotipizacija postaje sve više financijski pristupačna pa je i kaskadni probir temeljen na genskom testiranju dostupan u brojnim državama. Ako nije dokazana mutacija, ili gensko testiranje nije dostupno, pristupa se kaskadnom probiru mjerenjem koncentracije LDL-a članovima obitelji. U nekim zemljama, kaskadni probir obuhvaća obje metode (28). Nizozemska je primjer države koja je korištenjem kaskadnog probira otkrila preko 23 tisuće pacijenata FH, od kojih je čak 93% ubrzo dobilo terapiju (4, 9).

Posebna vrsta probira je reverzni kaskadni probir (engl. *reverse cascade screening*). Ova metoda udružuje elemente univerzalnog probira na FH s testiranjem članova obitelji kao u klasičnom kaskadnom probiru. Reverzni kaskadni probir započinje otkrivanjem povišene koncentracije LDL-a u djece koja se nakon toga podvrgavaju genotipizaciji. Ukoliko se pronađe mutacija nekog gena, prelazi se na gensko testiranje rodbine koja se nalazi uzlazno na obiteljskom stablu (roditelji, bake i djedovi, itd.). S obzirom da se u tom slučaju radi o traganju za ciljanom mutacijom, može se koristiti PCR koji je ekonomski isplativiji (4).

U Republici Hrvatskoj za sada nema organiziranog probira na FH, ali se sve češće koristi kaskadni probir članova obitelji te se na taj način otkrije dio djece s FH (8).

5.5 Dodatne pretrage u pacijenata s postavljenom dijagnozom FH

Po postavljanju dijagnoze FH treba učiniti dodatnu dijagnostičku obradu sa svrhom procjene postojanja (i stupnja) aterosklerotskog procesa. Za procjenu ranog aterosklerotskog procesa može se učiniti mjerenje debljine intime-medije karotida ultrazvukom. Dodatne pretrage su dopler karotida te pregled očne pozadine kojim se otkriva lipemija mrežnice. Preporučljivo je učiniti i druge pretrage kojima se mogu otkriti ostali rizični čimbenici za razvoj tromboembolije (koagulacijske pretrage i homocistein) te mjerenje koncentracije lipoproteina(a) (Lp(a)) koji je nezavisni čimbenik za rani razvoj ateroskleroze (5, 29).

6. TERAPIJA

Glavni cilj liječenja FH u djece je održavanje koncentracije LDL-a u plazmi ispod 3,5 mmol/L (9). U odraslih s FH je ta granica niža te je prema većini preporuka ciljna vrijednost LDL kolesterola u odraslih ispod 2,6 mmol/L (30). Prema zadnjim preporukama Europskog društva za kardiologiju u osoba s FH je ta granica dodatno spuštena na 1,8 mmol/L za osobe bez drugih značajnih rizičnih čimbenika za preuranjenu kardiovaskularnu bolest, dok je za osobe s pridruženim rizičnim čimbenicima ciljani LDL kolesterol ispod 1,4 mmol/L (31). Rani početak terapije osigurava bolje ishode u oporavku endotelne funkcije, usporavanju napretka ateroskleroze te, s obzirom na reverzibilnost plakova, poboljšanju koronarne bolesti (9). Terapijski pristup ovisi o dobi pacijenta i težini kliničke slike (5). Preporuke za liječenje djece s dislipidemijom slične su onima za odrasle, uz napomenu da su različite ciljane vrijednosti LDL kolesterola, a uključuju promjene životnih navika, dijetu te farmakološku terapiju (8). U težim slučajevima, a to se prvenstveno odnosi na HoFH, primjenjuje se afereza lipoproteina i transplantacija jetre (5).

6.1 Prehrana s ograničenim udjelom masti i kolesterola

Reguliranje prehrane je prvi korak u postizanju zadovoljavajuće koncentracije LDL-a. S dijetom se započinje najranije nakon navršene druge godine života, pazeći da se osigura dovoljno energije za uredan rast i razvoj (5). Važno je kontrolirati tjelesnu masu i po potrebi smanjiti unos kalorija, a ključno je ograničiti unos masti i kolesterola (8). Preporučeni dnevni unos kolesterola treba biti manji od 200 mg. Osobito je važno izbjegavati trans masne kiseline koje nastaju industrijski djelomičnom hidrogenizacijom nezasićenih masnih kiselina iz biljnih ulja. Energija koja se dobiva iz masti ne smije prijeći 30%, od čega manje od 7% treba biti iz zasićenih masnih kiselina. Namirnice na kojima se treba temeljiti prehrana su voće i povrće, cjelozrnate žitarice, mliječni proizvodi s niskim postotkom masti, riba i nemasno meso. Jedan od modela prehrane koji se često preporuča, a primjenjiv je za naše područje je mediteranska dijeta (9). Uz navedeno se preporuča obogaćivanje prehrane biljnim sterolima i stanolima (5). Nekoliko kliničkih ispitivanja pokazalo je da unos biljnih sterola i stanola u količinama od 1,5 do 3 grama dnevno snižava koncentraciju LDL-a u dobnoj skupini između 4 i 15 godina za 9-19%, ali bez poboljšanja endotelne funkcije. Ovakvo obogaćivanje prehrane trenutno se ne preporučuje djeci mlađoj od 6 godina. U edukaciju djece i roditelja i savjetovanje o prehrani treba biti uključen nutricionist (9).

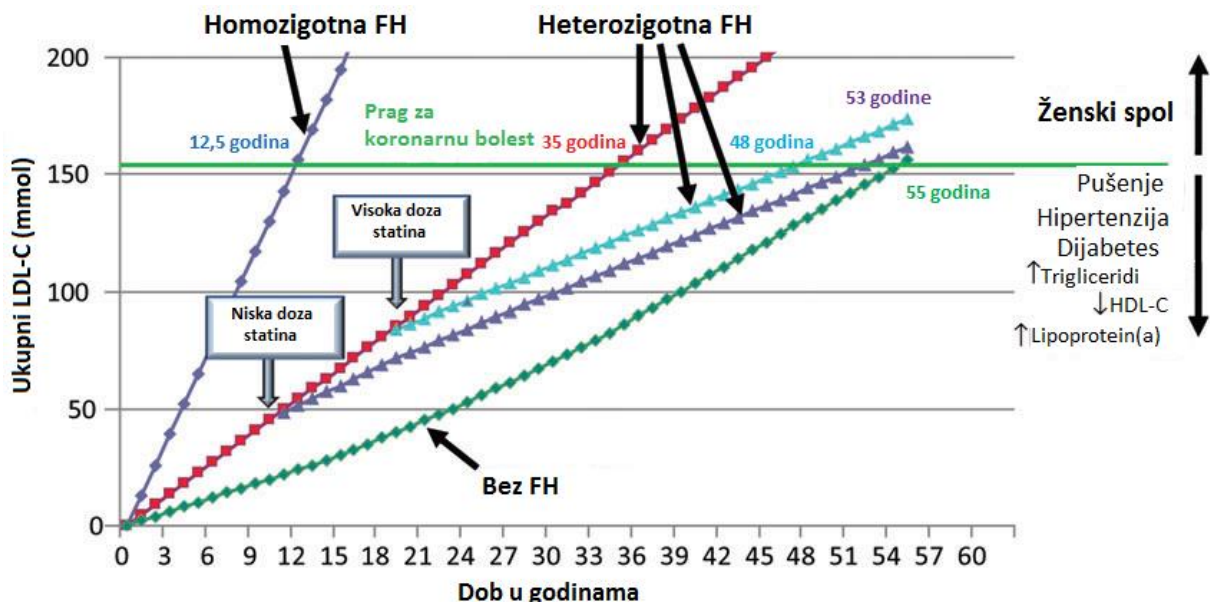
6.2 Poticanje zdravih životnih navika

Osim provođenja dijete i eventualnog smanjenja tjelesne mase, djecu s FH treba poticati na redovitu tjelesnu aktivnost. Također, treba ih rano educirati i snažno poticati da izbjegnu štetne navike kao što su pušenje i konzumacija alkohola (5, 9). Najbolji dugoročni ishodi se postižu ako djeca zdrave životne navike usvoje prije puberteta. Roditelje treba poticati da prestanu pušiti kako ne bi bili loš primjer svojoj djeci (32).

6.3 Farmakološka terapija

Okosnica farmakološkog liječenja FH su statini. Statini su kompetitivni inhibitori HMG-CoA reduktaze, glavnog enzima za unutarstaničnu sintezu kolesterola. Inhibicijom navedenog enzima povećava se potreba za apsorpcijom LDL čestica iz plazme i posljedično tome ekspresija LDLR-a na površini stanica. Osim smanjenja koncentracije LDL-a u cirkulaciji, statini imaju i druge antiaterogene učinke u pojavi koja se naziva pleiotropizam statina. Korištenje statina dovodi i do smanjenja debljine kompleksa intima-medija karotidnih arterija. Trenutno su za upotrebu u djece odobreni simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin i pravastatin. Liječenje statinima pokazuje zadovoljavajuće rezultate u snižavanju koncentracije LDL-a (Slika 6), ali pri njihovoj dugoročnoj upotrebi treba obratiti pozornost na nuspojave. Toksičnost statina vezana je za mišiće i jetru. Vrlo rijetka zajednička nuspojava svih statina je miopatija, a još je rjeđa rabdomioliza koja se očituje bolovima u mišićima i porastom kreatin kinaze. Rizik za razvoj navedenih nuspojava ovisi o miopatskom potencijalu pojedine vrste statina. Tako rosuvastatin pokazuje veći rizik od pravastatina ili lovastatina. U 1-5% djece na navedenoj terapiji (prvenstveno simvastatinom i atorvastatinom) zabilježen je porast aminotransferaza koji je bio blag, asimptomatski i reverzibilan. U djece mlađe od 8 godina statini se ne preporučuju jer inhibiraju sintezu endogenog kolesterola te stoga potencijalno mogu imati ozbiljne multiorganske posljedice. Središnji živčani sustav, koji se još razvija u ranom djetinjstvu, posebno je osjetljiv na manjak kolesterola koji potiče stvaranje mijelina, sinapsi te plastičnost neurona. Ipak, zasad ne postoje izvještaji o oštećenju središnjeg živčanog sustava statinima niti bilo kojeg druga tkiva i organa pa se njihovo korištenje smatra sigurnim. S obzirom na navedeno, terapija statinima uvodi se najranije u dobi između 8 i 10 godina, obično ako se dijetom u trajanju od 6 do 12 mjeseci ne postigne željeni učinak (8). Statine treba uvesti u najnižoj preporučenoj dozi i postupno titrirati. Pritom treba paziti da se pacijentima s bubrežnom bolesti preporuča atorvastatin ili simvastatin koji se ne izlučuju putem bubrega (9). Redovito pridržavanje navedene terapije dovodi do smanjenja koncentracije LDL-a za 23-40% (8). Dugotrajna

upotreba statina povezana je s povećanim rizikom od razvoja dijabetesa tipa 2. Međutim, navedeni rizik nije značajnije povišen u pacijenata s FH. Istraživanje u odrasloj populaciji pokazalo je nižu prevalenciju dijabetesa tipa 2 u pacijenata s FH na terapiji statinima nego u nezahvaćenih rođaka. Uz to, povoljan učinak statina u prevenciji koronarne bolesti značajniji je od potencijalnog povećanog rizika za razvoj dijabetesa tipa 2. Ipak, potrebno je navedeni rizik uzeti u obzir i umanjiti ga dijetom i zdravim životnim navikama (32). Korištenje statina također povisuje rizik od gastrointestinalnog krvarenja, uključujući i teže oblike hemoragije. Navedeni rizik proporcionalan je dozi lijeka. Povišeni rizik posebno je značajan u prvoj godini uzimanja terapije (33). S obzirom da su statini kontraindicirani u trudnoći i dojenju djevojke u kojih se uvede terapija treba informirati o tome da prije planirane trudnoće treba na tri mjeseca obustaviti terapiju statinima, a navedenu informaciju je dobro redovito ponavljati na godišnjim kontrolama (9).



Slika 6. Terapija statinima smanjuje opterećenje LDL kolesterolom (engl. *LDL-C burden*) te na taj način odgađa pojavu kardiovaskularne bolesti u pacijenata s FH, ali i u osoba s drugim oblicima hiperkolesterolemije. LDL-C opterećenje izračunava se kao umnožak koncentracije LDL kolesterola i dobi izraženoj u godinama. Na desnoj strani slike prikazani su i ostali čimbenici koji utječu na rizik razvoja koronarne bolesti. FH – porodična hiperkolesterolemija; HDL – lipoprotein visoke gustoće; HDL-C – HDL kolesterol; LDL – lipoprotein niske gustoće; LDL-C – LDL kolesterol. Preuzeto i modificirano iz Nordestgaard i sur. *European Heart Journal* (2013.) (34).

Lijek koji se u novije vrijeme koristi je ezetimib (5). Ezetimib je selektivni inhibitor apsorpcije kolesterola u crijevima te utječe samo na apsorpciju kolesterola dok je apsorpcija triglicerida i vitamina topivih u mastima očuvana. Mehanizam djelovanja temelji se na vezanju lijeka za Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) receptor koji se nalazi na membrani stijenke crijeva i stanicama hepatocita. Zbog smanjenih zaliha kolesterola u jetri, povećava se ekspresija LDLR-a (1). Preporučena doza ezetimiba je 10mg dnevno, a liječenje se ranije započinjalo u djece starije od 10 godina. Najčešća nuspojava ovog lijeka je proljev koji je najčešće privremen (32). U pacijenata s FH ezetimib se koristi najčešće kao dodatna terapija uz statine. Kombinacija navedenih lijekova dovodi do snižavanja koncentracije LDL-a za dodatnih 10-15%. Združeni učinak lijekova značajan je u kontroli bolesti u adolescenata s HeFH, a navedena terapija nije dovela do kliničkih znakova poremećaja u rastu i razvoju te je sigurna za upotrebu (35). Ezetimib je pokazao dobar sigurnosni profil i u dobnoj skupini mlađoj od 10 godina i to kao monoterapija u pacijenata s FH i drugim oblicima hiperkolesterolemije (36).

Prvi farmakološki pripravak koji se koristio za liječenje je FH je niacin, odnosno vitamin B3, no danas se u pedijatrijskoj populaciji rijetko koristi. (1, 9).

Sekvestranti žučne kiseline vežu pojedine komponente žuči u gastrointestinalnom traktu te na taj način onemogućuju enterohepatičku cirkulaciju kolesterola. Otežanim transportom kolesterola iz crijeva u jetru smanjuju koncentraciju jetrenog kolesterola što za posljedicu ima smanjenu sekreciju LDL-a i povećanu ekspresiju LDLR-a. Navedeno dokazano snižava rizik od kardiovaskularnih incidenata. Međutim, ovi lijekovi interferiraju s apsorpcijom vitamina topivih u mastima, loše se podnose jer izazivaju bolove u trbuhu i imaju samo ograničeno djelovanje na sniženje LDL kolesterola (1). Pozitivno je što se, za razliku od statina, mogu primjenjivati i u djece mlađe od 8 godina, ali obično se preporučuju nakon navršene pete godine života (5).

6.3.1 Novi pristupi liječenju FH

U novije vrijeme monoklonska protutijela na PCSK9 pokazala su se učinkovita u snižavanju koncentracije LDL-a i rizika za kardiovaskularnu bolest, pogotovo u prethodno visokorizičnih pacijenata. Dostupna su dva monoklonska protutijela, alirocumab i evolocumab. Vezanjem za enzim PCSK9 sprječavaju njegovu interakciju s LDLR-om te posljedično tomu povećavaju recikliranje LDLR-a na površinu stanice i klirens LDL-a iz plazme. Nisu zabilježene značajnije nuspojave ovih lijekova, osim mučnine i boli na mjestu

primjene. Međutim, cijena navedene terapije još uvijek predstavlja prepreku u široj primjeni (1).

Nova metoda inhibicije PCSK9 je pomoću male interferirajuće ribonukleinske kiseline (siRNK). Inclisiran je dugodjelujuća, sintetska siRNK koja inhibira translaciju PCSK9. Zbog svog mehanizma djelovanja, inclisiran snižava unutarstaničnu i izvanstaničnu koncentraciju PCSK9 što dovodi do dugotrajnog sniženja koncentracije LDL-a. U osoba s HeFH, koncentracija LDL-a snizila se za 39,7%. Najčešća nuspojava bila je bol na mjestu primjene koja se javila u 17% ispitanika. Navedena bol uglavnom je bila blaga i prolazna (30).

Lomitapid je inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (MTP, od engl. *microsomal triglyceride transfer protein*). MTP je enzim koji sudjeluje u sintezi i sekreciji lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL, od engl. *very-low density lipoprotein*) u jetri i hilomikrona u crijevima. Inhibicijom MTP-a snižava se sinteza navedenih lipoproteina što za posljedicu ima nižu koncentraciju LDL kolesterola neovisno o funkciji LDLR-a. Liječenje lomitapidom u osoba s HoFH dovodi do sniženja koncentracije LDL-a za 42-50% s produljenjem očekivanog životnog vijeka za 11,2 godine. Ipak, zbog nuspojava kao što su povišenje aminotransferaza i masna promjena jetre, nastavlja se provoditi dugotrajno postmarketinško ispitivanje nuspojava lomitapida (30).

Bempedoična kiselina djeluje kao inhibitor adenozin trifosfat citrat liaze (ACL, od engl. *adenosine triphosphate citrate lyase*), enzima uključenog u biosintezu kolesterola. Radi se o pro-lijeku koji aktivacijom u jetri postaje bempedoična kiselina-CoA. Inhibicijom ACL-a u hepatocitima dolazi do manjka unutarstaničnog kolesterola s posljedičnom povećanom ekspresijom LDLR-a. Monoterapija bempedoičnom kiselinom snižava koncentraciju LDL-a za 21,4% dok je u kombinaciji s ezetimibom snižava za 28-36%. U pacijenata s HeFH koji su na redovnoj terapiji statinima, dodatak bempedoične kiseline u dozi od 180 mg dnevno dodatno snižava koncentraciju LDL-a za 17%. Uporaba navedenog lijeka smatra se sigurnom, međutim opisan je blagi porast u incidenciji gihta (30).

6.4 Liječenje pacijenata s HoFH

Kombinacija promjene životnog stila i farmakološke terapije dovoljna je terapija za većinu pacijenata s HeFH. Međutim, djeca s homozigotnim oblikom uglavnom su rezistentna na većinu navedenih lijekova zbog toga što njihov mehanizam djelovanja oslanja na preostalu funkciju LDLR-a koja u HoFH najčešće nije dovoljna (37).

Jedan od najčešće korištenih načina snižavanja koncentracije LDL-a u plazmi u težim slučajevima FH je afereza lipoproteina. Selektivna LDL adsorpcija je vrsta afereze koja osim LDL čestica uklanja i adhezijske molekule, čimbenike zgrušavanja poput fibrinogena te neke proinflamatorne citokine koji također potiču aterogenezu. Stoga LDL adsorpcija sprječava aterosklerozu dvojako: djelujući izravno na koncentraciju LDL-a te neovisno o LDL-u odstranjivanjem navedenih molekula. Ovim se putem iz plazme može ukloniti i enzim PCSK9 te na taj način usporiti razgradnja LDLR-a u lizosomu. Isto tako, terapija aferezom je učinkovita u snižavanju koncentracije Lp(a) za 25-40% od početne koncentracije (37). U djece s HoFH afereza lipoproteina se može uvesti i prije navršene treće godine života (9). Ova se metoda pokazala korisnom u sprječavanju napretka ateroskleroze i smanjenju stenoze koronarnih arterija (37). Zbog svoje cijene i vremenskog trajanja, afereza lipoproteina preporuča se tek ako farmakološkim liječenjem ne postignemo zadovoljavajuće rezultate, uz izuzetak teških oblika HoFH u kojih je indicirano što ranije započeti s aferezom lipoproteina, a u nekim slučajevima indicirano je učiniti i transplantaciju jetre (1, 5).

7. ZAKLJUČAK

FH je nasljedna bolest najčešće uzrokovana mutacijama jednog od triju gena: *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*. Unatoč visokoj incidenciji HeFH, bolest u većini slučajeva ostaje neprepoznata, pogotovo jer su klinički simptomi rijetko vidljivi u djetinjstvu. Za razliku od toga, HoFH, koji je rjeđi oblik, očituje se rano u djetinjstvu visokim koncentracijama LDL-a te vidljivim znakovima nakupljanja kolesterola. U oba oblika ubrzana aterogeneza započinje već u djetinjstvu. Zbog toga se u osoba s HeFH kardiovaskularni incidenti javljaju 20 godina ranije u odnosu na opću populaciju, dok se u HoFH mogu javiti i prije desete godine života. Navedene posljedice mogu se izbjeći pravovremenim uvođenjem terapije uz koju pacijenti s FH mogu imati normalan očekivani životni vijek. Kako bi se bolest na vrijeme prepoznala i liječila, potrebno je pravovremeno posumnjati na kliničku dijagnozu te provoditi probir, bilo univerzalni populacijski ili kaskadni u članova obitelji pacijenata s FH. Unatoč postojanju različitih metoda liječenja, od kojih su statini najčešće korišteni, FH i dalje ostaje značajan javnozdravstveni problem.

8. ZAHVALE

Prije svega, želim se zahvaliti svojoj mentorici, dr. sc. Danijeli Petković Ramadža na predloženoj temi te neiscrpnj pomoći, strpljenju, trudu i vremenu koje je uložila u mene i ovaj rad.

Hvala mojoj užoj i široj obitelji na ljubavi i podršci tijekom studiranja.

I na kraju, hvala mojim prijateljima i kolegama koji su učinili studentske dane ljepšima, a posebno Ivi i Legićima.

9. LITERATURA

1. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial hypercholesterolemia: The most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3426.
2. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol.* 2017;16(1):27-42.
3. Röhrl C, Stangl H. Cholesterol metabolism-physiological regulation and pathophysiological deregulation by the endoplasmic reticulum. *Wien Med Wochenschr.* 2018;168(11-12):280-5.
4. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016;23-39.
5. Mardešić D i sur. *Pedijatrija.* 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 127-92.
6. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128:213-56.
7. Gauer R. Hyperlipidemia treatment in children: the younger, the better. *Am Fam Physician.* 2010;82(5):460-7.
8. Šimić I, Boban K, Zlopaša L, Konosić L. Liječenje hiperkolesterolemije u djece. *Paediatr Croat.* 2017;61(1):251-7.
9. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, i sur. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37.
10. Henneman L, McBride CM, Cornel MC, Duquette D, Qureshi N. Screening for familial hypercholesterolemia in children: what can we learn from adult screening programs? *Healthcare (Basel).* 2015;3(4):1018-30.
11. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-8.

12. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, i sur. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
13. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic architecture of familial hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5):44.
14. Schaefer JR, Kurt B, Sattler A, Klaus G, Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7(1):2-6.
15. Morita SY. Metabolism and modification of apolipoprotein b-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(1):1-24.
16. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Inoue T, i sur. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):54-61.
17. Langsted A, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Kamstrup PR. PCSK9 R46L loss-of-function mutation reduces lipoprotein(a), ldl cholesterol, and risk of aortic valve stenosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3281-7.
18. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):169-79.
19. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM, i sur. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):299-309.
20. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;7(2):107-17.
21. Macchiaiolo M, Buonomo PS, Valente P, Rana I, Lepri FR, Gonfiantini MV, i sur. Corneal arcus as first sign of familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2014;164(3):670.
22. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment. *Can Fam Physician*. 2016;62(1):32-7.

23. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, i sur. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-80.
24. Moodie D. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD). *Congenit Heart Dis*. 2015;10(3):191-2.
25. Ramadža Petković D, Ćuk M, Zibar K, Barić M, Sarnavka V, Bilić K, i sur.. Manjak lizosomske kisele lipaze u djece: vlastita iskustva i nova mogućnost enzimskoga nadomjesnog liječenja. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2015. [pristupljeno 18.06.2021.];137(3-4):81-87. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:239:335483>
26. Moldovan V, Banescu C, Dobreanu M. Molecular diagnosis methods in familial hypercholesterolemia. *Anatol J Cardiol*. 2020;23(3):120-27.
27. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, Trebušak Podkrajšek K, i sur. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1250-7.
28. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(2):482.
29. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Jørgensen T, i sur. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2490-8.
30. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of familial hypercholesterolemia: current status and future perspectives. *J Endocr Soc*. 2020;5(1):122.
31. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
32. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, Green P, Wald DS, Capps N, i sur. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1-8.
33. Martinez AI, Freeman PR, Moga DC. Statin use and gastrointestinal hemorrhage: a large retrospective cohort study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(1):65-74.
34. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, i sur. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population:

guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90.

35. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-92.
36. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, i sur. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1377-84.
37. Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, Ogura M, Matsuki K, Hosoda K, i sur. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein apheresis. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(8):679-87.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Šibeniku 18. 12. 1996. godine. Završio sam Osnovnu školu Vjekoslava Kaleba u Tisnom i opći smjer u Gimnaziji Antuna Vrančića u Šibeniku.

2015. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnik sam Posebne dekanove nagrade za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu kao član Pjevačkog zbora studenata medicine „Lege artis“ u akademskoj godini 2017./2018. Član sam zbora od 2016. godine, a od 2018. djelujem kao potpredsjednik zbora.

2018. godine učlanjujem se u Studentsku sekciju za pedijatriju.

2019. godine aktivni sam sudionik 9. hrvatskog kongresa o infektivnim bolestima.

U akademskoj godini 2019./2020. volontiram kao edukator o mentalnom zdravlju u sklopu CROMSIC-ovog projekta „Pogled u sebe“.

Od 2019. član sam Savjeta mladih Općine Tisno.

Bavim se glazbom amaterski od svoje desete godine u sklopu Puhačkog orkestra KUD-a „Hartić“ iz Tisnog. Od 2017. godine bavim se i klapskim pjevanjem.

Tečno govorim engleski, a služim se i osnovama talijanskog jezika u govoru i pisanju. Završio sam tečaj za A1.2 razinu njemačkog jezika pri ABC školi stranih jezika.