

Prevalencija obiteljske hiperkolesterolemije u bolesnika s preuranjenom bolesti koronarnih arterija

Bek, 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:152:500807>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



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 Bek

PREVALENCIJA OBITELJSKE
HIPERKOLESTEROLEMIJE U
BOLESNIKA SA PREURANJENOM
BOLESTI KORONARNIH ARTERIJA

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Matea Bek

PREVALENCIJA OBITELJSKE
HIPERKOLESTEROLEMIJE U
BOLESNIKA SA PREURANJENOM
BOLESTI KORONARNIH ARTERIJA

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u Klinici za unutarnje bolesti KBC Osijek, Zavod za bolesti srca i krvnih žila

Mentor rada : Doc.dr.sc. Silvija Canecki-Varžić, dr.med

Rad ima : 40 listova, 12 tablica i 1 sliku

PREDGOVOR

Ovaj rad posvećujem na uspomenu i čast mom pokojnom ocu Franji Bek.

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Silviji Canecki Varžić, dr.med., gospođi Mirjani Jurič, te mom izvanbračnom suprugu Mariu Matkoviću na pomoći i uloženom vremenu i trudu pri izradi ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA, ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE.....	1
1.2. GENETIKA I PATOFIZIOLOGIJA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE	2
1.3. KLINIČKA SLIKA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE I KARDIOVASKULARNI RIZIK KOD OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE	4
1.4. DIJAGNOZA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE.....	6
1.5. LIJEČENJE OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE	8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	12
3. ISPITANICI I METODE	13
3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA	13
3.2. ISPITANICI.....	13
3.3. METODE.....	13
3.4. STATISTIČKE METODE	17
4. REZULTATI	18
5. RASPRAVA	30
6. ZAKLJUČCI	34
7. SAŽETAK.....	35
8. ABSTRACT	36
9. LITERATURA	37
10. ŽIVOTOPIS.....	40

POPIS KRATICA :

AIM : akutni infarkt miokarda

ApoA : apolipoprotein A

ApoB : apolipoprotein B

ApoE : apolipoprotein E

ASCVD : aterosklerotska kardiovaskularna bolest (prema eng. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*)

AST : aspartat amino transferaza

ALT : alanin amino transferaza

CAD : koronarna arterijska bolest (prema engl. *Coronary artery disease*)

CHD : koronarna bolest srca (prema engl. *Coronary heart disease*)

CVI : cerebrovaskularni incident

DLCNS : Modificirani Nizozemski rezultat mreže klinika (prema eng. *Dutch Lipid Clinic Network Score*)

FDA: Agencija za hranu i lijekove (prema engl. *Food and Drug Administration*)

FH: obiteljska hiperkolesterolemija (prema engl. *Familial hypercholesterolaemia*)

HDL : lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *High-density lipoprotein*)

HDL-C : HDL kolesterol (prema engl. *High-density lipoprotein cholesterol*)

HeFH: heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (prema engl. *Heterozygous familial hypercholesterolemia*)

HMG-CoA reduktaza : 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA reduktaza (prema engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*)

HoFH: homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (prema engl. *Homozygous familial hypercholesterolemia*)

IDL : lipoprotein srednje gustoće (prema engl. *Intermediate-density lipoprotein*)

IM : infarkt miokarda

ITM : indeks tjelesne mase

KBS : koronarna bolest srca

KV : kardiovaskularni

KVB : kardiovaskularna bolest

LDL: lipoprotein niske gustoće (prema engl. *low-density lipoprotein*)

LDL-C : LDL-kolesterol (prema engl. *low-density lipoprotein cholesterol*)

LDLR : LDL receptor (prema engl. *low density lipoprotein receptor*)

LDLRAP1 : LDL receptor adaptorski protein 1 (prema engl. *Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1*)

LOX1 : oksidirani LDL receptor-1 nalik lektinu (prema engl. *lectin-like oxidized LDL receptor-1*)

Lp(a) : lipoprotein A

MEDPED :Program postavljanja rane dijagnoze za sprječavanje ranih smrti (prema engl. *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths*)

MI : infarkt miokarda (prema engl. *myocardial infarction*)

NPC1L1: Niemann-Pick C1-slični protein 1 (prema engl. *Niemann-Pick C1-Like 1 protein*)

OLR1 : oksidirani LDL receptor 1(prema engl. *Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1*)

PAD :periferna arterijska bolest (prema engl. *Peripheral arterial disease*)

PCSK9 : proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (prema engl. *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

SNV : nakupljanje varijacija jednog nukleotida (prema engl. *single nucleotide variant*)

STAP1 : Član obitelji adaptera za prijenos signala 1 (prema engl. *Signal Transducing Adaptor Family Member 1*)

TG : trigliceridi

VLDL : lipoprotein vrlo niske gustoće (prema engl. *Very-low-density lipoprotein*)

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA, ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH, prema engl. *Familial hypercholesterolaemia*) je najčešći monogeni autosomno dominantni genetski metabolički poremećaj. Uzrokovana je skupinom genetskih poremećaja koji rezultiraju abnormalno visokim razinama LDL kolesterola (LDL-C, prema engl. *low-density lipoprotein cholesterol*) što uzrokuje taloženje aterosklerotskog plaka u arterijama i izrazito povećani rizik od koronarne bolesti srca (KBS) u mladoj dobi (1). Otkriće puta LDL receptora (LDLR, prema engl. *low density lipoprotein receptor*) od strane Browna i Goldsteina bilo je temeljno u utvrđivanju genetske osnove FH (2). Temeljni uzrok FH je genetski defekt ili LDLR ili proteina koji reguliraju njegov metabolizam, što rezultira abnormalno niskim unosom lipoproteina niske gustoće (LDL, prema engl. *low-density lipoprotein*) u jetri. Posljedično, to dovodi do nakupljanja kolesterola u cirkulaciji, što objašnjava povezani visoki rizik od kardiovaskularne bolesti (KVB) (3). Razlikuje se homozigotni oblik s incidencijom 1:1000 000 te heterozigotni oblik s incidencijom 1:250, što ga svrstava među najčešće nasljedne genetske metaboličke poremećaje (4). FH uzrokuje doživotnu izloženost visokim razinama LDL-C. Nije rijetka, ali se nedovoljno dijagnosticira. FH je ozbiljno i izlječivo stanje sa značajno povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti (KVB). Njegov početak je u ranom djetinjstvu s posljedičnom preranom smrću ako se ne liječi na odgovarajući način (5). FH karakterizira klinički trijas primarne hiper-LDL kolesterolemije, ksantoma tetiva i preuranjene aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD, prema engl. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) Prva dokumentacija o FH datira još iz 1873., tijekom koje je opisana kao ksantomatozna bolest. Do 1930-ih FH se počeo smatrati nasljednom bolešću (6). Zanimljivost: ova se bolest možda prenosila stoljećima. Pažljivo promatranje poznate slike Mona Lise pokazuje mogućnost da je Mona Lisa već u mladosti patila od FH. Zapravo, Leonardo Da Vinci također vjerno prikazuje tipične masne naslage na rukama i u blizini očiju (danas poznate kao ksantomi i ksantelazma) koje sa sigurnošću ukazuju na prisutnost patologije. Ako je to istina, pokazuje se da je FH bolest koja se očuvala stoljećima (slučaj dokumentiran već 1500. god.) (7). Učestalost heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (HeFH, prema engl. *Heterozygous familial hypercholesterolemia*) tradicionalno se procjenjuje na 1:500 do 1:250,

a homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (HoFH, prema engl. *Homozygous familial hypercholesterolemia*) na 1: 1000 000. . Više heterozigotne frekvencije u rasponu od 1:400 do gotovo 1:67 zabilježene su kod francuskih Kanađana, Afrikanaca u Južnoj Africi, Indijanaca, Finaca i kršćanskih Libanonaca . Većina procjena prevalencije navedenih u literaturi temelji se na kliničkim, a ne genetskim kriterijima (2). Nedostaju sustavni podaci koji procjenjuju prevalenciju FH u većini zemalja/teritorija. Nizozemska ima najopsežniji nacionalni i sustavni program za probir, dijagnostiku i liječenje FH u svijetu. . Procjenjuje se da u svijetu ima preko 13 milijuna osoba s FH. Većina bolesnika sa FH je ili neliječena ili nedovoljno liječena (2). Novije studije pokazale su stope prevalencije od 1:137 u neodabranom uzorku danske populacije i 1:192 u uzorku Katalonske baze podataka. Slično tome, studija SEARCH izvijestila je o stopi prevalencije HeFH od 1:310 u američkoj populaciji, dok je studija NHANES iz 2016. god. iz SAD-a izvijestila o stopi 1:250. Različite stope prevalencije u različitim etničkim populacijam djelomično se pripisuju nedostatku ujednačenosti kriterija a dijagnozu FH, genotipskim/fenotipskim varijacijama FH, kao i različitoj svijesti o FH i obrazovanju u cijelom svijetu (3). Uzimajući u obzir da je < 1% populacije FH otkriveno u većini zemalja diljem svijeta i da KVB predstavljaju prvi uzrok smrti na globalnoj razini, noviji podatci naglašavaju mogućnost da je stvarna neotkrivena prevalencija FH čak i viša (3).

Prema procijenjenoj prevalenciji, od 1:500 do 1:250 stanovnika, u Republici Hrvatskoj od FH boluje između 9.000 i 16.000 osoba. Nažalost, bolest se dijagnosticira u svega 1% oboljelih (8).

1.2. GENETIKA I PATOFIZIOLOGIJA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE

FH je autosomno dominantan poremećaj s učinkom doziranja gena. Pacijenti koji su homozigoti (ili složeni heterozigoti) imaju mnogo više razine LDL-C i raniji početak bolesti koronarnih arterija nego heterozigoti. Patofiziologija FH je posljedica smanjene funkcije LDLR (5). Temeljni uzrok FH je genetski defekt LDLR ili proteina koji reguliraju njegov metabolizam, što rezultira abnormalno niskim unosom LDL-a u jetri. Posljedično, to dovodi do nakupljanja kolesterola u cirkulaciji, što objašnjava povezani visoki rizik od KVB (3). Razlika između majčinskog i očevog tipa nasljeđivanja nemaju utjecaja na FH fenotip (3).

Patogene varijante LDLR čine više od 90% slučajeva FH. U preostalim slučajevima, druga po prevalenciji genska mutacija uključuje apolipoprotein B (ApoB) (2-5% slučajeva), apolipoprotein koji se nalazi na svakoj LDL čestici i odgovoran je za specifično vezanje liganda na receptor i naknadno uklanjanje LDL-a iz cirkulacije. U tim slučajevima, mutirani ApoB (specifičan za LDL, IDL i VLDL), oštećuje vezanje čestica koje sadrže ApoB na LDLR u jetri, što dovodi do njihove akumulacije u sistemske cirkulaciji, što dalje pokreće aterogenezu. Proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9, prema engl. *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) predstavlja treći gen uključen u metabolizam LDL-a u FH, posredujući u razgradnji LDLR u lizosomima. Stoga, patogene varijante PCSK9 s povećanjem ili gubitkom funkcije izravno utječu na dostupnost LDL-a u krvotoku. Patogene varijante s povećanjem funkcije, koje rezultiraju povećanom razgradnjom LDLR, čine < 1% slučajeva FH. Konačno, rijetki autosomno recesivni tip FH povezan je s patogenim varijantama gubitka funkcije LDL receptor adaptorskog proteina 1 (LDLRAP1, prema engl. *Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1*). Ovaj protein je uključen u internalizaciju/endocitozu LDLR-a ovisno o klatrinu, stoga te patogene varijante također smanjuju uklanjanje LDL-a iz cirkulacije (3).

Smanjena funkcija LDL receptora zbog genetske greške, obično je jedne od sljedećih klasa:

1. LDL receptor se ne sintetizira
2. LDL receptor nije pravilno transportiran od endoplazmatskog retikuluma do Golgijevog aparata za ekspresiju na površini stanice
3. LDL receptor ne veže ispravno LDL na površini stanice
4. LDL receptor se ne skuplja pravilno u jamama obloženim klatrinom za endocitozu receptora
5. LDL receptor se ne reciklira natrag na površinu stanice

Stoga je endocitoza posredovana LDLR smanjena što dovodi do izrazito povišenih razina LDL-a i preuranjeni razvoj aterosklerotskog plaka (5).

HeFH (jedan zaraženi alel) je uobičajeni oblik prezentacije s prevalencijom od 1:250; veća u izoliranim regijama. Koncentracije LDL-C u ljudi s HeFH često su dvostruko veće od one u općoj populaciji. HoFH je rijetka, sa prevalencijom od 1:1000 000 ali je ozbiljnija, s koncentracijama LDL-C većim 12,9 mmol/L od rođenja. Iako oboljele osobe imaju veći KV rizik od opće populacije subjekti s istom mutacijom pokazuju ogromnu varijabilnost

fenotipa. Te bi se razlike mogle objasniti drugim čimbenicima kao što su vrsta mutacije, dob, spol ili postojanje drugih popratnih bolesti (1). Nedavni napredak u ljudskoj genetici otkrio je nekoliko tipova FH, uključujući konvencionalni monogeni FH, poligeni FH uzrokovan uobičajenim nakupljanjem varijacija jednog nukleotida (SNV, prema engl. *single nucleotide variant*) povezanim s povišenim LDL-C i oligogeni FH s višestrukim štetnim genetskim varijacijama koje dovode do znatno povišenog LDL-C (6). Istraživanja su otkrila su da su osim LDLR-a, druge molekule poput članova superporodice receptora čistača (SR-A1, SR-B1, SR-D1, SRE1, SR-F1, SR-H1&2) i oksidirani LDL receptor 1 nalik lektinu (LOX1, prema engl. *lectin-like oxidized LDL receptor-1*) uključene u aterosklerozu putem aktivacije različitih unutarstaničnih puteva. Sada je poznato da istodobna prisutnost patogenih varijanti u genu za oksidirani LDL receptor 1 (OLR1, prema engl. *Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1*) u bolesnika s HeFH ukazuje na veći rizik od koronarne arterijske bolesti (CAD, prema engl. *Coronary artery disease*). Genetska raznolikost FH rezultira značajnom fenotipskom varijabilnošću. Nadalje, novije studije izvješćuju o patogenim varijantama u genima apolipoprotein E (ApoE) i članu obitelji adaptera za prijenos signala 1 (STAP 1, prema engl. *Signal Transducing Adaptor Family Member 1*) kao iznimno rijetkim uzrocima autosomno dominantnog FH (3).

1.3 KLINIČKA SLIKA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE I KARDIOVASKULARNI RIZIK KOD OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE

Sama po sebi hiperlipidemija je asimptomatska bolest, ali uzrokuje simptomatsku angiopatiju, posebno koronarnih i perifernih arterija (9). Odlaganje kolesterola iz LDL-a u tkivne makrofage podloga je za fenotipsku ekspresiju bolesti (4). Kod nekih se bolesnika mogu naći karakteristični znakovi hiperlipidemije: ksantomi, ksantelazme i prsten rožnice (*arcus corneae*). Ksantomi su posljedica nakupljanja lipida u potkožnom tkivu, a očituju se kao žućkasto-smečkasti plakovi koji se izdižu iznad razine kože. Razlikujemo tuberozne ksantome, koji se obično nalaze na mjestima izloženim traumama (tetive lakta, koljena, zglobova, šaka, Ahilove tetive), a očituju se kao različito veliki plakovi žute boje, te eruptivne ksantome koji nastaju naglo, tamno žute su do narančaste boje okružene eritemom uslijed lokalne upalne reakcije, a distribuiraju se po trupu i ekstenzornim stranama udova (4). Rijetko

ksantomi mogu uzrokovati tendinitis. Zabilježena je i ruptura Ahilove tetive (2). Ksantomi se smatraju specifičnim i dijagnostičkim za FH. Ksantelazme su jasno ograničene, uzdignute bjeličaste ili žućkaste ploče koje se pojavljuju u periorbitalnoj regiji (najčešće na vjeđama), a nastaju uslijed odlaganja lipida. Prsten rožnice (arcus corneae) nastaje kao posljedica odlaganja lipida u rožnicu, stvarajući karakteristični bjeličasti prsten uz rub šarenice (4). Ovi nalazi dalje odražavaju stupanj temeljnog aterosklerotskog oštećenja u cijeloj vaskulaturi, pa bi stoga njihova prisutnost pri kliničkom pregledu trebala upozoriti kliničare i potaknuti ranu dijagnozu i liječenje FH (3). Bolesnici s HoFH uz ove promjene znaju imati i planarne ili kutane ksantome. Bolesnici sa FH u pravilu nisu pretili, već štoviše, češće su mršavi te najčešće nemaju ostale čimbenike rizika poput arterijske hipertenzije ili dijabetesa (4). Međutim, fizički nalazi nisu prisutni kod svih bolesnika s FH (5). Simptomi bolesti očituju se već u djetinjstvu (homozigoti) ili kasnije (heterozigoti) jakim aterosklerotskim promjenama na arterijama. One su najizraženije na aorti i koronarnim arterijama, što se očituje KBS-a (anginom pectoris i/ili infarktom miokarda (IM)). Oko 50 % heterozigota za ovu bolest umiru prije pedesete godine života od akutnog infarkta miokarda (AIM), ili ga prebole, dok žene umiru, odnosno prebole AIM prosječno 10 godina kasnije. Homozigoti imaju izražene aterosklerotske promjene već u dobi od 10 godina i umiru od AIM gotovo redovito prije 20-te godine života, nekad već i u ranom djetinjstvu (4). Oko 5% srčanih udara mlađih od 60 godina i čak 20% mlađih od 45 godina uzrokovano je FH-om. KBS je najčešći uzrok prerane smrti u ovih pacijenata (2). Nasljedne hiperlipidemije su visoko rasprostranjene među pacijentima s mladim IM. Osobito FH čini važan udio prerane ASCVD. Wiesbauer et al. izvijestili su da je otprilike 50% bolesnika s mladim IM prije 40-te godine imalo FH. Lipoprotein A (Lp(a)) je lipoprotein koji sadrži ApoB, koji je strukturno sličan LDL-u, ali s dodatnom domenom sličnom plazminogenu koja ometa fibrinolizu. Visoki Lp(a) utvrđeni je neovisni čimbenik rizika za ranu ASCVD i sklerozu aorte. Više od 90% razina Lp(a) genetski je određeno, a utjecaj visokih razina Lp(a) varira ovisno o rasi, s najvećom stopom kod azijata. Određene populacije zbog genetskih čimbenika i čimbenika okoline mogu imati povećani rizik od IM. Kod mladih aškenaska židovske populacije otkriveno je da litavska mutacija dovodi do FH zbog promjena LDL receptora, a time i prerane KBS. LDL je identificiran kao uzročni čimbenik za ASCVD. Čini se da je FH odgovorna za barem dio pacijenata s ASCVD-om (procjenjuje se na ~1 na 31 pojedinca), posebno onih s preuranjenim ASCVD-om (procjenjuje se na ~1 na 15 pojedinaca). Nijedan drugi pojedinačni poremećaj ne može biti odgovoran za takve razmjere ASCVD-a, koji je identificiran kao vodeći uzrok smrtnosti u cijelom svijetu. FH se smatra jednim od glavnih uzroka preuranjene ASCVD (6).

Također je važno spomenuti da noviji podatci pokazuju veliku fenotipsku heterogenost u pogledu razina LDL-a i ASCVD, što sugerira da je klirens LDL-a vjerojatno povezan sa specifičnim genotipom. Značajan udio KV događaja prije 45-te godine života pripisuje se FH. Doista, procijenjeni rizik od preuranjene KVB u pacijenata sa FH je 20 puta veći u usporedbi s onim u općoj populaciji, a životni KV događaji su 3,9 puta vjerojatniji nego kod pacijenata sa sličnim čimbenicima rizika bez FH. Treba također naglasiti da se takvi KV događaji javljaju čak i ranije, najčešće u muških pacijenata. Općenito, FH je posebno povezan s IM, anginom pectoris, kao i s perifernom arterijskom bolešću (PAD prema engl. *Peripheral arterial disease*) i prema tome, s povećanom smrtnošću i godinama života prilagođenim invalidnosti (3).

1.4. DIJAGNOZA OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE

Unatoč relativno visokoj prevalenciji i dobro utvrđenom utjecaju na KVB, FH se često nedovoljno dijagnosticira u kliničkoj praksi (3). FH je i dalje uvelike nedovoljno dijagnosticiran unatoč činjenici da postoji nekoliko dijagnostičkih kriterija/sustava koji se mogu pouzdano primijeniti u svakodnevnoj kliničkoj praksi nakon što se primijeti alarmantna obiteljska/osobna anamneza ili sumnjivi klinički znakovi. Takvi sustavi moraju se primijeniti odmah kako bi doveli do rane dijagnoze i liječenja pacijenata sa FH, sprječavajući progresiju bolesti i ASCVD-a. Stoga je potrebna veća svijest među kliničarima, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kako bi se ovaj problem uhvatio u koštac u rutinskoj praksi (3). Postoje brojne prepreke u dijagnozi i liječenju FH. Mnogi pojedinci i članovi obitelji s FH koji imaju CAD imaju i druge uobičajene faktore rizika za CAD; stoga se ne sumnja na genetsku hiperkolesterolemiju i u konačnici se ne dijagnosticira. Liječnici primarne zdravstvene zaštite liječe većinu pacijenata s hiperkolesterolemijom, a često postoji nedostatak svijesti o FH među liječnicima i općom javnošću te se samo vrlo teški slučajevi upućuju specijalistima (5). Dijagnoza se postavlja na temelju laboratorijskih nalaza (povišen LDL-C > 4 mmol/L uz uredne trigliceride i uredan ili smanjen HDL-C), te pozitivnu obiteljsku anamnezu (hiperkolesterolemija i/ili rani kardiovaskularni incident prije 55-te godine kod muškaraca, odnosno prije 60 godina kod žena). U kliničkoj praksi nalazimo ksantome i ksantelazme. Dostupna je i genetska analiza (DNA analiza prisutnosti funkcionalne mutacije za LDLR, ApoB i PCSK9 (4). Trenutačno, s obzirom na visoke troškove povezane s testiranjem,

ograničen je pristup genetskom testiranju. To se ne bi trebalo smatrati preprekom za odgovarajuću skrb budući da prvenstveno fenotip (stupanj hiperlipidemije i godine izloženosti visokom kolesterolu) određuje vaskularni rizik. Pacijenti se liječe prema njihovim razinama LDL-C, a ne prema njihovom genotipu. Važno je zapamtiti da negativan genetski test ne isključuje FH (10). Laboratorijsko mjerenje lipida u krvi (lipidogram) osnovna je dijagnostička metoda za otkrivanje hiperlipidemije. Budući da je hiperlipidemija asimptomatska bolest, preporuča se provođenje probira na hiperlipidemiju, što se obično vrši tijekom sistematskih pregleda (4). Probirom moraju biti obuhvaćene sve osobe s povećanim rizikom od razvoja i postojanja hiperlipidemije te odrasle osobe bez obzira na prisutnost rizičnih čimbenika (≥ 40 godina za muškarce i ≥ 50 godina za žene). Trenutno su u svijetu predložene dvije glavne metode za probir FH. Prvi pristup uključuje kaskadni probir gdje se dijagnoza FH u novim slučajevima obično kod mlađih rođaka, pokreće dijagnozom indeksnih slučajeva. Drugi pristup uključuje univerzalni probir gdje se mjerenja LDL-C provode univerzalno u određenoj dobi, nakon čega se naknadno provode detaljne procjene, uključujući genetske analize, kako bi se potvrdile njihove dijagnoze. Međutim, dijagnosticiranje FH u djece i adolescenata često je prilično teško s obzirom na to da su fizički ksantomi i obiteljska anamneza obično nejasni i/ili ih je teško pronaći među takvim mladim pacijentima (6). Klasični lipidogram uključuje mjerenje ukupnih triglicerida, ukupnog kolesterola, te LDL-C i HDL-C.

Preporučene vrijednosti ovih parametara su:

1. Ukupni trigliceridi < 1.7 mmol/L
2. Ukupni kolesterol < 5 mmol/L
3. LDL kolesterol < 3 mmol/L
4. HDL kolesterol > 1 mmol/L (M); > 1.2 mmol/L (Ž)

Prošireni lipidogram uključuje dodatna mjerenja kao što su određivanje ne-HDL-kolesterola te ApoA i ApoB. Ne-HDL kolesterol služi kao procjena ukupne količine aterogenih lipoproteina u plazmi (LDL, VLDL, IDL). Budući da je ApoB glavni apoprotein aterogenih lipoproteinskih čestica, njegova vrijednost dobro korelira s njihovom koncentracijom u plazmi te su studije pokazale da je određivanje ApoB jednako određivaju LDL-a i ne-HDL-a u predviđanju kardiovaskularnog rizika (12).

Postoje tri dobro definirana klinička dijagnostička alata koja se koriste za dijagnosticiranje FH:

1. Dijagnostički kriteriji Programa postavljanja rane dijagnoze za sprječavanje ranih smrti (MEDPED, prema engl. *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths*), koristi mjerenja ukupnog kolesterola, LDL-C i obiteljsku povijest.
2. Dijagnostički kriteriji nizozemske mreže klinika za lipide – DLCSN (prema engl. *Dutch Lipid Clinic Network Score*). To je sustav bodova koji koristi razine LDL-C, rezultate fizičkog pregleda i obiteljsku i osobnu povijest bolesti koronarnih arterija te prisutnost genetskih mutacija.
3. Dijagnostički kriteriji registra Simona Broome, koji koristi razine LDL-C, obiteljsku anamnezu, prisutnost ksantoma tetiva te prisutnost genetskih mutacija (5).

U ovom radu koristit će se DLCNS za dijagnozu FH.

Treba ozbiljno posumnjati na FH u djece i mladih odraslih osoba s LDL -C ≥ 4.13 mmol/L ili razinama ne-HDL kolesterola ≥ 4.91 mmol/L. U starijih odraslih osoba treba ozbiljno posumnjati na FH ako su razine LDL-C natašte ≥ 4.91 mmol/L ili ne-HDL kolesterola ≥ 5.68 mmol/L. Genetsko testiranje uskoro će biti šire dostupno i u Republici Hrvatskoj. Za sada je moguće, zahvaljujući suradnji Zavoda za bolesti metabolizma, Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb, glavnog mjesta za dijagnosticiranje i liječenje ove bolesti u nas i Centra za kardiovaskularnu genetiku Sveučilišta u Londonu (13).

1.5. LIJEČENJE OBITELJSKE HIPERKOLESTEROLEMIJE

Doživotni rizik od koronarne bolesti srca (CHD, prema engl. *Coronary heart disease*) i preranog početka CHD-a vrlo je visok u osoba s FH-om. Rano liječenje je korisno, a dugotrajna terapija lijekovima može znatno smanjiti ili eliminirati dodatni životni rizik od KBS-a zbog FH i može smanjiti stopu KV događaja u heterozigotnih pacijenata sa FH na razine slične onima u općoj populaciji (5). Modifikacija životnog stila i čimbenika rizika važan je dio liječenja. Općenito, pokazalo se da prehrana s niskim udjelom zasićenih masti

smanjuje razinu LDL-a za 8-10%. Ipak, razina LDL-C ne može se smanjiti za više od 10% samo nefarmakološkim mjerama liječenja (4). Homozigotni pacijenti zahtijevaju liječenje čim se dijagnoza postavi (5). Farmakološke mjere liječenja podrazumijevaju primjenu hipolipemika, lijekova koji svojim učinkom dovode do snižavanja vrijednosti lipida u krvi. U ovu skupinu lijekova ubrajamo statine, derivate nikotinske kiseline, fibrate, ionske izmjenjivače, inhibitore apsorpcije kolesterola (ezetimib), PCSK9 inhibitore (alirocumab i evolocumab) te riblje ulje (4). Terapeutski ciljevi za liječenje FH prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Terapeutski ciljevi za obiteljsku hiperkolesterolemiju (2016 ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija). Pribavljeno i prerađeno iz (5) uz dozvolu autora

Terapeutski ciljevi za FH	
Populacija pacijenata	LDL cilj
Djeca	<3,5 mmol/L (<135 mg/dL)
Odrasli bez utvrđene KVB	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)
Odrasle osobe s utvrđenom KVB	<1,8 mmol/L (<70 mg/dL)

Trenutno statini predstavljaju prvi korak u farmakološkom liječenju FH-a (3).

Statini su lijekovi koji inhibiraju 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA reduktazu (HMG-CoA reduktaza, prema engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*), limitirajući enzim u procesu endogene biosinteze kolesterola. Posljedično inhibiciji tog enzima, dolazi do pada količine kolesterola u stanicama zbog čega dolazi do kompenzatornog odgovora u vidu povećanja ekspresije LDLR-a na površini stanica, čime se povećava uklanjanje LDL-a i drugih lipoproteina koji sadržavaju ApoB na svojoj površini. Na taj se način dominantno snižava razina kolesterola u krvi, a u manjoj mjeri i triglicerida (TG), dok se razina HDL-C povećava, što ove lijekove svrstava među najučinkovitije hipolipemike. Osim toga, statini imaju i druge pogodne učinke u prevenciji i liječenju KVB: antiaterogeni učinak, protuupalni učinak te antiagregacijski učinak (4). Statini bi trebali biti početni lijekovi za sve odrasle osobe sa FH i u djece s HeFH, počevši od 8. do 10. godine. Agencija za hranu i lijekove (FDA, prema engl. *Food and Drug Administration*) odobrila je lovastatin, atorvastatin,

simvastatin te rosuvastatin za djecu stariju od 10 godina i pravastatin za djecu stariju od 8 godina (5). Preporučuje se dozu lijeka uzeti pred spavanje budući da je aktivnost HMG-CoA-reduktaze najizraženija tijekom noći (4). Djecu i adolescente koji se liječe statinima treba redovito kontrolirati uz pažljivo praćenje razina kreatinin kinaze, aspartat amino transferaze (AST) i alanin amino transferaze (ALT) (5). Najčešće nuspojave koje se opisuju kod bolesnika liječenih statinima su umjereno povišenje jetrenih transaminaza, mialgije i porast kreatin kinaze, konstipacija, insomnija te rijetko pojava rabdomiolize (4).

Inhibitori apsorpcije kolesterola.

Ezetimid selektivno blokira apsorpciju kolesterola iz hrane u crijevnim stanicama i istodobno povećava izlučivanje kolesterola u žuč, interferirajući s Niemann-Pick C1-sličnim 1 proteinom (NPC1L1, prema engl. *Niemann-Pick C1-Like 1 protein*). To dovodi do smanjenih intrahepatičnih koncentracija kolesterola i posljedičnog povećanja LDLR-a, stoga se razine LDL-a u cirkulaciji učinkovito smanjuju. Podaci iz kliničkih ispitivanja koja su ispitivala učinak ezetimiba na LDL pokazuju potencijal smanjenja od 15-20%, što je slično, bilo kao monoterapija ili kao dodatak statinima. Naime, čini se da kombinacija statina i ezetimiba izaziva značajno smanjenje KVB koje je veće nego kod monoterapije statinom, te se stoga preporučuje kao sredstvo izbora za dodavanje maksimalno podnošljivoj dozi statina kada nisu postignuti ciljni LDL, ili kao monoterapija pacijentima koji ne toleriraju statine. (3).

Inhibitori PCSK9 .

PCSK9 blokira recikliranje LDLR-a posredovanjem endocitoze posredovane klatrinom i zatim induciranjem lizosomske razgradnje LDLR-a. Patogene varijante gena PCSK9 sastoje se od patogenih varijanti ili povećanja funkcije (što dovodi do visokih razina LDL-a) ili gubitka funkcije (povezano sa 15-28% smanjenjem razine LDL-a i 47-88% smanjenjem rizika od KVB). Potonje je učinilo PCSK9 inhibitore obećavajućim terapijskim mjerama za FH. Do danas, PCSK9 inhibicija je ciljane upotrebom različitih tehnika, kao što je terapija antisens nukleotidima i monoklonska antitijela koja imaju za cilj neprekinutu ekspresiju LDLR i posljedično, značajno uklanjanje cirkulirajućeg LDL (do 70%). Alirocumab i evolocumab (primjenjuju se supkutano svaka 2 odnosno 4 tjedna) dva su do sada najtemeljitiije testirana inhibitora PCSK9 (3).

Ostali hipolipemici su: fibrati (fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat), derivati nikotinske kiseline i ionski izmjenjivači (kolestiramin, kolestipol i kolesevam) (4)

Preporuke za liječenje obiteljske hiperkolesterolemije :

1. Dati statin u najvišoj dozi ili najvećoj dozi koju bolesnik tolerira kako bi se postigle ciljne vrijednosti LDL kolesterola
2. Ako ciljne vrijednosti nisu postignute uz statin u najvišoj dozi, dodati ezetimib 10 mg
3. Kod bolesnika s vrlo visokim KV rizikom i bolesnika s HeFH koji ne postižu ciljne vrijednosti LDL-a unatoč najvećim dopuštenim dozama statina u kombinaciji s inhibitorima apsorpcije kolesterola, ezetimibom, preporuča se uvođenje PCSK9 inhibitora (4).

Ostale vrste liječenja obiteljske hiperkolesterolemije

LDL afereza je izvantjelesni tretman koji koristi različite metode za uklanjanje LDL-a iz cirkulacije (6).

Nove perspektive liječenja FH

FDA je odobrila dva nova tretmana za homozigotne FH osobe starije od 18 godina: lomitapid i mipomersen. Lomitapide također ima europsko odobrenje (6). Mipomersen je anti-sense oligonukleotid koji uzrokuje smanjenje LDL-a vezanjem na messenger RNA i inhibira sintezu ApoB. Za pacijente koji ne postižu ciljano smanjenje lipida gore navedenim modalitetima, druge potencijalne mogućnosti liječenja uključuju djelomičnu ilealnu premosnicu i transplantaciju jetre (6). Genetska terapija mogla bi ponuditi obećavajući pristup za liječenje FH u bliskoj budućnosti, budući da ciljanje na specifične genetske lokuse može dovesti do preciznih rezultata s minimalnim nuspojavama. Doista, uzimajući u obzir učinak uvođenja zdravog LDLR-a putem transplantacije jetre na klirens LDL-a, čini se vjerojatnim da prekomjerna ekspresija normalnih LDLR receptora genetskim tretmanom može postići slične rezultate (6).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Prikupiti relevantne povijesne podatke za bolesnike oba spola koji su zbog preuranjenje koronarne bolesti hospitalizirani u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek od 1.1.2021.-31.12.2021. god. (koncentracija ukupnog kolesterola, HDL i LDL-kolesterola, triglicerida, te ostale relevantne anamnestičke podatke – dob, spol, visina, težina, Indeks tjelesne mase (BMI, prema engl. *Body Mass Index*), koncentracija kreatinina, jetrenih transaminaza (AST i ALT), trombocita, pušenje, postojanje arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2, anamneza moždanog udara i periferne vaskularne bolesti, liječenje statinima (vrsta i doze lijekova).
2. Obraditi iste podatke, te uporabom adekvatnog sustava bodovanja – DLCN SCORE procijeniti učestalost obiteljske hiperkolesterolemije u našoj populaciji bolesnika s preuranjenom pojavnošću koronarne bolesti srca, obzirom da u Republici Hrvatskoj nema sličnih podataka.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 USTROJ ISTRAŽIVANJA

Provedeno istraživanje bilo je presječnog tipa s povijesnim podacima. Provedeno je u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek. Odabrani su pacijenti koji su bili hospitalizirani u istom Zavodu zbog preuranjenje koronarne bolesti (M<55, Ž<60) od 1.1.2021 do 31.12.2021. god. U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola. Ukupno je u istraživanje bilo uključeno 107 ispitanika. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samog uzorka osigurala se reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju.

3.2 ISPITANICI

U istraživanju su uključeni bolesnici oba spola koji su zbog preuranjene koronarne bolesti (akutni infarkt miokarda, Muškarci < 55 godina, Žene < 60 godina) hospitalizirani u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek na godišnjoj razini, od 1.1.2021. do 31.12.2021. god. s postojećim lipidnim profilom i ostalim relevantnim kliničkim podacima. Anonimnost je osigurana šifriranjem, pri čemu je svakom ispitaniku dodijeljena jedinstvena šifra, tj. redni broj. Ukupno je u istraživanje uključeno 107 ispitanika, od toga 87 muškaraca i 20 žena.

3.3 METODE

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Osijek. Identitet ispitanika bio je zaštićen. Iz bolničkog informacijskog sustava podataka Zavoda za bolesti srca i koronarnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, visina, težina, BMI, koncentracija kreatinina, jetrenih transaminaza (AST i ALT) i trombocita, lipidni profil, kardiovaskularni čimbenici rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa 2,

pušenje), postojanje kardiovaskularnih komplikacija (periferna vaskularna bolest, anamneza moždanih udara), popratna medikamentozna terapija s naglaskom na hipolipemijsku terapiju (vrsta i doze hipolipemika). Iz prikupljenih podataka izračunat je DLCN SCORE za svakog ispitanika te se na taj način procijenila prevalencija obiteljske hiperkolesterolemije. DLCNS je sustav bodova koji se koristi za izračunavanje i postavljanje vjerojatne ili definitivne dijagnoze FH (16). Kao literatura za izradu ovog rada koristit će se članci iz relevantnih znanstvenih časopisa, kongresna izvješća i sažetci, poglavlja udžbenika na temu metabolizma lipoproteina te važeće ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija i prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Ciljana pretraga po temi i autorima provedena je na bazama MEDLINE/PubMed, Science Direct, te mrežnim stranicama relevantnih hrvatskih i europskih institucija - Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode i Europske agencije za lijekove. DLCNS dijagnosticira obiteljsku hiperkolesterolemiju (FH) na temelju kliničke, genetske i obiteljske povijesti razine neliječenog LDL kolesterola, rezultate fizičkog pregleda i obiteljsku i osobnu povijest bolesti koronarnih arterija te prisutnost genetskih mutacija. Ovaj dijagnostički kriterij za FH izradila je Melissa Austin, dr. sc., profesorica je emeritus epidemiologije na Sveučilištu Washington (17). DLCNS se temelji na nekoliko ključnih čimbenika uključujući pacijentovu obiteljsku povijest preuranjene kardiovaskularne bolesti (KVB), njihovu osobnu KVB povijest, njihove neliječene razine LDL-C i fizičke stigme kao što su ksantomi tetiva ili arcus cornealis. DLCNS od 6–8 označava 'vjerojatno' FH, dok ukupni rezultat >8 označava 'definitivni' FH. DNK testiranje koje otkriva funkcionalnu mutaciju u LDLR, ApoB ili PCSK9 daje FH ocjenu osam. Negativan genetski test ne isključuje FH jer postoji više od 2000 mutacija LDLR-a. DLCNS se najčešće koristi za dijagnosticiranje HeFH (16).

Od obiteljske povijesti gledaju se i boduju :

Srodnik u prvom koljenu s poznatom preuranjenom koronarnom i/ili vaskularnom bolešću (muškarci u dobi <55 godina, žene u dobi <60 godina), srodnik u prvom koljenu s poznatim LDL-C-om iznad 95. percentila za dob i spol, srodnik prvog koljena s tendinoznim ksantomima i/ili arcus cornealisom i djeca u dobi <18 godina s LDL-C iznad 95. percentila za dob i spol (16)

Od osobne kliničke povijesti gledaju se i boduju :

Bolesnici s preuranjenom koronarnom bolešću (muškarci u dobi <55 godina, žene u dobi <60 godina) ili bolesnici s preuranjenom cerebralnom ili perifernom vaskularnom bolešću (muškarci u dobi <55 godina, žene u dobi <60 godina) (16).

Od kliničkih znakova gledaju se i boduju :

postojanje tendinous xanthomata ili arcus cornealis prije 45. godine života (16).

Od DNK analize gleda se i boduje postojanje funkcionalne mutacije u genima LDLR , ApoB ili PCSK9 (16).

Zadnji, možda i najvažniji kriterij kod DLCNS gledaju se i boduju koncentracije LDL-C :

Za koncentraciju LDL-C $\geq 8,5$ mmol/L dobiva se 8 bodova

Za koncentraciju LDL-C 6,5–8,4 mmol/L dobiva se 5 bodova

Za koncentraciju LDL-C 5,0–6,4 mmol/L dobiva se 3 boda

Za koncentraciju LDL-C 4,0–4,9 mmol/L dobiva se 1 bod

Stratifikacija i ukupni rezultat pokazuju se prema bodovima :

Definitivno FH >8 bodova

Vjerojatna FH 6–8 bodova

Moguća FH 3–5 boda

Malo vjerojatno FH < 3 boda

Ovi kriteriji za DLCNS su preglednije prikazani u Tablici 2 .

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji nizozemske mreže klinika za lipide (Dutch Lipid Clinic Network Score – DLCNS). Pribavljeno i prerađeno iz (16) uz dozvolu autora

DUTCH LIPID CLINIC NETWORK SCORE - DLCNS	Bodovi
OBITELJSKA POVIJEST	
Prijevremena KVB (muškarci < 55 godina, žene < 60 godina) u prvom stupnju srodnika	1
LDL >95. percentila u prvom stupnju srodnika	1
Ksantom tetive i/ili arcus cornealis u prvom stupnju srodnika	2
LDL >95. percentila u djece < 18 god	2
OSOBNA POVIJEST	
Prijevremena CAD u bolesnika (muškarci < 55 godina, žene < 60 godina)	2
Prijevremena cerebralna ili periferna vaskularna bolest (muškarci < 55 godina, žene < 60 godina)	1
KLINIČKI PREGLED	
Ksantomi tetive	6
Arcus cornealis < 45 god	4
LDL	
≥8,5 mmol/l (≥330 mg/dl)	8
6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5
5–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3
4–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1
Prisutnost funkcionalne LDLR mutacije (u LDLR, ApoB ili PCSK9 genu)	8
DIJAGNOZA PREMA UKUPNOM BODU	
Definitivno FH	>8
Vjerojatno FH	6–8
Moguće FH	3–5
Malo vjerojatno FH	< 3

3.4. STATISTIČKE METODE

Za kontinuirane numeričke varijable je napravljena elementarna statistika koja obuhvaća aritmetičku sredinu, medijan, kvartile te standardnu devijaciju i interkvartilni raspon. Kategorijalne varijable su prikazane tablicama frekvencija. Za obradu podataka korišten je statistički softver - Statistica, verzija 14.0.

4. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 166 ispitanika od kojih je njih 107 (64,5 %) imalo podatak o vrijednosti LDL kolesterola, dok njih 59 (35,5 %) nije imalo izmjerene vrijednosti LDL kolesterola te isti nisu uključeni u daljnju statističku analizu.

S obzirom na spol, u ispitivanje je bilo uključeno više muškaraca, 87 (81,3 %) u odnosu na žene 20 (18,3 %) Medijan dobi iznosi 50 godina, u rasponu od 34 do 55 godina u skupini svih ispitanika.

Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema demografskim obilježjima

Dob (medijan, interkvartilni raspon)	50 (46 – 53)
Spol	n (%)
Žene	20 (18,7 %)
Muškarci	87 (81,3 %)

Medijan dobi kod žena bio je 51,5 godina, interkvartilnog raspona od 48-53 godina, a medijan dobi kod muškaraca bio je 50 godina, interkvartilnog raspona od 45-53 godina. Najmlađi muški ispitanik imao je 34 godine, a najmlađa ženska ispitanica imala je 39 godina. Kod muških ispitanika medijan težine bio je 90 kg, interkvartilnog raspona od 85-100 kg, s najmanjom težinom ispitanika od 61 kg i najvećom od 170 kg. Medijan težine kod ženskih ispitanica bio je 76,32 kg, interkvartilnog raspona od 64-87 kg, s najmanjom težinom od 58 kg a najvećom od 109 kg. Medijan indeksa tjelesne mase kod žena bio je 27,9 kg/m², interkvartilnog raspona od 24,1 kg/m² do 31 kg/m², a kod muškaraca medijan indeksa tjelesne mase bio je 28,6 kg/m², interkvartilnog raspona od 26,6 kg/m² do 32,4 kg/m². Iz navedenog zaključujemo da su u trenutku preuranjenog akutnog koronarnog sindroma (AKS) žene bile nešto starije od muškaraca i manjeg indeksa tjelesne mase (Tablica 4.)

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema demografskim i antropometrijskim obilježjima obzirom na spol. Izvor : tablicu izradila autorica rada

Obilježlje	Medijan (interkvartilni raspon)	
	Žene	Muškarci
Dob [godine]	51,5 (48 - 53)	50 (45 - 53)
Visina [cm]	165 (163 - 170)	179,5 (174 - 184)
Masa [kg]	76 (64 - 87)	90 (85 - 100)
Indeks tjelesne mase [kg/m²]	27,9 (24,1 - 31)	28,6 (26,6 – 32,4)

Od biokemijskih pokazatelja koncentracija ukupnog kolesterola je medijana 5,5 mmol/L, interkvartilnog raspona od 4,7 mmol/L do 6,9 mmol/L, s najmanjom koncentracijom od 2,5 mmol/L i najvećom od 11,49 mmol/L.

Medijan koncentracije HDL kolesterola je bio 1.12 mmol/L, interkvartilnog raspona od 1 mmol/L do 1,4 mmol/L. Najmanja koncentracija bila je 0,62 mmol/L a najveća 2,30 mmol/L.

Medijan koncentracije LDL-kolesterola bio je 4.17 mmol/L, interkvartilnog raspona od 3,3 mmol/L do 5,1 mmol/L s najmanjom koncentracijom od 1.58 mmol/L i najvećom koncentracijom od 9,76 mmol/L.

Medijan koncentracije triglicerida bio je 1,76 mmol/L, interkvartilnog raspona od 1,3 mmol/L do 2,8 mmol/L, s najmanjom koncentracijom od 0,49 mmol/L i najvećom od 15,43 mmol/L.

Medijan koncentracije AST –a bio je 33 IU/L, interkvartilnog raspona od 25 IU/L do 69 IU/L. Najmanja koncentracija AST-a bila je 14 IU/L, a najveća 352 IU/L.

Medijan koncentracije ALT-a bio je 36 IU/L, interkvartilnog raspona od 24 IU/L do 48 IU/L. Najmanja koncentracija ALT-a bila je 10 IU/L, a najveća 192 IU/L.

Medijan koncentracije kreatinina bio je 86,7 $\mu\text{mol/L}$.

Medijan koncentracije trombocita bio je $241 \times 10^9/\text{L}$.

Vrijednosti ovih parametara prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5. Biokemijski pokazatelji. Izvor : tablicu izradila autorica rada

Biokemijski Pokazatelj	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Ukupni kolesterol [mmol/L]	5,5 (4,7 – 6,9)	2,5 – 11,5
HDL-C[mmol/L]	1,1 (1,0 – 1,4)	0,6 – 2,3
LDL-C [mmol/L]	4,2 (3,3 – 5,1)	1,6 – 9,8
Trigliceridi [mmol/L]	1,8 (1,3 – 2,8)	0,5 – 15,4
AST [IU/L]	33 (25 – 69)	14 - 352
ALT[IU/L]	36 (24 – 48)	10 - 192
Kreatinin [μmol/L]	86,7 (67 – 89)	45 - 602
Trombociti ($10^9/L$)	241 (214 – 275)	97 - 791

Kod muških ispitanika medijan koncentracije ukupnog kolesterola bio je 5,46 mmol/L, (interkvartilnog raspona od 4,6 do 6,3 mmol/L) s najmanjom koncentracijom od 2,90 mmol/L i najvećom od 9,83 mmol/L. Kod ženskih ispitanica medijan ukupnog kolesterola bio je 7,1 mmol/L, (interkvartilnog raspona od 4,8 do 8,2 mmol/L) s najmanjom koncentracijom od 2,48 mmol/L i najvećom od 11,49 mmol/L. Od svih ispitanika maksimalna vrijednost ukupnog kolesterola zabilježena je u skupini žena i iznosi 11,49 mmol/L. Iz navedenog se vidi da je medijan koncentracije ukupnog kolesterola veći kod žena.

Kod muških ispitanika medijan koncentracije HDL-kolesterola bio je 1,1 mmol/L (interkvartilnog raspona od 0,9 mmol/L do 1,3 mmol/L), s najmanjom koncentracijom od 0,6 mmol/L i maksimalnom koncentracijom od 2 mmol/L). Kod ženskih ispitanica medijan koncentracije HDL-kolesterola bio je 1,33 mmol/L (interkvartilnog raspona od 1,1 mmol/L do 1,6 mmol/L), minimalne koncentracije od 0,8 mmol/L i maksimalne koncentracije 2,3 mmol/L. Iz navedenog zaključujemo da je medijan koncentracije HDL-kolesterola bio veći kod žena nego kod muškaraca.

Kod muških ispitanika je medijan koncentracije LDL-kolesterola bio 4,1 mmol/L (interkvartilnog raspona od 3,2 mmol/L do 4,7 mmol/L), s najmanjom koncentracijom od 1,8 mmol/L i najvećom koncentracijom od 8,5 mmol/L. Kod ženskih ispitanica medijan koncentracije LDL-kolesterola bio je 5 mmol/L (interkvartilnog raspona od 3,8 mmol/L do 5,8 mmol/L), s najmanjom koncentracijom od 1,6 mmol/L i najvećom koncentracijom od 9,8 mmol/L. Od svih ispitanika maksimalna koncentracija LDL-kolesterola bila je kod žena i to 9,8 mmol/L. Iz navedenog proizlazi da je medijan koncentracije LDL-kolesterola bio veći kod ženskih ispitanica.

Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Biokemijski pokazatelji u odnosu na spol . Izvor : tablicu izradila autorica rada

Biokemijski pokazatelj	Medijan (intervartilni raspon)		Minimum - maksimum	
	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci
Ukupni kolesterol (mmol/L)	7,1 (4,8 – 8,2)	5,5 (4,6 – 6,3)	2,5 – 11,5	2,9 – 9,8
HDL-C (mmol/L)	1,3 (1,1 – 1,6)	1,1 (0,9 – 1,3)	0,8 – 2,3	0,6 – 2
LDL-C (mmol/L)	5,0 (3,8 – 5,8)	4,1 (3,2 – 4,7)	1,6 – 9,8	1,8 – 8,5

Najučestaliji komorbiditet je arterijska hipertenzija, kod 70 (65,4 %) ispitanika. Šećernu bolest tipa 2 imalo je 15 (14%) ispitanika, od toga samo 2 žene. Od svih muškaraca 85,06 % nema šećernu bolest tipa 2, a 14,94% ima. Od svih žena 90% nema šećernu bolest tipa 2, a 10% ima.

Samo tri ispitanika (2,8%) u anamnezi imaju preboljeli cerebrovaskularni inzult (CVI) od kojih je jedan ispitanik prebolio CVI u dva navrata.

Perifernu arterijsku bolest imala su 4 (3,7%) ispitanika, a jetrenu leziju 29,9 % ispitanika.

Navedeni rezultati prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Prisutnost komorbiditeta. Izvor: tablicu izradila autorica rada

Komorbiditet	Broj (%) ispitanika
Šećerna bolest tip 2	15 (14 %)
Arterijska hipertenzija	70 (65,4 %)
Periferna arterijska bolest	4 (3,7 %)
Cerebrovaskularna bolest	3 (2,8 %)
Jetrena lezija	32 (29,9 %)

Od svih ispitanika, njih 63 (58,8 %) puši, a 41 (38,3 %) ispitanika su nepušači, dok za 3 (2,8 %) ispitanika nemamo podataka o pušenju. Indeks tjelesne mase veći od 25 kg/m² imala su 74 ispitanika (69,2 %) ispitanika, indeks tjelesne mase jednak ili manji od 25 kg/m² imalo je 13 (12,1 %) ispitanika, a za njih 20 (18,7 %) nije bilo podataka o indeksu tjelesne mase.

Gotovo svi ispitanici, njih 105 (98,1 %) imali su koncentracije LDL kolesterola iznad 1,8 mmol/L. Povišene vrijednosti AST-a iznad 30 IU/L imalo je 55 (51,4 %) ispitanika, a nešto manji broj je imao povišene vrijednosti ALT-a, njih 42 (39,3 %). Dakle, ako se gleda zajedno da ispitanik ima AST >30 IU/L i također ALT >36 IU/L, takvih je ukupno 32 ispitanika što u postotku iznosi 29,9%.

Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. Patološke (povišene) vrijednosti biokemijskih pokazatelja. Izvor : tablicu izradila autorica rada

Patološke vrijednosti	Broj (%) ispitanika
AST > 30 IU/L	55 (51,4 %)
ALT > 36 IU/L	42 (39,3%)
LDL-C > 1,8 mmol/L	105 (98,1%)

Od ukupno 107 ispitanika samo njih 11 (10,3 %) koristilo je statine prije hospitalizacije. Najviše ih je koristilo atorvastatin, njih 6 (5,6 %), od čega njih 3 (2,8 %) u maksimalnoj dozi od 80 mg. Rosuvastatin je koristilo 4 (3,7%) ispitanika, a samo jedan ispitanik koristio je simvastatin. (Tablica 9.)

Tablica 9. Terapija statinima prije hospitalizacije. Izvor : tablicu izradila autorica rada

Terapija	Broj (%) ispitanika
Atorvastatin	6 (5,6 %)
Rosuvastatin	4 (3,7 %)
Simvastatin	1 (0,93 %)

Nakon hospitalizacije, svi su ispitanici imali statin u terapiji. Njih 97 (90,7 %) imali su atorvastatin u maksimalnoj dozi od 80 mg, a 7 (6,5 %) ispitanika imalo je rosuvastatin u maksimalnoj dozi od 40 mg. (Tablica 10.)

Tablica 10. Terapija statinima nakon hospitalizacije. Izvor : tablicu izradila autorica rada

Terapija	Broj (%) ispitanika
Atorvastatin	99 (92,5 %)
Rosuvastatin	7 (6,5 %)

Za svakog ispitanika izračunat je broj bodova prema kriterijima za postavljanje dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije prema “Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)”.

Najviše ispitanika, njih 46 (43%) imalo je 2 boda, a najmanje ispitanika imalo je 6 bodova (0,9%).

Ispitanika sa < 3 boda bilo je 46 (43 %), ispitanika sa 3-5 bodova bilo je najviše, njih 55 (51,4 %) , ispitanika sa 6-8 bodova bilo je 4 (3,7 %), a ispitanika sa 8 i više bodova bilo je dvoje (1,9 %).

Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. Bodovi prema “Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)”. Izvor : tablicu izradila autorica rada

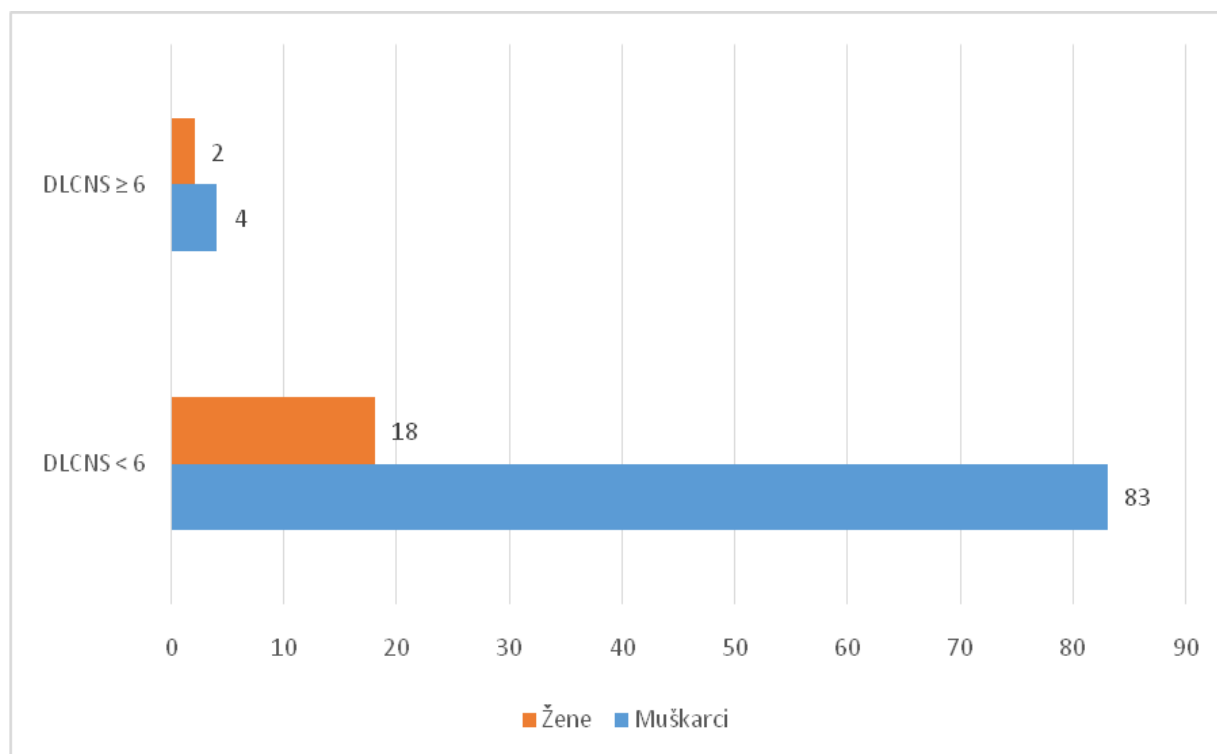
Bodovi prema DLCNS	Broj (%) ispitanika
2	46 (43 %)
3	31 (29 %)
4	3 (2,8 %)
5	21 (19,6 %)
6	1 (0,9 %)
7	3 (2,8 %)
10	2 (1,9 %)

Ukupno 101 (94,4 %) ispitanika ima DLCNS manji od 6, od čega 83 muškarca i 18 žena, a 6 (5,6 %) ispitanika ima DLCNS veći ili jednak 6, što znači da 5,6 % ispitanika ima obiteljsku hiperkolesterolemiju, od toga 4 muškarca (4,6 %) i dvije žene (1%)

(Tablica 12. i Slika 1.)

Tablica 12. Bodovi prema “Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)” u odnosu na spol. Izvor: tablicu izradila autorica rada

DLCNS bodovi	Broj (%) ispitanika	
	Žene	Muškarci
2 boda	6 (30 %)	40 (46 %)
3 boda	4 (20 %)	27 (31 %)
4 boda	0 (0 %)	3 (3,4 %)
5 bodova	8 (40 %)	13 (15 %)
6 bodova	1 (5 %)	0 (0 %)
7 bodova	0 (0 %)	3 (3,4 %)
10 bodova	1 (5 %)	1 (1,1 %)
Ukupno	20 (100 %)	87 (100 %)



Slika 1. Raspodjela ispitanika u odnosu na “Dutch Lipid Clinic Network Score” (DLCNS)

Izvor: Sliku izradila autorica rada

Ukupno 101 (94,4 %) ispitanika ima DLCNS manji od 6, od čega 83 muškarca i 18 žena, a 6 (5,6 %) ispitanika ima DLCNS veći ili jednak 6, što znači da 5,6 % ispitanika ima obiteljsku hiperkolesterolemiju, od toga 4 muškarca (4,6 %) i dvije žene (1%).

5. RASPRAVA

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH, prema eng. *Familial Hypercholesterolemia*,) najčešći je genetski metabolički poremećaj koji je povezan sa značajnim pobolom i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. FH je uzrokovana skupinom genetskih poremećaja koji rezultiraju abnormalno visokim razinama LDL kolesterola (LDL-C) što uzrokuje taloženje aterosklerotskog plaka u arterijama i izrazito povećani rizik od koronarne bolesti srca (KBS) u mladoj dobi. Istraživanja pokazuju da su bolesti kardiovaskularnog sustava (KVB) glavni uzrok pobola i smrtnosti u Republici Hrvatskoj i svijetu (2). Istraživanja su pokazala da je za prevenciju KVB važno postići što je moguće nižu koncentraciju LDL-kolesterola u krvi. To je posebno važno u sekundarnoj prevenciji, primjerice, kao u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom (15). U istraživanje je bilo uključeno 166 ispitanika od kojih je njih 107 (64,5 %) imalo podatak o vrijednosti LDL kolesterola, dok njih 59 (35,5 %) nije imalo izmjerene vrijednosti LDL kolesterola te isti nisu uključeni u daljnju statističku analizu. Svi ispitanici, njih 107, imali su preuranjeni akutni infarkt miokarda. (m<55 god, ž<60 god).

S obzirom na spol, u istraživanje je bilo uključeno više muškaraca, njih 87 (81,3 %), u odnosu na žene, njih 20 (18,7 %). Glavni cilj istraživanja bio je izračunati prevalenciju obiteljske hiperkolesterolemije kod ispitanika. Za svakog ispitanika izračunat je broj bodova prema kriterijima za postavljanje dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije prema “Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)”. Ispitanika sa 6-8 bodova bilo je 4 (3,7 %), a ispitanika sa 8 i više bodova bilo je dvoje (1,9 %). Prema DLCNS pacijenti sa 6-8 bodova najvjerojatnije imaju FH, a oni sa 8 i više bodova sigurno imaju obiteljsku hiperkolesterolemiju. Iz navedenih podataka ukupno 101 (94,4 %) ispitanika ima DLCNS manji od 6, od čega 83 muškarca i 18 žena, a 6 (5,6 %) ispitanika ima DLCNS veći ili jednak 6, od toga 4 muškarca (4,6 %) i dvije žene (1%). Rezultati su pokazali da je prevalencija obiteljske hiperkolesterolemije u ispitanika 5,6 %. Stoga 6 ispitanika u ovom istraživanju ima obiteljsku hiperkolesterolemiju, od toga 4 muškarca (4,6 %) i dvije žene (1%). Rezultati su u skladu sa ostalim istraživanjima npr. EuroAspire IV. Također, nedavna multicentrična studija u japanskih pacijenata (etnička populacija s niskom incidencijom KVB) izvijestila je da je prevalencija definitivnog HeFH bila 5,7% u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (3). Također, podatci iz druge studije govore da „oko 5% srčanih udara mlađih od 60 godina i čak 20% mlađih od 45 godina uzrokovano je FH” (2). U drugoj studiji u Norveškoj zaključak je

također bio da bolesnici s FH imaju izrazito povećan rizik od AIM i CHD u usporedbi s općom populacijom (3). S obzirom na spol, više muškaraca je imalo preuranjeni AIM, njih 81,3 %, što je također u skladu sa postojećom literaturom u kojoj se tvrdi da muškarci češće i ranije obolijevaju od akutnog infarkta miokarda nego žene (4). U trenutku preuranjenog akutnog koronarnog sindroma (AKS) žene su bile nešto starije od muškaraca. Medijan dobi kod žena bio je 51,5 godina, a kod muškaraca 50 godina. Najmlađi muški ispitanik imao je 34 godine, a najmlađa ženska ispitanica imala je 39 godina. To je također u skladu sa dosadašnjim istraživanjima : „Muškarci s jednim abnormalnim genom za FH često razvijaju bolest koronarnih arterija u dobi između 30 i 50 godina. Žene s jednim abnormalnim genom također su pod povećanim rizikom, ali rizik obično počinje oko 10 godina kasnije nego kod muškaraca“ (3). Ispitanici su promatrani i s obzirom na indeks tjelesne mase. Medijan indeksa tjelesne mase kod žena bio je 27,9 kg/m², a kod muškaraca 28,6 kg/m². ITM veći od 25 kg/m² imala su 74 ispitanika (69,2 %), ITM jednak ili manji od 25 kg/m² imalo je 13 (12,1 %) ispitanika, a za njih 20 (18,7 %) nije bilo podataka o indeksu tjelesne mase. Rezultati su u skladu sa postojećom literaturom koja govori da je povećani ITM rizični čimbenik za AIM (4).

Od biokemijskih pokazatelja, koncentracija ukupnog kolesterola je medijana 5,54 mmol/L, s najmanjom vrijednosti od 2,8 mmol/L i najvećom od 11,49 mmol/L. Rezultati prelaze referentne vrijednosti za koncentraciju ukupnog kolesterola (< 5 mmol /L ; kod osoba sa visokim rizikom za KBS <4,5 mmol/L) (14). Kod muških ispitanika medijan koncentracije ukupnog kolesterola bio je 5,46 mmol/L, s najmanjom koncentracijom od 2,90 mmol/L i najvećom od 9,83 mmol/L. Kod ženskih ispitanica medijan koncentracije ukupnog kolesterola bio je 7,1 mmol/L, (interkvartilnog raspona od 4,8 do 8,2) s najmanjom koncentracijom od 2,48 mmol/L i najvećom od 11,49 mmol/L. Od svih ispitanika, maksimalna koncentracija ukupnog kolesterola zabilježena je u skupini žena i iznosi 11,49 mmol/L. Iz navedenog se vidi da je medijan koncentracije ukupnog kolesterola veći kod žena, a rezultati kod oba spola prelaze referentne vrijednosti za koncentraciju ukupnog kolesterola (12). Rezultati su u skladu sa postojećom literaturom koja govori da je povećana koncentracija ukupnog kolesterola rizični čimbenik za AIM (12).

Medijan koncentracije HDL kolesterola je bio 1,12 mmol/L, najmanja koncentracija bila je 0,62 mmol/L, a najveća 2,30 mmol/L. Kod muškaraca medijan koncentracije HDL-kolesterola bio je 1,1 mmol/L dok je kod žena medijan koncentracije HDL-kolesterola bio 1,33 mmol/L. Iz navedenog zaključujemo da je medijan koncentracije HDL-kolesterola bio veći kod žena

nego kod muškaraca i da su vrijednosti kod oba spola u skladu sa preporučenim vrijednostima koncentracije HDL-kolesterola. (>1 mmol/L za muškarce i $> 1,2$ mmol/L za žene)(12). Rezultati nisu u skladu sa postojećom literaturom koja govori da je kod pacijenata sa preuranjenim AIM smanjena vrijednost koncentracije HDL-kolesterola (4).

Medijan koncentracije LDL-kolesterola bio je 4.17 mmol/L, s najmanjom koncentracijom od 1.58 mmol/L, i najvećom koncentracijom od 9,76 mmol/L. Kod muškaraca medijan koncentracije LDL-C bio je 4,1 mmol/L, a kod žena 5 mmol/L. Iz navedenog proizlazi da je medijan koncentracije LDL-C bio veći u žena, a rezultati u obje skupine prelaze referentne vrijednosti za koncentraciju LDL-C (<3 mmol/L) (12). Gotovo svi ispitanici, njih 105 (98,1 %) imali su koncentracije LDL kolesterola iznad 1,8 mmol/L, što je u skladu sa postojećom literaturom iz koje proizlazi da je referentna vrijednost koncentracije LDL-C kod visokorizičnih pacijenata za AIM $<1,8$ mmol/L (4). Rezultati su u skladu sa drugim istraživanjima koja govore da je koncentracija LDL kolesterola proporcionalno povezana s rizikom od razvoja ateroskleroze, pojavom srčano-žilnih i moždano-žilnih bolesti. Koncentracije LDL kolesterola potrebno je tumačiti zajedno s drugim čimbenicima rizika od razvoja ateroskleroze jer je koncentracija LDL kolesterola manja od 3 mmol/L preporuka za niskorizične osobe, a preporučene vrijednosti za rizične i visokorizične osobe daleko su manje. Primjerice, ciljana koncentracija LDL kolesterola za osobe sa srednjim rizikom je $\leq 2,59$ mmol/L, a za pacijente s visokim rizikom je $\leq 1,8$ mmol/L (18). Istraživanja su pokazala da je povišena koncentracija LDL kolesterola glavni čimbenik rizika u razvoju kardiovaskularnih bolesti (KVB) posebno KBS i IM. (20). Rezultati su u skladu sa istraživanjima, jer je 98,1 % ispitanika u radu imalo povišene koncentracije LDL-C ($>1,8$ mmol/L). Istraživanja su pokazala da je za prevenciju KVB važno postići što je moguće nižu koncentraciju LDL-kolesterola u krvi. To je posebno važno u sekundarnoj prevenciji, primjerice, kao u bolesnika sa AIM ili FH. Ciljna vrijednost koncentracije LDL-kolesterola za njih iznosi $\leq 1,8$ mmol/L (15).

Medijan koncentracije triglicerida bio je 1,8 mmol/L, s najmanjom vrijednosti od 0,49 mmol/L i najvećom od 15,43 mmol/L. Vrijednosti kod oba spola prelaze referentne vrijednosti za trigliceride jer je ciljna vrijednost koncentracije TG za oba spola $\leq 1,7$ mmol/L (12). Rezultati su u skladu sa postojećom literaturom koja govori da je povišena koncentracija triglicerida rizični čimbenik za AIM. Prospektivne studije provedene na zapadnim populacijama također pokazuju umjerenu i vrlo značajnu povezanost između vrijednosti triglicerida i rizika od nastanka KV bolesti (21).

Istraživanja pokazuju da je povišeni LDL kolesterol glavni čimbenik rizika u razvoju kardiovaskularnih bolesti (KVB) posebno AIM (4). No, osim povišene koncentracije LDL-kolesterola, povišena razina ukupnog kolesterola, hipertrigliceridemija i snižena koncentracija HDL kolesterola, rizični su čimbenici za AIM te pokazatelji na temelju kojih se treba posumnjati na FH (19). Rezultati su djelomično u skladu sa ovom tvrdnjom jer medijani koncentracija ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola te triglicerida prelaze referentne vrijednosti, no medijan koncentracije HDL-kolesterola je unutar referentnih vrijednosti.

Najučestaliji komorbiditet je arterijska hipertenzija kod 70 (65,4 %) ispitanika. Medijan koncentracije AST –a bio je 33 IU/L, a ALT-a 36 IU/L. Povišene vrijednosti AST-a iznad 30 IU/L imalo je 55 (51,4 %) ispitanika, a nešto manji broj je imao povišene vrijednosti ALT-a, njih 42 (39,3 %). Ako se gledaju zajedno, dakle, da pacijent ima AST>30 IU/L i također ALT>36 IU/L, takvih je ukupno 32 što u postotku iznosi 29,9% ,što znači da je u istraživanju 29,9 % ispitanika imalo jetrenu leziju. Šećernu bolest tipa 2 imalo je 15 (14%) ispitanika, od toga samo 2 žene. Od svih muškaraca 85,06% nema šećernu bolest tipa 2, a 14,94% ima. Od svih žena 90% nema šećernu bolest tipa 2, a 10% ima. Rezultati su u skladu sa istraživanjima koja govore da bolesnici sa preuranjenim AIM većinom imaju i ostale čimbenike rizika (posebice arterijsku hipertenziju , jetrenu leziju te šećernu bolest tipa 2) (4).

Samo tri ispitanika (2,8%) u anamnezi imaju preboljeli cerebrovaskularni inzult (CVI), od kojih je jedan ispitanik prebolio CVI u dva navrata. Perifernu arterijsku bolest imala su 4 (3,7%) ispitanika. Rezultati su u skladu sa postojećom literaturom (4).

Od svih ispitanika, njih 63 (58,8 %) puši, a 41 (38,3 %) ispitanik je nepušač, dok za 3 (2,8 %) ispitanika nemamo podatak o pušenju. Rezultati su u skladu sa literaturom koja govori da je pušenje rizični čimbenik za preuranjeni AIM (4).

Jako zabrinjavajući podatak jest da je od ukupno 107 ispitanika, samo njih 11 (10,3 %) koristilo statine prije hospitalizacije. Najviše ih je koristilo atorvastatin, njih 6 (5,6 %), od čega njih 3 (2,8 %) u maksimalnoj dozi od 80 mg, a ostale statine rosuvastatin 4 (3,7%) te simvastatin 1 (0,93%) ispitanik. Znajući da su statini snažno sredstvo smanjenja LDL-kolesterola, uvođenjem istih moglo se smanjiti ili potpuno ukloniti mogućnost nastanka prijevremene KBS. Ipak, podatak koji ulijeva nadu jest da su nakon hospitalizacije, svi ispitanici imali statin u terapiji. Njih 97 (90,7 %) imali su atorvastatin u maksimalnoj dozi od 80 mg, a 7 (6,5 %) ispitanika imalo je rosuvastatin u maksimalnoj dozi od 40 mg, što je u skladu sa preporukama za liječenje hiperkolesterolemije (4,5).

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Prevalencija obiteljske hiperkolesterolemije u bolesnika koji su zbog preuranjene koronarne bolesti (akutni infarkt miokarda, Muškarci < 55 godina, Žene < 60 godina) hospitalizirani u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek na godišnjoj razini, od 1.1.2021. do 31.12.2021. god. je 5,6 %.
2. U ovom istraživanju 6 ispitanika ima obiteljsku hiperkolesterolemiju, 4 muškarca (4,6 %) i dvije žene (1%).
3. Obzirom da u Republici Hrvatskoj nema sličnih podataka na ovu temu, ovaj rad bi mogao povećati svijest o obiteljskoj hiperkolesterolemiji među kliničarima, posebno liječnicima obiteljske medicine jer oni liječe najviše pacijenata sa FH, a samo najteži slučajevi se šalju kod specijalista i dijagnosticiraju (<1%)
4. Obzirom na visoku prevalenciju FH u Osječko-Baranjskoj Županiji, ovaj rad bi mogao potaknuti znanstvenike na daljnja slična istraživanja diljem Republike Hrvatske kako bi se što više pacijenata sa FH dijagnosticiralo i pravodobno počelo liječiti.

7. SAŽETAK

Naslov istraživanja: Prevalencija obiteljske hiperkolesterolemije u bolesnika sa preuranjenom bolesti koronarnih arterija

Ciljevi istraživanja: Prikupiti relevantne povijesne podatke za bolesnike oba spola koji su zbog preuranjenje koronarne bolesti hospitalizirani u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek od 1.1.2021.-31.12.2021. god. (koncentracija ukupnog kolesterola, HDL i LDL-kolesterola, triglicerida, te ostale relevantne anamnestičke podatke), obraditi iste podatke te uporabom adekvatnog sustava bodovanja – DLCN SCORE, procijeniti prevalenciju obiteljske hiperkolesterolemije u ispitanika.

Nacrt studije: Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola s postojećim lipidnim profilom. Ukupno je u istraživanje uključeno 107 ispitanika, od toga 87 muškaraca i 20 žena. Iz bolničkog informacijskog sustava prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, lipidni profil, kardiovaskularni čimbenici rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa 2, pušenje), postojanje kardiovaskularnih komplikacija (periferna vaskularna bolest, anamneza moždanih udara), popratna medikamentozna terapija s naglaskom na hipolipemijsku terapiju.

Rezultati: Ukupno 101 (94,4 %) ispitanika ima DLCNS manji od 6, od čega 83 muškarca i 18 žena, a 6 (5,6 %) ispitanika ima DLCNS veći ili jednak 6, od toga 4 muškarca (4,6 %) i dvije žene (1%).

Zaključak: Prevalencija obiteljske hiperkolesterolemije u bolesnika koji su zbog preuranjene koronarne bolesti (akutni infarkt miokarda, Muškarci < 55 godina, Žene < 60 godina) hospitalizirani u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek na godišnjoj razini, od 1.1.2021. do 31.12.2021.god. je 5,6 %.

Ključne riječi: Obiteljska hiperkolesterolemija, akutni infarkt miokarda, LDL-kolesterol, DLCNS, aterosklerotska kardiovaskularna bolest, statini, LDR receptor.

8. ABSTRACT

Title of Research : Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with premature coronary arteries disease

Aim of research: Review and collect the relevant historical medical data for both male and female patients who were hospitalized in Department of Cardiology and Vascular Diseases, Internal Medicine Clinic, University Hospital Centre Osijek, during the period from 01.01.2021. to 31.12.2021. due to premature coronary arteries disease in order to assess the prevalence of familial hypercholesterolemia among these patients using DLCN SCORE.

Study design: Retrospective research of historical data

Study participants and methods: Research included 107 participants of both sexes, 87 male and 20 female patients. From hospital electronic data system following relevant medical data for patients with premature coronary artery disease males (males <55 years, females < 60 years) were collected: age, sex, lipid profiles, cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, smoking), data regarding existence of cardiovascular complications (history of peripheral arterial disease and stroke), concomitant medication, especially hypolipemic therapy.

Results: DLCNS lower than 6 had 83 male patients and 18 female patients, in total 101 patients (94.4%), and DLCNS more than 6 or equal had 4 male patients and 2 female patients, in total 6 patients (5.6%).

Conclusion: The prevalence of familial hypercholesterolemia among patients hospitalized for premature coronary arteries disease (CAD) in Department of Cardiology and Vascular Diseases, Internal Medicine Clinic, University Hospital Centre Osijek, during the period from 01.01.2021. to 31.12.2021. was 5.6%.

Key words: Familial hypercholesterolemia, Acute myocardial infarction, LDL-cholesterol, DLCNS, atherosclerotic cardiovascular disease, statins, LDL receptor

9. LITERATURA

1. González-Lleó AM, Sánchez-Hernández RM, Boronat M, Wägner AM. Diabetes and Familial Hypercholesterolemia: Interplay between Lipid and Glucose Metabolism. *Nutrients*. 2022;14(7):1503. Dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9002616/> Datum pristupa : 03.04.2022.
2. Singh S, Bittner V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 3: 17. Dostupno na adresi : <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5> .
3. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Front Pharmacol*. 2018;9:707. Dostupno na adresi : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052892/>
4. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*, 1. izd, Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
5. Enchia Bouhairie V, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiology Clinics*. 2015; 33(2): 169-179. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733865115000028?via%3Dihub>
6. Tada H, Takamura M, Kawashiri M. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021; 17: 59–67. Dostupno na adresi : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898200/>
7. Cristiano Antonino. Obiteljska Hiperkolesterolemija: Što Je To I Kako Se Liječiti. Dostupno na adresi : <https://www.emergency-live.com/hr/zdravlje-i-sigurnost/obiteljska-hiperholesterolemija-%C5%A1to-je-to-i-kako-se-lije%C4%8Diti/> Datum pristupa : 03.7.2022.
8. Ivan Pećin. Obiteljska hiperkolesterolemija – važnost rane dijagnoze i liječenja. Dostupno na adresi : <https://www.zdravobudi.hr/clanak/kardiologija/obiteljska-hiperkolesterolemija-vaznost-rane-dijagnoze-i-lijecenja-17151>. Datum pristupa : 23.16.2022.

9. MSD Hrvatska. Dislipidemija. Dostupno na adresi : <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/poremecaji-lipida/dislipidemija>. Datum pristupa: 9.05.2022
10. Kayikcioglu M, Ozkan HS, Yagmur B. Premature Myocardial Infarction: A Rising Threat. *Balkan Med J.* 2022; 39(2): 83–95. Dostupno na adresi : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8941233/> . Datum pristupa : 14.05.2022.
11. Romano SA, Što je infarkt miokarda?. Dostupno na adresi: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16067/Sto-je-infarkt-miokarda.html> . Datum pristupa:17.04.2022.
12. Goldberg ANG, Dislipidemija. *HEMED.*2019. Dostupno na adresi : https://hemed.hr/Default.aspx?sid=17792#v769986_hr
13. Pećin I, Šućur N, Reiner Ž. Porodična hiperkolesterolemija – mislimo li dovoljno o ovoj teškoj bolesti?. *Liječnički vjesnik.* 2013; 135 : 5-6. Dostupno na : <https://hrcak.srce.hr/172476>
14. Mirat J. Hiperlipidemija - povišene masnoće u krvi. Dostupno na adresi : www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16055/Hiperlipidemija-povisene-masnoce-u-krvi.html Datum pristupa :5.3.2022.
15. Rosenson RS, Hayward RA, Lopez-Sendon J. Management of low density lipoprotein cholesterol (LDLC) in the secondary prevention of cardiovascular disease. Up to date; 2022.
16. Australian Journal of General Practice. Familial hypercholesterolaemia: A guide for general practice as of September 2019. Dostupno na adresi: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2019/september/familial-hypercholesterolaemia>. Datum pristupa: 4.5.2022.
17. MedCalc on Race. Dutch Criteria for Familial Hypercholesterolemia (FH) as of 2022. Dostupno na adresi : <https://www.mdcalc.com/calc/3818/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>. Datum pristupa 3.4.2022
18. Topić E, Primorac D, Janković S, Štefanović M, i sur. *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina.* 2 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018

19. American Heart Association: Cardiovascular Disease and Diabetes. Dostupno na <https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease-diabetes>. Datum pristupa: 3.5.2022
20. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 1: 83-6.
21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996; (2):21

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

Ime i prezime : Matea Bek

Datum i mjesto rođenja: 27.12.1990, Osijek, RH

Mobitel: 0989643752

Adresa : Ulica Bele Bartoka 65, 31000 Osijek, RH

OIB : 35439350958

e-mail : bek.matea1@gmail.com

OBRAZOVANJE :

Fakultet

2009.-2022. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Stručne aktivnosti :

2016. Pasivni sudionik na Prvom simpoziju sa međunarodnim sudjelovanjem „Integrativni pristup u psihijatriji“

2016. Pasivni sudionik na Kongresu o uključivanju osoba s mentalnim izazovima u zajednicu „Upoznaj me „

2015. Obavljena stručna praksa iz psihijatrije u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“, Zagreb, Jankomir 11

2011. Aktivni sudionik 9. Tjedna mozga u Osijeku

Srednja škola :

2005-2009. III. Gimnazija Osijek , Osijek, RH

Osnovna škola :

1997.-2005. Osnovna škola Frana Krste Frankopana, Osijek, RH