

# Incidencija obiteljske hiperkolesterolemije u bolesnika sa preboljenim akutnim infarktom miokarda

---

**Lozert, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:437994>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Matea Lozert**

**INCIDENCIJA OBITELJSKE  
HIPERKOLESTEROLEMije U  
BOLESNIKA SA PREBOLJENIM  
AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Matea Lozert**

**INCIDENCIJA OBITELJSKE  
HIPERKOLESTEROLEMije U  
BOLESNIKA SA PREBOLJENIM  
AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti  
Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Kristina Selthofer – Relatić, dr.med

Rad ima 27 stranica i 7 tablica.

## ZAHVALE

*Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof dr.sc Kristini Selthofer–Relatić, na uloženom vremenu, savjetima, strpljenju i trudu tijekom pisanja i izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem mami i baki koje su uvijek bile tu uz mene i cijeloj obitelji kao i prijateljima bez kojih ovo studiranje ne bi bilo tako lijepo iskustvo.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Akutni infarkt miokarda .....	1
1.1.1.Epidemiologija .....	1
1.1.2.Patofiziologija .....	1
1.1.3.Klinička slika.....	1
1.1.5.Liječenje .....	2
1.2.LDL kolesterol .....	3
1.2.1.LDL kolesterol – uloga kod akutnog infarkta miokarda .....	3
1.2.2.LDL kolesterol u obiteljskoj hiperkolesterolemiji .....	3
1.3.Obiteljska hiperkolesterolemija.....	3
1.3.1.Epidemiologija .....	3
1.3.2.Patofiziologija .....	3
1.3.3.Klinička slika.....	4
1.3.4.Dijagnoza .....	4
1.3.5.Liječenje .....	4
2. CILJEVI.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1.Ustroj studije .....	7
3.2.Ispitanici .....	7
3.3.Metode.....	7
3.4.Statističke metode .....	8
4. REZULTATI.....	10
5. RASPRAVA.....	15
6. ZAKLJUČAK .....	19
7. SAŽETAK.....	20
8. SUMMARY .....	21
9. LITERATURA.....	23
10. ŽIVOTOPIS .....	27

## **POPIS KRATICA**

EKG – elektrokardiogram

LDL – lipoprotein male gustoće

LDL-K – lipoprotein male gustoće kolesterol

HDL – lipoprotein velike gustoće

STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST-elevacije

HTN - hipertenzija

PAD – periferna arterijska bolest

Non H limfom – non Hodgkin limfom

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

GUK – glukoza u krvi

AST – aspartatamniottransferaza

ALT – alaninaminotransferaza

GGT – gamaglutamil transferaza

CK – keratin kinaza

NTproBNP – N-terminalni moždani natrijuretski peptid (eng. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*)

PCKS9i – inhibitori PCKS9 receptora

P2Y12 – adenzin difosfat receptor na trombocitima

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

DSL – eng. *Dutch Lipid Score*

KBC – Klinički bolnički centar

## 1. UVOD

### 1.1 Akutni infarkt miokarda

#### 1.1.1. Epidemiologija

Akutni infarkt miokarda jedan je od vodećih uzroka smrti u svijetu. U zadnjih 20 godina europske zemlje uspješno su smanjile smrtnost od ove bolesti za više od 50 % (1). Incidencija (po osobi) akutnog infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj 2017. godine bila je 169,0/100.000 odnosno 0,2 % ukupnog broja stanovništva (2).

#### 1.1.2. Patofiziologija

Najčešći je uzrok akutnog infarkta miokarda aterosklotorski plak koji može djelomično ili potpuno okludirati koronarnu krvnu žilu (3). Nedovoljna opskrba kisikom dovodi do progresivnih promjena u koronarnoj mikrocirkulaciji i u kardiomiocitima koji se nepovratno oštećuju (4). Postoje dva tipa okluzije: djelomična i potpuna. Djelomična se javlja zbog smanjene dostave kisika miokardu i njegovih većih potreba te rezultira subendokardijalnim infarktom. Potpuna okluzija uzrokuje transmuralni infarkt miokarda odnosno infarkt zahvaća čitavu stijenku. U patofiziologiji infarkta miokarda ateroskleroza i aterosklerotski plakovi imaju veliku ulogu, dok stabilni plakovi uzrokuju okluziju žile i tako smanjuju perfuziju miokarda. Nestabilni plakovi uzrokuju tromboze duž kardiovaskularnog sustava (5, 6, 7).

#### 1.1.3. Klinička slika

Klinička slika akutnog infarkta miokarda očituje se kao retrosternalna bol po principu stezanja ili pritiska koji ne popušta na mirovanje ili nitroglicerina te se može širiti u lijevo rame, lijevu stranu vrata i čeljusti ili u epigastrij što je izrazito bitno zbog diferencijalno-dijagnostičkog pristupa. Bol može biti potaknuta stresom ili fizičkim naporom, a javljaju se: dispneja, mučnina, povraćanje, blijedilo, anksioznost i sinkopa. Od ostalih znakova pojavljuju se tahikardija, aritmije, novi šum na srcu i zaduha, simptomi plućnog edema. Ovisno o samome pacijentu, njegovim kroničnim bolestima i lokaciji infarkta, može se prezentirati i kao tihi akutni infarkt miokarda (često kod dijabetičara), koji nije praćen jakim boli nego se pacijenti



uglavnom žale na mučninu i preznojavanje. Također, ako je u pitanju infarkt donjeg zida ventrikula, uglavnom se prezentira bradikardijom i epigastričnom boli. (8, 9).

#### **1.1.4. Dijagnoza**

Dijagnoza se temelji na EKG nalazu uz prvobitnu pretpostavku zbog kliničke slike. EKG nalaz pokazuje STEMI ili NSTEMI infarkt. U slučaju STEMI infarkta na EKG-u će se pokazati elevacija ST-spojnice, što se kod NSTEMI ne pronalazi. Nadalje, određuju se srčani biomarkeri koji su dijagnostički posebno bitni u slučaju NSTEMI infarkta kada postoji uredan EKG nalaz. Određuje se troponin koji najveću osjetljivost ima unutar 1 do 3 sata od nastanka infarkta, ali se zadržava i do 24 sata od incidenta. Troponin je ujedno i najosjetljiviji i najspecifičiji srčani biomarker koji pomaže u procjeni težine samog infarkta. Uz troponin određuju se još i CK-MB i mioglobin. CK-MB nije više biomarker prvog izbora, ali može pomoći kod procjene hoće li doći do reinfarkta. Mioglobin se isto tako ne upotrebljava kao biomarker prvog izbora jer je nespecifičan (10, 11, 12). Za dugoročno liječenje i sprječavanje reinfarkta bitno je određivanje krvne slike i lipidograma prema kojima se uvodi kronična terapija (13).

#### **1.1.5. Liječenje**

Liječenje akutnog infarkta miokarda uključuje EKG monitoring, konzervativnu i invazivnu terapiju. Bolesnicima je potrebno osigurati intravenski put, dati 300 mg acetilsalicilne kiseline, kisik na masku (4 l/min, sPO<sub>2</sub> 94 %), nitroglicerina sublingvalno i po potrebi morfij 2 do 5 mg iv. (13). Konzervativno liječenje uključuje rani početak liječenja  $\beta$  – blokatorima, osim kod bolesnika sa srčanim popuštanjem, hipotenzijom i hemodinamskom nestabilnošću. Nadalje, kod NSTEMI infarkta se unutar 24 sata provede PCI i nastavlja se konzervativna terapija: antiishemijska i antitrombotična. Antiishemijski lijekovi koji se rabe jesu nitrati, beta blokatori i blokatori kalcijevih kanala. Antitrombotična terapija provodi se kombinacijom acetilsalicilne kiseline i P2Y<sub>12</sub> inhibitora. Kod STEMI infarkta liječenje se započinje invazivnom metodom. Invazivne metode uključuju perkutanu koronarnu intervenciju, fibrinolitičku terapiju ili kiruršku revaskularizaciju. Daljnja terapija u oba slučaja infarkta miokarda uključuje antitrombotičnu terapiju, antikoagulantnu terapiju, ACE–inhibitore i hipolipemike kako bi se liječio eventualni uzrok infarkta što može biti ateroskleroza odnosno povišen LDL kolesterol, a terapija se u tom slučaju provodi statinima, ezetimibom i PCSK9 inhibitorima (12).

## 1.2. LDL kolesterol

### 1.2.1. LDL kolesterol – uloga kod akutnog infarkta miokarda

Kardiovaskularne bolesti povezane su s povišenim vrijednostima ukupnog kolesterola kao i LDL kolesterola. Povišene razine LDL kolesterola kod oboljelih značajno doprinose ukupnoj smrtnosti u razvijenim zemljama (14). Kod oboljelih od akutnog infarkta miokarda ciljna vrijednost LDL kolesterola na terapiji iznosi 1,4 mmol/L (13).

### 1.2.2. LDL kolesterol u obiteljskoj hiperkolesterolemiji

Obiteljska je hiperkolesterolemija autosomno dominantna nasljedna bolest koja nastaje uslijed mutacije gena za LDL receptor (12). Ti pacijenti već od rane dobi imaju povišen LDL kolesterol u vrijednostima preko 7,23 mmol/L, što ukazuje na to da je smanjenje vrijednosti LDL kolesterola kod tih pacijenata od ključne važnosti kako ne bi došlo do razvitka kliničke slike bolesti i komplikacija (15). Također, LDL kolesterol jedan je od ključnih parametara kod postavljanja sumnje na obiteljsku hiperkolesterolemiju jer njegova vrijednost direktno utječe na vrijednost *Dutch Lipid Score* čijim se izračunavanjem procjenjuje rizik (16).

## 1.3. Obiteljska hiperkolesterolemija

### 1.3.1. Epidemiologija

Nedavne meta-analize pokazuju kako od obiteljske hiperkolesterolemije boluje 1 od 313 osoba. Izraženo u postotku, 29 % država svijeta prijavilo je prevalenciju obiteljske hiperkolesterolemije, dok je za ostatak prevalencija nepoznata (17, 18, 19). U Republici Hrvatskoj zabilježeno je da 15 000 osoba boluje od obiteljske hiperkolesterolemije, a svega 1 % upoznato je sa svojom dijagnozom (20).

### 1.3.2. Patofiziologija

Prethodno je definirano kako je riječ o autosomno dominantnoj bolesti u čijoj podlozi pronalazimo mutaciju u genu za receptor LDL kolesterola. Ovisno o količini mutacije, riječ je o homozigotima i heterozigotima. Učestalost je heterozigotne verzije češća. Zbog mutacije u receptoru LDL kolesterol ne se može pohraniti u stanice i kao takav ostaje u krvi,

dok s druge strane, stanice koje trebaju taj kolesterol proizvode ga te na taj način posljedično dolazi do razvitka kliničke slike bolesti (13).

### 1.3.3. Klinička slika

Klinička slika bolesti temelji se na povišenim razinama LDL kolesterola, dolazi do stvaranja aterosklerotskih plakova u koronarnim krvnim žilama što dovodi do povećanog kardiovaskularnog rizika. LDL kolesterol odlaže se u tkiva pa dolazi do stvaranja ksantoma i ksantelazmi u kopcima, tetivama i zglobovima. Najčešće se razvija preuranjena koronarna bolest često praćena infarktom miokarda (12). Do dobi od 50 godina 25 % žena i 50 % muškaraca s neliječenom obiteljskom hiperkolesterolemijom doživjet će manifestaciju kardiovaskularne bolesti u vidu akutnog infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta ili periferne arterijske bolesti. Kod muškaraca se bolest javlja u dobi od 50 godina, a kod žena u dobi od 60 godina (21).

### 1.3.4. Dijagnoza

Postoji nekoliko dijagnostičkih kriterija za obiteljsku hiperkolesterolemiju. Oni uključuju ekstremnu hiperkolesterolemiju (neliječene odrasle osobe s LDL-K > 10,56 mmol/L ili razinom ukupnog kolesterola > 17,23 mmol/L; neliječena djeca/adolescenti s razinama LDL-K > 8,89 mmol/L ili razine ukupnog kolesterola > 12,78 mmol/L), povijest prijevremene kardiovaskularne bolesti i obiteljska anamneza te prisutnost ksantoma i ksantelazmi prije 45. godine života. *Dutch lipid score* parametar je čijim se izračunavanjem procjenjuje rizik za obiteljsku hiperkolesterolemiju (16). Vrijednost mu ide u rasponu od 3 do 8, gdje pacijenti u kategoriji od 3 do 5 bodova moguće imaju bolest, u kategoriji od 6 do 8 bodova vjerojatno imaju bolest, a više od 8 bodova znači definitivnu dijagnozu (22, 23, 24). Dijagnoza se također može postaviti identifikacijom heterozigotne patogene varijante u jednom od tri gena (APOB, LDLR i PCSK9) za koje se zna da su povezani s obiteljskom hiperkolesterolemijom (12, 22).

### 1.3.5. Liječenje

Liječenje uključuje promjene stila života i farmakološko liječenje (21). Temeljna su pravila liječenja obiteljske hiperkolesterolemije: davanje statina u najvećoj mogućoj dozi kako bi se postigle ciljne vrijednosti LDL kolesterola, a u slučaju neuspješnosti terapije u terapiju dodati ezetimib u dozi od 10 mg, ako ni tada terapija nije uspješna prelazi se na trojnu terapiju u koju

je uključen i PCSK9 inhibitor (12, 23, 25). Prema novim smjernicama za PCSK9 inhibitore HZZO-a (od 1. lipnja 2021. godine) pacijenti se svrstavaju u dvije kategorije: heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija i bolesnici s preboljenim akutnim koronarnim sindromom. PCSK9 inhibitor dodaje se u terapiju kod pacijenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bez aterosklerotske bolesti kada im je LDL-K > 5 mmol/L, a liječenje potentnim statinom u maksimalnoj dozi i ezetimibom 10 mg nije uspješno. Ako ti pacijenti imaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest PCSK9 inhibitor se dodaje u terapiju pri vrijednosti od LDL-K > 2,6 mmol/L. Kod bolesnika s preboljenim akutnim koronarnim sindromom liječenje PCSK9i može se započeti unutar 12 mjeseci od akutnog incidenta. PCSK9 inhibitor uvodi se u terapiju pri vrijednosti LDL-K > 2,6 mmol/L unatoč liječenju maksimalnom dozom potentnog statina i ezetimiba 10 mg (26).

## 2. CILJEVI

Ispitati postoje li razlike u vrijednostima lipidograma nakon godinu dana od akutnog infarkta miokarda.

Ispitati postojanje obiteljske hiperkolesterolemije izračunavanjem *Dutch Lipid Score*-a uz dugoročno prađenje vrijednosti LDL kolesterola kod osoba koje su preboljele akutni infarkt miokarda s konkomitatno visokim vrijednostima LDL-K  $\geq 4,5$  mmol/L.

Ispitati učestalost drugih biokemijskih obilježja pacijenata (renalna insuficijencija, anemija) i prisutnost drugih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je kohortna studija s povijesnim podacima bolesnika liječenih na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek i Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (27).

#### 3.2. Ispitanici

U studiju su uključeni bolesnici hospitalizirani zbog akutnog infarkta miokarda sa početnim vrijednostima LDL kolesterola 4.5 mmol/l ili višima na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 1. siječnja 2021. godine. Isključeni su pacijenti kod kojih nije bilo moguće provesti daljnju kardiološku kontrolu jer se nije moglo stupiti u kontakt s njima ili su odbili sudjelovanje. Na kontroli su svi ispitanici upoznati s ciljevima istraživanja i potpisali su informirani pristanak. Kriterije je zadovoljilo 15 ispitanika odrasle dobi u starosti od 43 do 84 godine.

#### 3.3. Metode

Prikupljeni su anamnestički podaci iz povijesti bolesti, komorbiditeti (hipertenzija, šećerna bolest, periferna arterijska bolest, epilepsija i maligniteti) i obiteljska anamneza. Bolesnicima koji su pozvani na redovnu kontrolu jer su prilikom akutnog infarkta miokarda imali LDL-K  $\geq 4,5$  mmol/l učinjen je kontrolni nalaz LDL kolesterola i izračunan je *Dutch Lipid Score*. Izračunavanje *Dutch Lipid Score*-a temelji se na odeđenim kriterijima od kojih svaki

nosi, ako je zadovoljen, određeni broj bodova. Prvi je od kriterija obiteljska anamneza, odnosno jesu li članovi obitelji imali kardiovaskularni incident prije 55. godine života za muškarce i prije 60. godine za žene. Ta se informacija boduje jednim bodom. Također, promatra se i imaju li prvi srodnici ksantome i ksantelazme te imaju li djeca srodnici povišen kolesterol (više od 95 percentila za dob i spol). U slučaju da je taj kriterij zadovoljen, pacijentu se dodjeljuje dva boda. Nadalje, promatra se osobna anamneza pacijenta. Ako je sam pacijent već imao kardiovaskularni incident dodijelit će mu se dva boda, a ako boluje od periferne vaskularne bolesti jedan bod. Klinički pregled također ulazi u DLS skalu. Ako pacijent ima ksantome dobiva šest bodova. Za pojavu kolesterolskog prstena prije 45. godine dobiva također šest bodova. LDL kolesterol u tom je izračunavanju jedan od najbitnijih parametara te se s obzirom na njegovu vrijednost pacijentu dodjeljuje od minimalno jedan (LDL- K 4,0 – 4,9 mmol/L) do maksimalno osam bodova (LDL – K  $\geq$  8,5 mmol/L). Također, dijagnoza obiteljske hiperkolesterolemije ispituje se i genetskim testiranjem te u slučaju pozitivnog testa se pacijentu dodjeljuje osam bodova. Konačna se dijagnoza dobiva zbrajanjem svih bodova, gdje vrijednost veća od osam bodova govori kako je definitivno riječ o obiteljskoj hiperkolesterolemiji, od šest do osam bodova vjerojatno je riječ o bolesti, dok od tri do pet bodova može pobuditi sumnju i upozoriti na to kako je te pacijente potrebno više pratiti. Kod vrijednosti manjih od toga nije vjerojatno da je riječ o dijagnozi obiteljske hiperkolesterolemije. Prema vrijednostima DLS procijenjena je potreba ispitanika za trojnom terapijom. Iz laboratorijskih nalaza pratili su se podaci o vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola, GUK-a, triglicerida, ureje, kreatinina, AST-a, ALT-a, GGT-a, CK i NTproBNP. Zabilježena je terapija koju su pacijenti uzimali u trenutku akutnog infarkta miokarda i koju uzimaju sada na kontroli (statini, ezetimib, PCKS9 inhibitori). Istim bolesnicima kontrolirana je vrijednosti LDL kolesterola u sklopu praćenja učinka terapije i postizanja ciljnih vrijednosti LDL kolesterola  $\leq$  1,4 mmol/L, od nastanka bolesti do kontrole.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim frekvencijama. Zbog male veličine uzorka kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike u vrijednostima LDL kolesterola prilikom infarkta i na kontroli testirane su Wilcoxonovim testom (uz pripadnu razliku i 95% raspon pouzdanosti). Razina značajnosti postavljena je na

### 3. ISPITANICI I METODE

Alpha = 0,05. Za statističku analizu rabljen je statistički program MedCalc® *Statistical Software version 20.026* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) (28).



#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 15 bolesnika, od kojih je 14/15 muškaraca i 1/15 je žena. Medijan dobi bolesnika je 61 godina (interkvartilnog raspona od 55 do 63 godine) u rasponu od 43 do 84 godine. S obzirom na dijagnozu, po 5/15 bolesnika je s dijagnozom STEMI anteroseptalis ili inferoposterioris.

Svi bolesnici, osim jednog koji je imao dva infarkta miokarda, imali su jedan infarkt miokarda.

Komorbidity ima 13/15 bolesnika, a najučestaliji komorbiditet je hipertenzija kojeg imaju svi s komorbiditetima, a 3/13 bolesnika uz ostalo imaju i šećernu bolest (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika.

	Broj/ukupno bolesnika
<b>Spol</b>	
Muškarci	14/15
Žene	1/15
<b>Dijagnoza</b>	
NSTEMI	1/15
STEMI	14/15
<b>Komorbidity</b>	
Hipertenzija	13/15
Šećerna bolest	2/15
Periferna arterijska bolest	1/15
Ostalo*	3/15

\*non Hodking limfom, T limfom, epilepsija

Lipidni status i ostali biokemijski pokazatelji na kontroli prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Biokemijski pokazatelji na kontroli (n = 15).

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Kolesterol [mmol/L]	4,2 (3,49 - 5,6)	3,1 – 7,0
Trigliceridi [mmol/L]	1,8 (1,38 - 2,03)	0,8 - 6,3
LDL [mmol/L]	2,29 (1,96 - 2,95)	1,1 - 4,6
HDL [mmol/L]	1,2 (1 - 1,29)	0,8 - 1,6
GUK [mmol/L]	6,6 (6,24 - 7,13)	5,2 - 14,2
Urea [mmol/L]	6,7 (5,2 - 7,4)	3,9 - 8,5
Kreatinin [mmol/L]	90 (81 - 97)	71 – 117
AST [U/L]	27 (20 - 30)	15 – 49
ALT [U/L]	28 (23 - 38)	14 – 57
GGT [U/L]	35 (25 - 46)	11 – 115
CK [U/L]	175 (121 - 217)	99 – 220
NTproBNP [U/L]	77 (41,5 - 1158,25)	19 – 2122

Prvi stupanj koronarne ili vaskularne bolesti ili već postojanje visokog kolesterola imalo je 4/15 pacijenata, preuranjenu bolest koronarnih arterija 7/15 bolesnika, a 1/15 bolesnik imao je preuranjenu bolest cerebralnih ili perifernih krvnih žila.

Bolesnici su imali značajno više vrijednosti LDL kolesterola kod infarkta u odnosu na vrijednosti na kontroli (Razlika -2,72 mmol/L; 95% raspon pouzdanosti razlike -3,2 do -2,26 mmol/L; Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike u vrijednosti LDL kod infarkta i kod kontrole.

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
	Kod infarkta	Na kontroli		
LDL [mmol/L]	5,14 (4,78 – 5,46)	2,27 (1,89 – 2,90)	-2,72 (-3,20 do -2,26)	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxonov test

Postignute vrijednosti LDL kolesterola na kontroli bile su značajno bliže ciljnoj vrijednosti od 1,4 mmol/L; 2/15 bolesnika imalo je LDL jednak ili približan 1,4 mmol/L, dok su u trenutku infarkta svi bolesnici imali LDL veći od 4,5 mmol/L.

Muški su bolesnici imali značajno više vrijednosti LDL prilikom infarkta u odnosu na kontrolu (Razlika -2,80; 95% raspon pouzdanosti -3,29 do -2,38 mmol/L; Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti LDL kod muškaraca u trenutku infarkta i na kontroli.

	Medijan(interkvartilni raspon)		Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
	Infarkt	Kontrola		
LDL[mmol/L]	5,06 (4,77 – 5,46)	2,24 (1,85 – 2,80)	-2,80 (-3,29 do -2,38)	<b>&lt; 0,001</b>

\*Wilcoxonov test

Tablica 5. Minimalne i maksimalne vrijednosti LDL u trenutku infarkta i na kontroli.

	Infarkt		Kontrola	
	MIN	MAKS	MIN	MAKS
LDL[mmol/L]	4,56	6,38	1,1	4,32

Maksimalna vrijednost LDL kolesterola u trenutku infarkta kod muških bolesnika iznosila je 6,38 mmol/L, dok je minimalna bila 4,56 mmol/L, a jedina ženska bolesnica u trenutku infarkta imala je LDL kolesterol 5,81 mmol/L. Na kontroli je ženska bolesnica i dalje imala viši LDL u odnosu na maksimalnu vrijednost muškog LDL-a na kontroli, muška maksimalna vrijednost iznosila je 4,32 mmol/L, dok je ženska pacijentica na kontroli imala LDL kolesterol u vrijednosti od 4,67 mmol/L.

Vrijednosti LDL kolesterola nisu pokazale linearnu ovisnost o dobi pa je tako najstariji pacijent imao vrijednost LDL 5,14 mmol/l u trenutku infarkta, dok je najmlađi pacijent imao 5,46 mmol/l (s tim da njegova vrijednost u trenutku infarkta nije bila najviša zabilježena među ispitanicima). Najviša zabilježena vrijednost u trenutku infarkta iznosila je 6,38 mmol/l. Isto tako ni *Dutch lipid score* nije pokazao linearnu ovisnost s dobi.

Tablica 6. Terapija kod infarkta i na kontroli

Lijek		Kod infarkta	Na kontroli (prva kontrola nakon infarkta)
Statin	Atorvastatin 80 mg	0	6
	Atorvastatin 40 mg	0	1
	Rosuvastatin 40 mg	0	1
Ezetimib	Ezetimib 10 mg	0	1
Statin + ezetimib	Atorvastatin 80 mg + ezetimib 10 mg	0	3
	Rosuvastatin 10 mg + ezetimib 10 mg	0	1
	Rosuvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg	0	2

U trenutku infarkta miokarda nijedan bolesnik nije uzimao terapiju, na kontroli je 6/15 bolesnika bilo na maksimalnoj dozi Atorvastatina 80 mg, a 1/15 na maksimalnoj dozi

Rosuvastatina 40 mg, također 1/15 uzimao je Ezetimib 10 mg, dok je 6/15 pacijenata bilo na dvojnjoj terapiji statin i ezetimib (Tablica 6.) Na danjim kontrolama dva su pacijenta liječena trojnom terapijom koja uključuje statin, ezetimib i PCSK9 inhibitor.

Tablica 7. Promjena vrijednosti LDL –K na terapiji atorvastatina 80 mg

	Medijan(interkvartilni raspon)		Razlika	P*
	Infarkt	Kontrola	(95% raspon pouzdanosti)	
LDL[mmol/L]	4,90 (4,58 – 5,40)	2,35 (1,90 – 3,00)	-2,47 (-3,02 do -2,16)	<b>0,0313</b>

\*Wilcoxonov test

Na kontroli je primijećeno značajno sniženje vrijednosti LDL-K kod pacijenata koji su liječeni atorvastatinom 80 mg nakon akutnog infarkta miokarda (Razlika -2,47; 95% raspon pouzdanosti -3,02 do -2,16 mmol/L; Wilcoxonov test, P = 0,0313) (Tablica 7).

Kod pacijenata liječenih kombinacijom atorvastatina 80 mg i ezetimiba 10 mg postojalo je isto smanjenje LDL-K, ali s manjom razinom značajnosti (Razlika -2,68; Wilcoxonov test, P<0,001).

Pacijenti koji su dalje praćeni te su primali trojnu terapiju statin + ezetimib + PCSK9i pokazali su značajno smanjenje LDL-K, prvo u odnosu na vrijednost na kontroli. Na trojnoj terapiji jedan ispitanik ima LDL-K manji za 33 % u odnosu na vrijednost na kontroli, a drugi za 86 %.

Bolesnicima je računana *Dutch Lipid Score* čije su vrijednosti upotrebljene za procjenu obiteljske hiperkolesterolemije. S obzirom na vrijednosti *score*-a, 10/15 bolesnika ima moguću obiteljsku hiperkolesterolemiju, kod 3/15 bolesnika riječ je o vjerojatnoj hiperkolesterolemiji, a u grupu definitivne bolesti ne pripada nijedan ispitanik.

## 5. RASPRAVA

Obiteljska hiperkolesterolemija nasljedni je poremećaj karakteriziran visokom razinom kolesterola u krvi od rođenja i preranom koronarnom bolesti srca te je identifikacija bolesnika ključna za sprječavanje ili odgađanje početka kardiovaskularnih događaja. Dostupnost alata koji pomaže u dijagnozi ključna je za poboljšanje identifikacije pacijenata s obiteljskom hiperkolesterolemijom (29).

*Dutch Lipid Score* važan je dijagnostički čimbenik za obiteljsku hiperkolesterolemiju, a njegovim se izračunavanjem postavlja prvotno sumnja na dijagnozu ili se sama dijagnoza potvrđuje u slučaju da je isti veći od osam (16, 23).

U ovome istraživanju ispitana je mogućnost dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije kod pacijenata koji su imali akutni infarkt miokarda te su zbog istog 2020. godine bili hospitalizirani. Svakom pacijentu određen je lipidogram i *Dutch Lipid Score* kako bi se što prije postavila dijagnoza i prilagodila terapija. Istraživanje je također obuhvatilo i komorbiditete, dob, spol, izolirane vrijednosti LDL kolesterola i terapiju u trenutku infarkta i na kontroli. Također, određen je odnos samog LDL kolesterola s obzirom na spol i terapiju.

U istraživanje su uključeni pacijenti koji su u trenutku akutnog infarkta miokarda imali vrijednosti LDL-K  $\geq 4,5$  mmol/l te im je bilo moguće odrediti vrijednosti LDL-K i na kontroli. Istraživanje je provedeno na 15 bolesnika, od kojih su 14 muškarci i 1 žena. Dob bolesnika kreće se u rasponu od 43 do 84 godine. Jedan od 15 pacijenata imao je dijagnozu NSTEMI, dok su ostali imali STEMI dijagnozu. Cilj je bio uvidjeti razliku u LDL kolesterolu u trenutku infarkta i na kontroli prije koje je primijenjena terapija. Postignute vrijednosti LDL kolesterola na kontroli bile su značajno bliže ciljnoj vrijednosti od 1,4 mmol/l, 2 od 15 bolesnika imalo je LDL jednak ili približan 1,4 mmol/l, dok su u trenutku infarkta svi bolesnici imali LDL veći od 4 mmol/l. Korejska kohortna studija Ju Hyeon Kima i suradnika također je uključivala ispitanike s visokim LDL kolesterolom i preboljenim akutnim infarktom miokarda. Studija je provedena na preko 5000 pacijenata od kojih su 1114 uspješno praćeni kroz godinu dana te su njihovi rezultati pokazali da su ispitanici prilikom infarkta miokarda imali srednju vrijednost LDL-K = 6,56 mmol/l. Tijekom jednogodišnjeg kontrolnog posjeta, 2303 (45,6 %) bolesnika postiglo je razinu LDL-K  $\leq 1,8$  mmol/L, a 1438 (28,5 %) pacijenata imalo je smanjenje LDL-K  $\geq 50$  % u odnosu na početno stanje.

Ovo istraživanje pokazuje podudaranje samo na manjem broju pacijenata. Također, u oba istraživanja uključen je odnos terapije i vrijednosti LDL kolesterola kao i saznanja jesu li pacijenti bili na određenoj terapiji u trenutku infarkta miokarda. U ovom istraživanju nijedan ispitanik u trenutku incidenta akutnog infarkta miokarda nije imao hipolipekim u terapiji, dok je u korejskom istraživanju 10 % pacijenata bilo na terapiji statinima u trenutku incidenta. Većina pacijenata koja je sudjelovala u njihovoj studiji terapisana je statinima (više od 95 % pacijenata), a ostali su uzimali beta blokatore, blokatore kalcijских kanala i ACE inhibitore. U slučaju ovoga istraživanja jednak broj pacijenata liječen je statinima u monoterapiji i dvojnog terapijom (statin + ezetimib), 6/15 bolesnika bilo je na maksimalnoj dozi atorvastatina (80 mg), a 1/15 na maksimalnoj dozi rosuvastatina (40 mg). U korejskoj studiji i nakon godinu dana više od 90 % pacijenata isključivo je na terapiji statinima (30). Terapiju ispitanika u ovom istraživanju možemo usporediti i s terapijom ispitanika u studiji Vikulova i sur. iz kolovoza 2021. godine (kanadska studija). Većina pacijenata u njihovoj studiji koristi se kombinacijom statina i ezetimiba (41,7 %), dok je u ovome istraživanju broj pacijenata na monoterapiji statinima i dvojnog terapiji (statin + ezetimib) jednak. U kanadskoj studiji najmanji postotak pacijenata (4,2 %) primao je inhibitor PCSK9 inhibitor, što se podudara s ovim istraživanjem, gdje 2/15 pacijenata prima PCSK9 inhibitor u obliku trojne terapije u danjem praćenju (31). Druga studija, Altschmiedova i sur., provedena u Češkoj na pacijentima oboljelim od obiteljske hiperkolesterolemije, pokazala je kako su vrijednosti LDL-K pale s početne prosječne vrijednosti  $6,49 \pm 1,92$  mmol/L na  $3,26 \pm 1,57$  mmol/L (za 49,8 %) prilikom primjene kombinacije statina i ezetimiba. Ovo istraživanje govori u prilog rezultatima češke studije, s tim da je u ovom istraživanju posebno uviđeno smanjenje LDL kolesterola na monoterapiji atorvastatinom (razlika -2,47; 95 % raspon pouzdanosti -3,02 do -2,16 mmol/L; Wilcoxonov test,  $P = 0,0313$ ), dok smanjenje LDL-K na dvojnog terapiji atorvastatin i ezetimib postoji, ali nije od tolike značajnosti (17). U skupini pacijenata koji su dalje praćeni i koji su sada liječeni trojnog terapijom (statin, ezetimib, PCSK9i) zapaženo je smanjenje LDL-K od 33 %, odnosno kod drugog pacijenta za 86 %. To možemo usporediti s rezultatima studije Vikulova i sur. gdje su pokazali kako 66 % oboljelih od obiteljske hiperkolesterolemije ima koristi od uvođenja trojne terapije koja uključuje PCSK9 inhibitor jer je pokazano znatno sniženje LDL-K (31).

U istraživanje su uključeni i komorbiteti, a najzastupljeniji od svih je hipertenzija, koja je rizičan čimbenik za nastanak akutnog infarkta miokarda. Od ostalih komorbiditeta dva pacijenta imaju šećernu bolest, a jedan ima perifernu arterijsku bolest. U usporedbi s

korejskim istraživanjem podudaranje se vidi i u činjenici da je hipertenzija također bila najzastupljeniji komorbiditet, dok je na drugome mjestu šećerna bolest (30).

Vrijednosti LDL kolesterola nisu pokazale linearnu ovisnost o dobi. Najviša zabilježena vrijednost u trenutku infarkta iznosila je 6,38 mmol/L i nije pripadala ni najstarijem ni najmlađem ispitaniku. Isto tako ni *Dutch lipid score* nije pokazao linearnu ovisnost s dobi. Odnos *Dutch Lipid Score*-a i dobi potvrđuje i studija Altschmideove i suradnika (17).

Nadalje, promatrana je razlika u spolu. Maksimalna vrijednost LDL kolesterola u trenutku infarkta kod muških ispitanika iznosila je 6,38 mmol/L, dok je minimalna bila 4,56 mmol/L. Jedina ženska ispitanica u trenutku infarkta imala je LDL kolesterol 5,81 mmol/L. Na kontroli je ženska pacijentica i dalje imala viši LDL u odnosu na maksimalnu vrijednost muškog LDL-a na kontroli. Muška maksimalna vrijednost iznosila je 4,32 mmol/L, dok je ženska pacijentica na prvoj kontroli imala LDL kolesterol u vrijednosti od 4,67 mmol/L. Kineska studija o trendovima promjene hiperkolesterolemije provedena od 1997. do 2018. pokazuje kako u pravilu muškarci imaju viši LDL od žena, s tim da se taj odnos mijenja s dobi pa tako žene u dobnim skupinama od preko 50 godina imaju nešto više vrijednosti što ujedno govori u prilog našem istraživanju u kojemu pacijentica ima 72 godine, a njezina vrijednost LDL kolesterola je među višima, ali nije najviša zabilježena (32).

Budući da je konačni cilj samog istraživanja bio otkriti nedijagnosticirane osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije u navedenoj populaciji od 15 pacijenata, svim pacijentima kao bitan dijagnostički alat za procjenu obiteljske hiperkolesterolemije je izračunan *Dutch Lipid Score*. Medijan *Dutch Lipid Score*-a jest 5 u rasponu od 1 do 8. S obzirom na vrijednosti scorea, 10/15 bolesnika ima moguću obiteljsku hiperkolesterolemiju, a kod 3/15 bolesnika vjerojatno je riječ o obiteljskoj hiperkolesterolemiji. U usporedbi s LIPIGEN studijom iz Italije u kojoj je istraživanje je provedeno na preko 1377 pacijenata, gdje je njih 37,9 % klasificirano kao sigurna obiteljska hiperkolesterolemija, a 28 % kao vjerojatna hiperkolesterolemija, rezultati se ne podudaraju s rezultatima ovoga istraživanja, prema kojima nijedan pacijent ne pripada u skupinu sigurne obiteljske hiperkolesterolemije te je tek nešto veći broj pacijenata s vjerojatnom hiperkolesterolemijom (29). Također, rezultati studije Vikulove i sur., koja je analizirala pacijente s koronarnom arterijskom bolesti i hiperkolesterolemijom, podudaraju se s rezultatima ovoga istraživanja. Točnije, riječ je o pacijentima mlađe životne dobi (mlađi od 50 godina) koji su imali koronarnu arterijsku bolest



te je od 263 ispitanika njih 9,1 % zadovoljilo kriterije za obiteljsku hiperkolesterolemiju. U istraživanju Vikulove i sur. vodilo se kriterijem gdje su se svi ispitanici s  $DLS \geq 6$  svrstavali u kategoriju bolesti. Koristeći se njihovim kriterijem u ovom bi istraživanju u grupu sigurne hiperkolesterolemije pripadalo 3/15 pacijenata (31). Ipak, uspoređujući sve rezultate, u ovom se istraživanju u konačnici više ispitanika klasificira kao vjerojatna nego sigurno potvrđena obiteljska hiperkolesterolemija.

Uspoređujući korejsku, češku i talijansku studiju s ovim istraživanjem, može se zaključiti kako su visoke razine LDL kolesterola direktan rizik za akutni infarkt miokarda i sastavni su dio izračuna *Dutch Lipid Score-a*. Također je bitno uzeti u obzir kako su sve te studije provedene na većem broju ispitanika pa tako imaju i više promatranih parametara kao i širu populaciju što je bilo ograničenje ovoga istraživanja. Nadalje, ako bi se u rizičnoj populaciji provodio *screening* na obiteljsku hiperkolesterolemiju, postoji vjerojatnost sprječavanja akutnih incidenata kod tih pacijenata (17, 29, 30).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- svi su pacijenti liječeni visokointenzivnom statinskom terapijom u maksimalnoj dozi, a najčešće je upotrebljen atorvastatin u dozi 80 mg
- uspjeh intenzivne kontrole pacijenata putem dnevne bolnice rezultirao je porastom primjene ezetimiba u sklopu dvojne terapije
- postignute vrijednosti LDL kolesterola na kontroli bile su značajno bliže ciljnoj vrijednosti 1,4 mmol/L
- određivanjem *Dutch Lipid Score*-a kod pacijenata nakon preboljenog AKS rezultiralo je postavljanjem dijagnoze familijarne hiperkolesterolemije te primjene PCSK9 inhibitora u sklopu trojne terapije
- arterijska hipertenzija komorbiditet je s najvišom incidencijom uz dislipidemiju u ovoj grupi ispitanika.

## 7. SAŽETAK

### Cilj istraživanja:

- Ispitati postoje li razlike u vrijednostima lipidograma nakon godinu dana od incidenta.
- Ispitati postojanje obiteljske hiperkolesterolemije izračunavanjem *Dutch Lipid Score*-a uz dugoročno praćenje vrijednosti LDL kolesterola kod osoba koje su preboljele akutni infarkt miokarda s konkomitatno visokim vrijednostima LDL-K.
- Ispitati učestalost drugih biokemijskih obilježja pacijenata i prisutnost drugih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika.

**Nacrt studije:** Kohortna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** U studiju su uključeni bolesnici hospitalizirani zbog akutnog infarkta miokarda s vrijednostima LDL-K 4,5 mmol/L ili višima na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek u razdoblju od 1. 1. 2020. godine do 1. 1. 2021. godine. Kriterije je zadovoljilo 15 ispitanika.

**Rezultati:** Bolesnici su imali značajno više vrijednosti LDL-K kod infarkta u odnosu na kontrolu kada su vrijednosti bile bliže ciljnoj vrijednosti 1,4 mmol/L. Kod muških bolesnika vidi se značajno smanjenje vrijednosti LDL-K na kontroli. Vrijednosti LDL-K i DLS nisu pokazale linearnu ovisnost o dobi. Jednak broj pacijenata liječen je monoterapijom statinima i dvojnomo terapijom (statin + ezetimib). Na danjim kontrolama dva su pacijenta liječena trojnom terapijom (statin, ezetimib i PCSK9i). Postoji značajno sniženje vrijednosti LDL-K kod pacijenata koji su liječeni atorvastatinom te kod pacijenata na trojnoj terapiji. Bolesnicima je računano DLS te 10/15 bolesnika ima moguću obiteljsku hiperkolesterolemiju, kod 3/15 bolesnika tiječ je o vjerojnoj hiperkolesterolemiji, a u grupu definitivne bolesti ne pripada nijedan ispitanik.

**Zaključak:** *Dutch Lipid Score* služi za procjenu rizika obiteljske hiperkolesterolemije te omogućava odabir pacijenata kandidata za trojnu terapiju koja uključuje PCSK9 inhibitore. Dodavanje PCSK9i u terapiju rezultiralo je sniženjem LDL-K što omogućuje postizanje ciljnih vrijednosti LDL-K kod pacijenata koji su preboljeli akutni infarkt miokarda.

**Ključne riječi:** akutni infarkt miokarda; *Dutch Lipid Score*; obiteljska hiperkolesterolemija.

## 8. SUMMARY

Title: Incidence of familial hypercholesterolemia in patients with a history of acute myocardial infarction

### Objectives:

- Examine for differences in lipidogram values one year after the incident.
- Examine the presence of familial hypercholesterolemia by calculating the Dutch Lipid Score with long-term monitoring of LDL cholesterol levels in individuals with acute myocardial infarction with concomitantly high LDL-K levels.
- Examine the frequency of other biochemical characteristics of patients (renal failure, anemia) and the presence of other cardiovascular risk factors.

**Study Design:** Cohort study from historical data.

**Patients and Methods:** The study included patients hospitalized for acute myocardial infarction with LDL cholesterol values of 4.5 mmol / L or higher at the Department of Cardiovascular Diseases of the Clinical Hospital Center Osijek in the period from January 1, 2020 to January 1, 2021. The criteria were met by 15 adult respondents.

**Results:** Patients had significantly higher values of LDL-K during infarction compared to controls when the values were closer to the target value of 1.4 mmol/L. In male patients, a significant decrease in LDL-K values can be seen in the control. Values of LDL-K and DLS did not show a linear dependence on age. An equal number of patients were treated with statin monotherapy and dual therapy (statin + ezetimibe). At daily controls, 2 patients were treated with triple therapy (statin, ezetimibe and PCSK9i). There is a significant reduction in LDL-K values in patients who were treated with atorvastatin and in patients on triple therapy. The patients are considered to have DLS, 10/15 patients have possible familial hypercholesterolemia, 3/15 patients have probable hypercholesterolemia, and not a single patient belongs to the definitive disease group.

**Conclusion:** The Dutch Lipid Score is a useful tool in risk assessment for familial hypercholesterolemia and allows the selection of patients who are candidates for triple therapy involving PCSK9 inhibitors. The addition of PCSK9 inhibitors to the therapy resulted in a lowering of LDL cholesterol which allows the achievement of LDL cholesterol target values in patients who have experienced acute myocardial infarction.

**Keywords:** Acute myocardial infarction; Dutch Lipid Score; familial hypercholesterolemia

**9. LITERATURA**

1. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV, Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with DM of type 2. 2022;75(4 pt 1):759-764. doi: 10.36740/WLek202204102. PMID: 35633343.
2. Capak K., Benjak T., Cerovečki I., Draušnik Ž., Fuštin D., Ivičević Uhernik i sur. Rezultati projekta EUROSTAT "Morbidity Statistics" Podaci za Hrvatsku, Zagreb 2022, HZJZ.
3. Anderson, J.L.; Morrow, D.A. Acute Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 2017, 376, 2053–2064.
4. Jennings, R.B.; Murry, C.E.; Steenbergen, C., Jr.; Reimer, K.A. Development of cell injury in sustained acute ischemia. Circulation 1990, 82, II2-12.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018; 72 (18): p.2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
6. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Lameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education ; 2015.
7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier Saunders ; 2014.
8. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's. Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2). McGraw-Hill Education / Medical ; 2018.
9. Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M. Rosen's Emergency Medicine. Elsevier Health Sciences ; 2018.
10. E. A. Amsterdam, N. K. Wenger, R. G. Brindis, D. E. Casey Jr., T. G. Ganiats, D. R. Holmes Jr., A. S. Jaffe, H. Jneid, R. F. Kelly, M. C. Kontos, G. N. Levine, P. R. Liebson, D. Mukherjee, E. D. Peterson, M. S. Sabatine, R. W. Smalling, S. J. Zieman. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation. 2014.

11. Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 . doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017 .
12. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012; 33 (18): p.2252-2257. doi: 10.1093/eurheartj/ehs154.
13. Mihić, Mirat, Včev, *Interna medicina 2. izdanje*, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J Strossmayera, knjižara Ljevak, 2021.
14. Babić Z. ,Margetić E. ,Miličić D., *Postupnik dijagnostike i liječenja akutnog infarkta miokarda*, 2020.
15. Efremov Y, Ermolaeva A, Vladimirov G, Gordleeva S, Svistunov A, Zaikin A, Timashev P. A mathematical model of in vitro hepatocellular cholesterol and lipoprotein metabolism for hyperlipidemia therapy. *PLoS One*. 2022 Jun 3;17(6):e0264903. doi: 10.1371/journal.pone.0264903. PMID: 35657919.
16. Thajer A, Baumgartner M, Jorda A, Hallwirth U, Lischka J, Greber-Platzer S. A Selective Screening Strategy Performed in Pre-School Children and Siblings to Detect Familial Hypercholesterolemia. *Children (Basel)*. 2022 Apr 21;9(5):590. doi: 10.3390/children9050590. PMID: 35626767; PMCID: PMC9140124.
17. Altschmiedova T, Todorovova V, Vrablik M, Ceska R. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part II. Clinical Characteristics. *Front Genet*. 2022 Mar 14;13:849267. doi: 10.3389/fgene.2022.849267. PMID: 35368707; PMCID: PMC8964355.
18. Mundal LJ, Iglund J, Svendsen K, Holven KB, Leren TP, Retterstøl K. Association of Familial Hypercholesterolemia and Statin Use With Risk of Dementia in Norway. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e227715. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7715. PMID: 35438756; PMCID: PMC9020214.
19. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057. PMID: 32439005.
20. Državni zavod za statistiku, *Obrada podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo*.
21. *Konačne smjernice za liječenje obiteljske hiperkolesterolemije, letak – Hrvatska*, 2017.
22. Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. 2014 Jan 2 [updated 2016 Dec 8]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 24404629.

23. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, Novoa FJ, Sáenz-Aranzúbia P, Mosquera D, Soler C, Fuentes FJ, Brito-Casillas Y, Real JT, Blanco-Vaca F, Ascaso JF, Pocovi M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016 Dec;9(6):504-510. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001545. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27784735.
24. Dutch lipid score network, dostupno na: <https://www.athero.org.au/fh/wp-content/uploads/Dutch-Lipid-Clinic-Network-Score2.pdf>, pogledano 4.06.2022.
25. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm*. 2013 Mar;19(2):139-49. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.2.139. PMID: 23461430.
26. Nove smjernice HZZO-a za PCSK9i, 1. Lipanj 2021.godine.
27. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini.6. izdanje, udžbenik, Zagreb:Medicinska naklada; 2019.
28. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1988.
29. Casula M, Olmastroni E, Pirillo A, Catapano AL; Members of the Lipigen steering committee; principal investigators: Coordinator center; Participant Centers; Participant Laboratories; collaborators; study central laboratory and analysis group. 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. PMID: 30270079.



30. Kim JH, Cha JJ, Lim S, An J, Kim MN, Hong SJ, Joo HJ, Park JH, Yu CW, Lim DS, Byeon K, Kim SW, Shin ES, Cha KS, Chae JK, Ahn Y, Jeong MH, Ahn TH. Target Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Secondary Prevention for Patients with Acute Myocardial Infarction: A Korean Nationwide Cohort Study. *J Clin Med*. 2022 May 8;11(9):2650. doi: 10.3390/jcm11092650. PMID: 35566775; PMCID: PMC9104536.
31. Vikulova DN, Trinder M, Mancini GBJ, Pimstone SN, Brunham LR. Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein(a) in Patients with Premature Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol*. 2021 Nov;37(11):1733-1742. doi: 10.1016/j.cjca.2021.08.012. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34455025.
32. Peng K, Cai W, Liu X, Liu Y, Shi Y, Gong J, Lei L, Peng J, Xie Y, Zhao H, Si L, Ouyang M. Trends of Hypercholesterolemia Change in Shenzhen, China During 1997-2018. *Front Public Health*. 2022 May 2; 10:887065. doi: 10.3389/fpubh.2022.887065. PMID: 35586010; PMCID: PMC9108164.

## 10. ŽIVOTOPIS

Matea Lozert

Datum i mjesto rođenja: 03. 03. 1997.,  
Slavonski Brod

Medicinski fakultet Osijek

Adresa: Naselje Čaplja IV/24, 35000  
Slavonski Brod

J Huttlera 4, 31 000 Osijek

Mobitel: 0911735335

[mlozert@mefos.hr](mailto:mlozert@mefos.hr)

e-mail: [matea3048@gmail.com](mailto:matea3048@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2003. – 2011. – Osnovna škola “Blaž Tadijanović”, Slavonski Brod

2011. – 2015. – Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

2016. – 2022. – Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

### AKTIVNOSTI:

- Volontiranje na bolnici za medvjediće (2016. – 2017.)
- Demonstrator na Katedri za farmakologiju (2020.)
- Aktivno sudjelovanje na radionici mentalnog zdravlja (2020.)
- Aktivno sudjelovanje na OSCON 2021. (19. i 20. Ožujka 2021.)

Matea Lozert, Ana Matijević, Ozana Katarina Tot, Sonja Škiljić – Premature baby suspected of CHARGE syndrome a case report