

Učestalost porodične hiperkolesterolemije kod bolesnika s Akutnim koronarnim sindromom

Grubić, Vesna

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:269812>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br. 241/SSD/2023

**UČESTALOST OBITELJSKE
HIPERKOLESTEROLEMIJE KOD BOLESNIKA
S AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

Vesna Grubić

Varaždin, rujan 2023. godine.

SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN
Studij sestrinstva



DIPLOMSKI RAD br. 241/SSD/2023

UČESTALOST OBITELJSKE
HIPERKOLESTEROLEMIJE KOD BOLESNIKA
S AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM

Student:

Vesna Grubić, mat.br. 1003055044

Mentor:

doc. dr. sc. Ivana Živoder

Varaždin, rujan 2023. godine.

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------|--------------------------------------|
| ODJEL | Odjel za sestrinstvo | | |
| STUDIJ | diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu | | |
| PRISTUPNIK | Vesna Grubić | MATIČNI BROJ | 1003055044 |
| DATUM | 17.05.2023. | KOLEGIJ | Prava i obveze u zdravstvenoj struci |
| NASLOV RADA | Učestalost porodične hiperkolesterolemije kod bolesnika s Akutnim koronarnim sindromom | | |
| NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU | The frequency of familial hypercholesterolemia in patients with Acute Coronary Syndrome | | |
| MENTOR | dr.sc. Ivana Živoder | ZVANJE | docent |
| ČLANOVI POVJERENSTVA | 1. doc. dr.sc. Diana Rudan, predsjednik 2. doc.dr.sc. Ivana Živoder, mentor 3. doc.dr.sc. Duško Kardum, član 4. izv.prof.dr.sc. Rosana Ribić, zamjenski član 5. | | |

Zadatak diplomskog rada

| | |
|------|---|
| PROJ | 241/SSD/2023 |
| OPIS | <p>Porodična hiperkolesterolemija najčešći je uzrok preuranjene kardiovaskularne bolesti globalno u cijeloj svijetu, ali i u Europi. Povišene razine LDL-kolesterola uzrokuju generaliziranu aterosklerozu i akumulaciju aterosklerotskih plakova u stijenkama arterija koja nerijetko dovodi do potpune okluzije arterija i posljedično kardiovaskularnog incidenta (akutni koronarni sindrom uključujući infarkt miokarda). Kako bi se pravodobno spriječio kardiovaskularni incident pa i smrtni ishod, optimalno bi bilo započeti liječenje u dječjoj ili adolescentnoj dobi, ali nažalost zbog nedovoljne svijesti o toj bolesti, bolesnici nerijetko započinju liječenje tek nakon kardiovaskularnog incidenta. Ranim otkrivanjem i adekvatnim liječenjem porodične hiperkolesterolemije mogli bi se spasiti brojni životi i smanjiti troškovi liječenja kardiovaskularnih bolesti te rehabilitacije bolesnika nakon infarkta miokarda. U svrhu istraživanja prikupiti će se demografski podaci: dob u trenutku nastajanja kardiovaskularnog incidenta, spol, obiteljska anamneza, komorbiditeti, koncentracija LDL kolesterola. Koristit će se podaci iz bolničkog informacijskog sustava tj. provodit će se retrospektivno istraživanje. Glavni cilj ovog istraživanja je istražiti učestalost porodične hiperkolesterolemije kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.</p> |

ZADATAK URUČEN

POTPIS MENTORA

SVEUČILIŠTE
SJEVER

Predgovor

Čast mi je zahvaliti se svojoj mentorici, docentici dr. sc. Ivani Živoder na pruženoj pomoći, savjetima te uloženom trudu kod izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se također svim nadređenim, kolegama i kolegicama u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, gdje radim, koji su me bodrili te imali razumijevanja tijekom trajanja studija.

Posebno se zahvaljujem i svojoj obitelji, suprugu Ivanu, našoj kćeri Gabrijeli i sinu Leonardu na razumijevanju, bodrenju i strpljivosti.

Vesna Grubić

Sažetak

Obiteljska hiperkolesterolemija je prepoznat kao najčešći uzrok preuranjene kardiovaskularne bolesti kako na globalnoj razini tako i unutar Europe. Povišene razine LDL-kolesterola daju poticaj generaliziranoj aterosklerozi te nakupljanju aterosklerotskih plakova unutar arterijskih stijenki, često rezultirajući u potpunoj okluziji arterija i akutnom kardiovaskularnom incidentu, uključujući akutni koronarni sindrom i infarkt miokarda. Da bi se pravodobno spriječili takvi događaji, optimalno je započeti liječenje već u djetinjstvu ili adolescentnoj dobi. Međutim, nedovoljna svijest o ovoj bolesti često rezultira situacijom u kojoj se liječenje započinje tek nakon već nastalog kardiovaskularnog incidenta.

U Republici Hrvatskoj, kao i u mnogim drugim zemljama, dijagnoza obiteljske hiperkolesterolemije često nije pravodobna, a i liječenje često nije adekvatno [1]. Dijagnoza se postavlja klinički uz pomoć Dutch Lipid Clinic Network kriterija, ne zahtijevajući nužno gensku analizu. Međutim, ključno je započeti liječenje što je moguće ranije.

Središnji cilj liječenja je smanjenje vrijednosti LDL-kolesterola ovisno o individualnom kardiovaskularnom riziku. Ovaj diplomski rad temelji se na presječnom istraživanju prikupljenih podataka o dobi, spolu, obiteljskoj anamnezi, komorbiditetima i koncentraciji LDL-kolesterola kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Korišteni su agregirani podaci iz bolničkog informacijskog sustava.

Cilj ovog istraživanja je istražiti učestalost obiteljske hiperkolesterolemije kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom te podići svijest o potrebi ranog snižavanja razine LDL kolesterola kod dijagnosticiranih bolesnika. Rezultati istraživanja pokazuju izraženu učestalost (20.3%) kardiovaskularnih incidenata u skupini bolesnika s definitivnom ili vjerojatnom obiteljskom hiperkolesterolemijom prema Dutch lipid scoreu. Time se sugerira da osobe s obiteljskom hiperkolesterolemijom češće doživljavaju kardiovaskularne incidente kao što su infarkt miokarda i cerebrovaskularni incidenti.

Dodatno, unatoč primjeni statina, bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom nisu uvijek pravilno liječeni, što znatno povećava rizik od ponovnih kardiovaskularnih događaja.

Ključne riječi: obiteljska hiperkolesterolemija, LDL-kolesterol, Dutch Lipid Score.

Abstract

Familial hypercholesterolemia is recognized as the most common cause of premature cardiovascular disease both globally and within Europe. Elevated levels of LDL-cholesterol promote generalized atherosclerosis and the accumulation of atherosclerotic plaques within arterial walls, often resulting in complete occlusion of arteries and acute cardiovascular events, including acute coronary syndrome and myocardial infarction. In order to prevent such events in a timely manner, it is optimal to start treatment in childhood or adolescence. However, insufficient awareness of this disease often results in a situation where treatment is started only after a cardiovascular incident has already occurred.

In Croatia, as in many other countries, the diagnosis of familial hypercholesterolemia is often not timely, and the treatment is often inadequate [1]. The diagnosis is made clinically with the help of the Dutch Lipid Clinic Network criteria, without necessarily requiring genetic analysis. However, it is crucial to start treatment as early as possible.

The central goal of the treatment is to reduce the value of LDL-cholesterol depending on the individual cardiovascular risk. This thesis is based on a cross-sectional study of collected data on age, sex, family history, comorbidities and LDL-cholesterol concentration in patients with acute coronary syndrome. Aggregated data from the hospital information system were used.

The aim of this research is to investigate the frequency of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome and to raise awareness of the need for early lowering of LDL cholesterol levels in diagnosed patients. The research results show a pronounced frequency (20.3%) of cardiovascular incidents in the group of patients with definite or probable familial hypercholesterolemia according to the Dutch lipid score. This suggests that people with familial hypercholesterolemia more often experience cardiovascular incidents such as myocardial infarction and cerebrovascular incidents.

Additionally, despite the use of statins, patients with familial hypercholesterolemia are not always properly treated, which significantly increases the risk of recurrent cardiovascular events.

Keywords: familial hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, Dutch Lipid Score.

Popis korištenih kratica

| | |
|----------------|--|
| FH | obiteljska hiperkolesterolemija |
| KVB | kardiovaskularne vaskularne bolesti |
| LDL | kolesterol - (od engl. low-density lipoprotein) - lipoprotein niske gustoće |
| HDL | kolestrol - (od engl. high-density lipoprotein) – lipoprotein velike gustoće |
| LP(a) | lipoprotein - vrlo sličan LDL kolesterolu, sadrži dodatne proteine, alolipoprotein |
| MKB | međunarдна klasifikacija bolesti |
| PCSK-9 | proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 PCSK tj. gen koji kodira proprotein konvertazu subtilizin/keksin tip 9 |
| HMG-CoA | reduktaza - 3hidroksi - 3-metil – glutaril - koenzim A reduktaza |
| SZO | Svjetska zdravstvena organizacija |
| HeFH | heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija |
| HoFH | homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija |
| IM | infarkt miokarda |
| CVI | cerebrovaskularni inzult |
| ABCG8 | gen koji kodira protein prijenosnik sterolasterolin - 2 |
| ECS | Europsko kardiološko društvo |
| EAS | Europsko društvo za aterosklerozu |
| EKG | elektrokardiogram |
| LDLRAP1 | protein koji je nužan za endocitozu (od engl. LDLR adapter protein 1) |
| apoB | apolipoprotein B |
| DNA | deoksiribonukleinska kiselina |
| RNA | ribonukleinska kiselina |
| SCORE | izračunata sistematska procjena koronarnog rizika |
| CK | kreatin kinaza, enzim prisutan u velikim koncentracijama u srčanim i skeletnim mišićima. |
| ASKVB | aterosklerotska kardiovaskularna bolest |

Sadržaj

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Uvod..... | 1 |
| 2. | Povećani kardiovaskularni rizik..... | 3 |
| 2.1. | Uzroci obiteljske hiperkolesterolemije..... | 5 |
| 2.2. | Postavljanje dijagnoze..... | 7 |
| 2.3. | Ciljane vrijednosti LDL-kolesterola u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom..... | 12 |
| 2.4. | Liječenje obiteljske hiperkolesterolemije..... | 15 |
| 2.5. | Život s obiteljskom hiperkolesterolemijom..... | 20 |
| 2.6. | Genetska predispozicija i objašnjenje nasljednosti..... | 23 |
| 2.7. | Mehanizmi povećanog rizika u obiteljskoj hiperkolesterolemiji..... | 24 |
| 2.8. | Epidemiološki podaci o kardiovaskularnom riziku kod obiteljske hiperkolesterolemije..... | 25 |
| 2.9. | Povezanost između genotipa i fenotipa u odnosu na kardiovaskularni rizik..... | 26 |
| 2.10. | Klinička slika i komplikacije akutnog koronarnog sindroma kod obiteljske hiperkolesterolemije..... | 27 |
| 2.11. | Interakcija gena i okoliša u kontekstu povećanog kardiovaskularnog rizika..... | 28 |
| 2.12. | Mogućnosti prediktivne medicinske genetike u procjeni rizika od akutnog koronarnog sindroma..... | 29 |
| 3. | Istraživački dio..... | 30 |
| 3.1. | Metode istraživanja i izbor uzorka..... | 30 |
| 3.2. | Statistička analiza rezultata..... | 31 |
| 3.3. | Rezultati i analiza..... | 32 |
| 4. | Rasprava..... | 44 |
| 4.1. | Implikacije za kliničku praksu..... | 45 |
| 4.2. | Otvorena pitanja i budući smjerovi istraživanja..... | 46 |
| 4.3. | Usporedba i analiza..... | 47 |
| 5. | Zaključak..... | 49 |
| 6. | Literatura..... | 51 |

1. Uvod

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH) je najučestaliji nasljedni poremećaj metabolizma lipida, obilježen izrazito visokim koncentracijama lipoproteina niske gustoće (LDL)- glavnih prenositelja kolesterola u krvi [1]. Povišene razine LDL-kolesterola značajno povećavaju kardiovaskularni rizik, a taj rizik raste s duljom izloženošću LDL-kolesterolu. Osobe koje boluju od obiteljske hiperkolesterolemije, a imaju povećane razine LDL-kolesterola od rođenja, sklonije su doživljavanju kardiovaskularnih incidenata u mlađoj dobi, uključujući infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, perifernu arterijsku bolest i kardiomiopatiju. Kada govorimo o povišenim razinama kolesterola u krvi, često se odnose na povišeni LDL-kolesterol. Razlozi za to mogu biti različiti: stečeni (ne-genetski) i nasljedni (genetski).

U slučaju obiteljske hiperkolesterolemije, bolest se često nasljeđuje autosomno dominantno i uzrokovana je mutacijom gena za LDL receptor. Rjeđe, bolest može biti uzrokovana mutacijama gena za apolipoprotein B100 (ligand za LDL receptor) ili još rjeđe gena za enzim proprotein konvertazu subtilizin/keksin tip 9 (PCSK-9), koji je važan za razgradnju LDL receptora u jetri. Takve mutacije ometaju uklanjanje LDL čestica iz krvi i katabolizam kolesterola u jetrenim stanicama. Preko 2000 genskih varijanti za LDL receptor je do sada opisano, što rezultira velikom varijabilnošću u koncentracijama LDL kolesterola kod oboljelih osoba. Neke od tih mutacija su otkrivene prvi put upravo kod hrvatskih bolesnika [2]. Osim navedenih mutacija, bolest rijetko može biti izazvana mutacijom gena za LDL receptorski adaptor protein 1 (LDLRAP1), što dovodi do autosomno recesivnog oblika bolesti s incidencijom od 1:160.000 do 1:300.000 [3].

Kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom, koncentracija LDL kolesterola često doseže dvoznamenkaste brojke. Nasuprot homozigotnom obliku, heterozigotni oblik bolesti je češći, s incidencijom od 1:200 do 1:300 [2]. Nedavno provedena meta-analiza koja je uključila preko 7 milijuna ispitanika, potvrdila je postojanje obiteljske hiperkolesterolemije u 24.636 slučajeva, ukazujući da je prosječna učestalost bolesti u populaciji 1:311 [4].

U Republici Hrvatskoj, ove brojke sugeriraju da oko 16.000 do 20.000 osoba boluje od obiteljske hiperkolesterolemije, čime se potvrđuje da je ova bolest najčešća nasljedna monogenska metabolička bolest u ljudi. Istraživanje provedeno na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, uključilo je 244 bolesnika, a podaci su korišteni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) u retrospektivnom istraživanju za razdoblje 2020./2021. godine.

Pravovremenim prepoznavanjem i odgovarajućim liječenjem obiteljske hiperkolesterolemije mogli bi se spašavati životi i smanjiti troškovi liječenja i rehabilitacije nakon kardiovaskularnih incidenata. Promjenom prehrane, životnih navika te primjenom lijekova, vrijednosti LDL kolesterola mogu se značajno sniziti. Ovo istraživanje stoga predstavlja izazov i korak prema boljem prepoznavanju bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom.

2. Povećani kardiovaskularni rizik

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok oboljenja i smrtnosti u razvijenim, kao i u zemljama u razvoju, uključujući Republiku Hrvatsku. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, KVB su odgovorne za smrt 17,3 milijuna ljudi diljem svijeta, čineći 30% ukupne smrtnosti. Udio prijevremenih smrti uzrokovan KVB varira od 4% u visoko razvijenim zemljama do čak 42% u zemljama u razvoju [5]. Tehnološki i biomedicinski napredak tijekom proteklih desetljeća doprinijeli su smanjenju smrtnosti i poboljšanju kvalitete života, no negativni trendovi i dalje su uočljivi u području primarne i sekundarne prevencije.

U kliničkoj praksi često se susrećemo sa situacijom u kojoj kardiovaskularne bolesti ne pokazuju simptome, već prvi znak može biti srčani ili moždani udar. Kada se simptomi pojave, oni variraju ovisno o stanju i mogu uključivati:

- bol, stezanje ili pritisak u prsima, praćeno tjeskobom
- osjećaj slabosti ili trnjenja u rukama
- teškoće pri fizičkom naporu
- kratkoću daha
- nepravilan puls ili osjećaj lupanja srca
- oticanje nogu, stopala ili gležnjeva
- prisutnost aritmija na EKG-u [5].

Kod muškaraca, simptomi srčanog udara najčešće uključuju intenzivnu bol u prsima koja se širi prema lijevoj ruci ili čeljusti, te otežano disanje. Žene, s druge strane, mogu imati slične simptome, ali njihova bol je često difuznija, šireći se na ramena, ruke, trbuh i leđa. Ponekad se javljaju i simptomi nalik na probavne smetnje, poput nelagode, mučnine, vrtoglavice, hladnog znoja i umora. Žene također češće doživljavaju teže prve srčane udare koji često imaju smrtonosan ishod u usporedbi s muškarcima [5].

Rizici za razvoj kardiovaskularnih bolesti su dobro definirani, pri čemu su neki od njih i promjenjivi. Uz rano prepoznavanje, možemo utjecati na ove rizike putem mjera kao što su smanjenje viška tjelesne težine, prestanak pušenja i redovita tjelesna aktivnost. Ipak, neki čimbenici nisu lako promjenjivi, ali rano prepoznavanje takvih pacijenata i pravilno liječenje igraju ključnu ulogu [6].

Promjenjivi čimbenici rizika za KVB uključuju:

- nedostatak tjelesne aktivnosti
- konzumacija duhanskih proizvoda
- nezdrava prehrana
- visoka razina masnoća u krvi
- povišeni krvni tlak (hipertenzija)
- prekomjerna tjelesna težina i pretilost

Nepromjenjivi čimbenici rizika za KVB uključuju:

- obiteljsku anamnezu (genetsko nasljeđe, kao što je obiteljska hiperkolesterolemija)
- prisutnost dijabetesa
- stariju dob (starenje samo po sebi povećava rizik za KVB)
- spol (muškarci imaju veći rizik od srčanih bolesti u usporedbi s predmenopauzalnim ženama)
- socioekonomski status (niži socioekonomski status povećava rizik od srčanih bolesti)
- kronični stres, depresija, anksioznost i socijalna izolacija također povećavaju rizik [5].

Dijagnoza kardiovaskularnih bolesti temelji se na simptomima i kliničkom stanju pacijenta. Na temelju medicinske anamneze, obiteljske povijesti i faktora rizika, liječnik će odabrati odgovarajuće postupke. Dijagnostički testovi uključuju elektrokardiogram (EKG), rendgenski snimak srca i pluća, laboratorijske pretrage krvi (uključujući srčane enzime i Troponin), test opterećenja (ergometrija), ultrazvuk srca (ehokardiografija), magnetsku rezonancu srca (MR), snimanje koronarnih arterija (koronarografija) i kateterizaciju srca.

Povišene razine LDL-kolesterola igraju ključnu ulogu u razvoju ateroskleroze i nakupljanju aterosklerotskih plakova u arterijama. To može dovesti do sužavanja arterija i izazvati kardiovaskularne incidente kao što su infarkt miokarda, ishemijski moždani udar i periferna arterijska bolest. Istraživanja pokazuju da oboljeli od obiteljske hiperkolesterolemije imaju značajno veći rizik za koronarne srčane bolesti i druge kardiovaskularne probleme. Važno je napomenuti da procjena individualnog kardiovaskularnog rizika predstavlja izazov jer postoji velika varijabilnost među oboljelima, uključujući koncentracije LDL-kolesterola i incidenciju kardiovaskularnih događaja [1].

Raznoliki faktori rizika, pravodobnom dijagnozom obiteljske hiperkolesterolemije i odgovarajuće liječenje postaju ključni. Rana detekcija i svjesnost o obiteljskoj hiperkolesterolemiji postali su naglašeni ciljevi putem međunarodnih projekata kao što su "Studija 10 zemalja" i "FH Studies Collaboration". Mjerenje koncentracija Lp(a) preporučuje se kao korak ka boljoj procjeni rizika, posebno kod osoba s obiteljskom anamnezom. Visoke koncentracije Lp(a) povezuju se s većim rizikom za kardiovaskularne incidente u mlađoj dobi [7, 8].

S obzirom na gore navedeno, postavljanje dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije i primjena pravodobnog liječenja iznimno su bitni u smanjenju rizika za ozbiljne kardiovaskularne događaje. Povećana svijest, kao i aktivno sudjelovanje u međunarodnim projektima, doprinose boljoj skrbi za oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije.

2.1. Uzroci obiteljske hiperkolesterolemije

Obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja genetski poremećaj metabolizma lipida koji se može prenijeti s roditelja na dijete, često nasljeđivanjem mutiranog gena od jednog ili oba roditelja. Ovaj poremećaj se manifestira izrazito visokim koncentracijama lipoproteina niske gustoće (LDL), poznatih kao „loš“ kolesterol, te visokim vrijednostima ukupnog kolesterola u krvi.

U slučaju obiteljske hiperkolesterolemije, koji je ujedno i urođeni visok kolesterol, javlja se mutacija u genima koji su odgovorni za uklanjanje kolesterola iz krvi [9]. Normalno, jetra proizvodi kolesterol koji se prenosi kroz krv tijelom, pružajući potrebni kolesterol stanicama koje ga koriste i pohranjuju prema potrebi. Višak kolesterola se vraća u jetru gdje se razgrađuje. No, kod obiteljske hiperkolesterolemije, proces uklanjanja lošeg (LDL) kolesterola iz krvi je usporen, što dovodi do nakupljanja kolesterola na stijenkama arterija. Osobe s ovim stanjem nasljeđuju jedan mutirani gen za LDL-kolesterol od oca i drugi od majke.

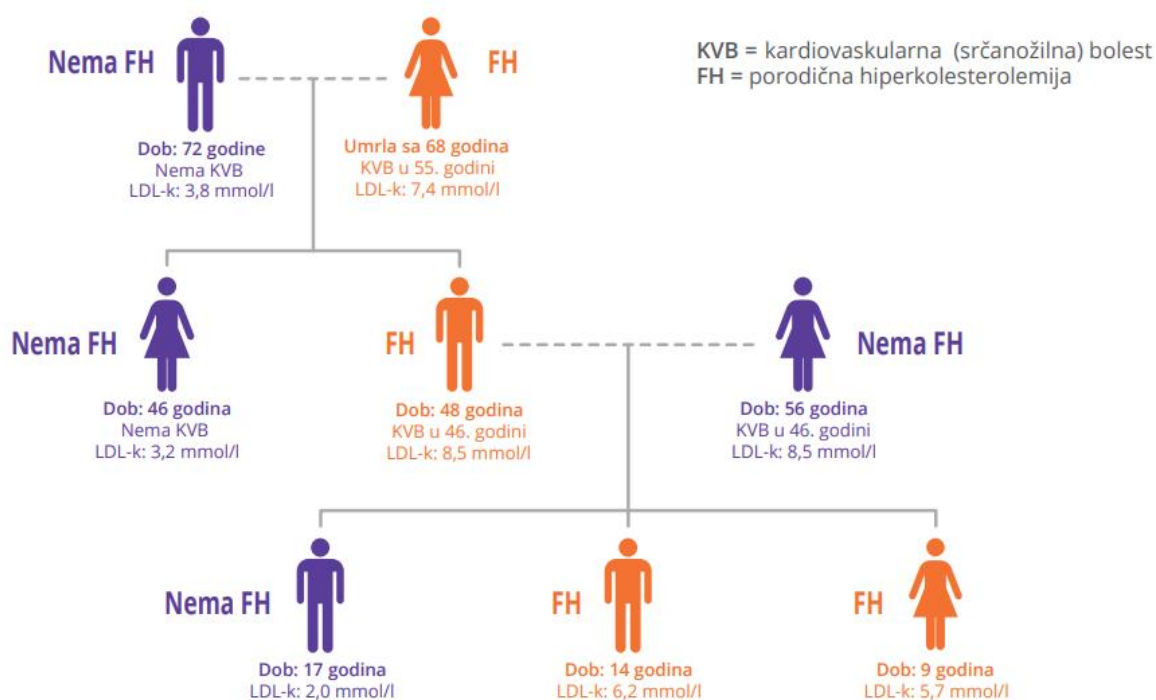
Postoji dvije varijante obiteljske hiperkolesterolemije ovisno o tome jesu li naslijeđena oba mutirana gena ili samo jedan:

Heterozigotni tip (HeFH): Ovo je oblik obiteljske hiperkolesterolemije u kojem je poremećaj naslijeđen od jednog roditelja. HeFH se javlja kod 1 od 200 do 1 od 500 osoba, a u Republici Hrvatskoj se procjenjuje da ima oko 15.000 oboljelih [10]. Bolesnici s HeFH obično nemaju simptome i često se dijagnosticiraju slučajno pri testiranju povišenih razina LDL-kolesterola ili

ciljanog probira. Premda su asimptomatski, mogu postojati objektivni znakovi aterosklerotskog procesa, kao što je zadebljanje unutarnjeg sloja krvnih žila (intima-medija) karotidnih arterija.

Homozigotni tip (HoFH): Ovdje je poremećaj naslijeđen od oba roditelja. HoFH se javlja kod otprilike 1 od 160.000 do 1 od 300.000 osoba. Osobe s HoFH imaju izrazito visoke vrijednosti LDL-kolesterola, što uzrokuje ubranu aterosklerozu. Osobe s neliječenim HoFH rijetko dožive 30 godina [10]. Simptomi ovog oblika bolesti mogu se pojaviti već u djetinjstvu, uključujući formiranje ksantoma. Visoke koncentracije LDL-kolesterola uzrokuju taloženje kolesterola oko tetiva (tendinozni ksantomi), iznad zglobova (tuberozni ksantomi) ili u koži (kožni ksantomi).

Ako je obiteljska hiperkolesterolemija naslijeđena od jednog roditelja, postoji 50% šanse da se prenese na dijete. No, ako su oba roditelja prenijela mutirani gen, djeca će sigurno naslijediti obiteljsku hiperkolesterolemiju. Vjerojatnost da bliski rođaci osobe s obiteljskom hiperkolesterolemijom također imaju isto stanje iznosi 50:50. Stoga je izuzetno važno testirati djecu s obiteljskom poviješću ovog stanja u ranoj dobi te započeti liječenje što je prije moguće [10].



Slika 2.1.1 Primjer obiteljskog stabla sa slučajevima obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: Hrvatsko kardiološko društvo: Što je porodična hiperkolesterolemija (FH)?, Sanofi-aventis Croatia d.o.o., Zagreb, 2020.

2.2. Postavljanje dijagnoze

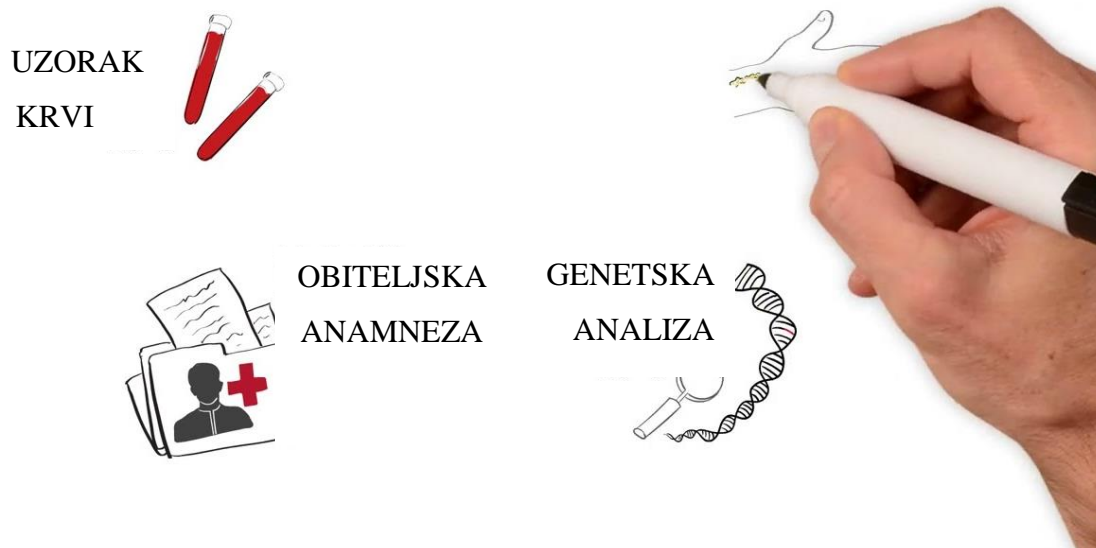
Dijagnoza obiteljske hiperkolesterolemije postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda bolesnika te laboratorijskih pokazatelja koji se vrednuju pomoću posebnog bodovnog sustava. Dodatna potvrda dolazi putem genetičkih testova koji otkrivaju prisutnost mutacija u genima za LDLR, APO B100 i PCSK-9 (vidi sliku 2.2.1). Postoje različiti dijagnostički pristupi kojima se može utvrditi obiteljska hiperkolesterolemija (kao što su Simon Broom sustav, Medped kriterij i Dutch Lipid Clinic Network kriterij). U zemljama Europske unije pa i u Republici Hrvatskoj, Dutch Lipid Clinic Network kriteriji su prihvaćeni i uključeni u smjernice Europskog društva za aterosklerozu za dijagnosticiranje obiteljske hiperkolesterolemije. Ovi kriteriji obuhvaćaju obiteljsku i osobnu povijest kardiovaskularnih događaja, fizikalni pregled (potencijalno prisutni klinički znakovi poput ksantoma, ksantelazma i arcus cornealis), razinu LDL-kolesterola i genetsku analizu (vidi tablicu 2.2.1). Genska analiza postupno postaje dostupna i u Republici Hrvatskoj, a trenutno je moguća zahvaljujući suradnji između Zavoda za bolesti metabolizma, Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb, koje je glavno središte za dijagnosticiranje i liječenje ove bolesti u Republici Hrvatskoj, te Centra za kardiovaskularnu genetiku Sveučilišta u Londonu [11].

Unatoč mogućnosti određivanja genskih mutacija koje uzrokuju obiteljsku hiperkolesterolemiju, Europsko društvo za aterosklerozu preporučuje da se liječenje započne na temelju kliničke dijagnoze, zbog velike varijabilnosti genskih mutacija i nedostatka mutacija s visokim postotkom detekcije (10-40%) [12, 13]. Preporučuje se obiteljsko probiranje u slučaju postavljene dijagnoze kod pojedinca [14]. Dijagnoza se temelji na zbroju bodova koji bolesnike svrstava u sljedeće kategorije: > 8 bodova za sigurnu dijagnozu, 6-8 bodova za vjerojatnu dijagnozu, 3-5 bodova za moguću dijagnozu te <3 bodova za malo vjerojatnu dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije [11]. Prilikom postavljanja dijagnoze, važno je isključiti sekundarne uzroke povišene razine kolesterola, provjeriti jetrenu i bubrežnu funkciju te hormone štitnjače. Također, treba obratiti pažnju na slučajeve "lažne obiteljske hiperkolesterolemije", posebno kod mutacija gena za ABCG5/G8 transporter, što uzrokuje rijetku bolest zvanu sitosterolemija, s povišenom koncentracijom biljnog sterola u plazmi [1]. Često korišteni laboratorijski enzimski testovi ne razlikuju koncentraciju kolesterola i biljnog sterola, pa je kod bolesnika s sitosterolemijom moguće da povišene razine kolesterola netočno upućuju na dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije. Procjenjuje se da čak 5-10% bolesnika kojima je postavljena dijagnoza obiteljske hiperkolesterolemije zapravo boluje od sitosterolemije, što od važnog kliničkog značenja jer se sitosterolemija liječi isključivo s ezetimibom [15].

| Dijagnostički kriteriji za heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju prema Dutch Lipid Clinical Network kriterijima | | |
|--|--|---------------|
| | Kriteriji | Bodovi |
| Obiteljska anamneza | Srodnik iz prvog koljena ima/o preuranjenu koronarnu bolest (muškarci mlađi od 55 godina, žene mlađe od 65 godina) i/ili LDL-kol. > 95th centile | 1 |
| | Srodnik iz prvog koljena ima/o ksantome i/ili djeca <18 god. s LDL-kol. >95 centile | 2 |
| Anamneza | Bolesnik ima preuranjenu koronarnu bolest (muškarci mlađi od 55 godina, žene mlađe od 65 godina) | 2 |
| | Bolesnik ima preuranjenu cerebralnu/periferu vaskularnu bolest (muškarci mlađi od 55 godina, žene mlađe od 65 godina) | 1 |
| Status | Ksantomi tetiva | 6 |
| | “Arcus cornealis” umlađih od 45 godina | 4 |
| LDL-kolesterol | >8.5 mmol/l | 8 |
| | 6.5-8.4 mmol/l | 5 |
| | 5.0-6.4 mmol/l | 3 |
| | 4.0-4.9 mmol/l | 1 |
| DNA analiza | Funkcionalne mutacije u LDLR, apo B ili PCSK-9 genima | 8 |
| Dijagnoza temeljena na zbroju bodova | Definitivna obiteljska hiperkolesterolemija | 8 ili > |
| | Vjerojatna obiteljska hiperkolesterolemija | Bodova 6-8 |
| | Moguća obiteljska hiperkolesterolemija | Bodova 3-5 |
| | Malo vjerojatno obiteljska hiperkolesterolemija | <3 |

Tablica 2.2.1 Dijagnostički kriteriji za heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju prema Dutch Lipid Clinical Network kriterijima, izvor: D. Leskovar, I. Pećin, Ž. Reiner: Porodična hiperkolesterolemija – kako je prepoznati i liječiti, Medix, bog. 27, br. 150/151, prosinac 2021.

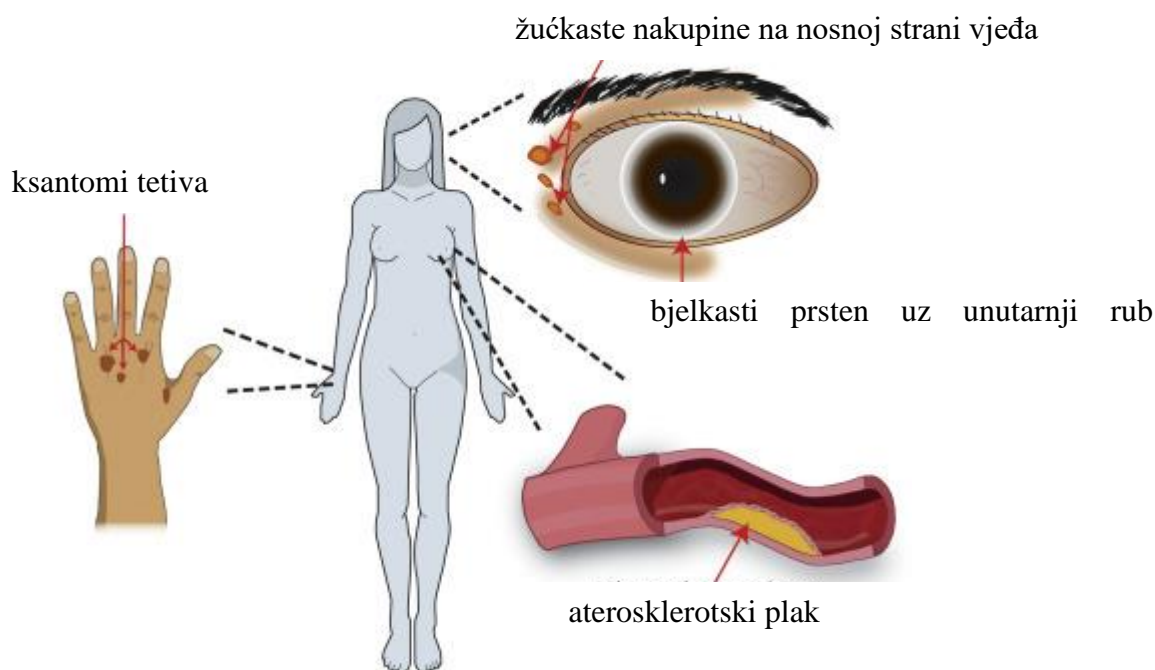
DIJAGNOZA



Slika 2.2.1 Postavljanje dijagnoze, izvor: <https://www.telegram.hr/pitanje-zdravlja/porodicna-hiperkolesterolemija-uzroci-simptomi-i-lijecenje-nasljedno-povisenog-kolesterola/>, dostupno 05.05.2023.

Povišena razina kolesterola u krvi je često neprimjetno stanje koje obično ne pokazuje jasne simptome. Međutim, kod obiteljske hiperkolesterolemije, povremeno se mogu javiti simptomi koji ukazuju na povišene razine kolesterola u krvi.

Svi liječnici mogu koristiti osobnu i obiteljsku anamnezu te vrijednosti LDL-kolesterola kako bi postavili sumnju na dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije, što ne bi trebao biti težak zadatak. Ksantomi, ksantelazme i arcus cornealis su klinički znakovi koji se rijetko pojavljuju. Oni se obično vide kod osoba s homozigotnim oblikom te ekstremno teškim slučajevima heterozigotne bolesti, ili kod starijih osoba koje već imaju razvijenu kardiovaskularnu bolest. Ksantomi su potkožne nakupine lipida, a ksantomi tetiva se obično pojavljuju na ekstenzornim stranama udova, posebno u području Ahilove tetive, što je karakteristično za postavljanje dijagnoze. Ksantelazme su žučkaste nakupine koje se mogu pojaviti na unutarnjoj strani vjeđa. One se često primjećuju kod starijih osoba koje nemaju značajno povećane koncentracije LDL-kolesterola. Arcus cornealis je bjelkasti prsten koji se formira uz unutarnji rub šarenice i nastaje taloženjem lipida. On se često primjećuje kod starije populacije, ali ako se pojavi kod osobe mlađe od 45 godina, treba posumnjati na obiteljsku hiperkolesterolemiju (vidi sliku 2.2.2) [16].



Slika 2.2.2 Simptomi obiteljske hiperkolesterolemije, izvor:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978032385857100033X>,

dostupno 05.06.2022.

Aterosklerotski proces kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom započinje već u djetinjstvu, što je dovelo do nužnosti uvođenja probira za ovu bolest i njezino ranije otkrivanje.

Od 2023. godine, pri upisu u prvi razred, školska medicina provodi sistematski pregled djece kako bi utvrdila njihovo psihofizičko stanje. U okviru ovog pregleda, sva djeca se upućuju u laboratorij radi mjerenja ukupne razine kolesterola u krvi. U slučaju pozitivnih rezultata, obiteljski liječnik će uključiti i ostale članove obitelji u daljnju obradu. Ovaj postupak je dio nacionalnog programa probira i ranog otkrivanja obiteljske hiperkolesterolemije. Cilj programa je podići svijest među ljudima o obiteljskoj hiperkolesterolemiji, te ih educirati kako prepoznati vlastiti ili potencijalni rizik od kardiovaskularnih bolesti koje mogu dovesti do prerane smrti. Također, postoje različiti upitnici koji mogu potaknuti sumnju na dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije [10]. Ti upitnici sastoje se od nekoliko pitanja:

1. Je li netko u vašoj obitelji ili rodbini doživio srčani ili moždani udar prije 55 godina?
2. Ima li netko u vašoj obitelji povišene razine kolesterola u krvi?
3. Imate li problema sa srcem poput Angine pectoris ili ste preboljeli srčani udar, a mlađi ste od 60 godina?
4. Imate li bjelkaste naslage oko očiju, iznad tetiva ili bjelkasti prsten oko šarenice (vidi sliku 2.2.3)?

Ako je odgovor DA na barem jedno od ovih pitanja, preporučuje se konzultacija s obiteljskim liječnikom i izrada lipidograma. Također, ako je odgovor DA na barem jedno pitanje i imate djecu, preporučuje se konzultacija s pedijatrom, specijalistom školske medicine ili obiteljskim liječnikom.



Slika 2.2.3 Prikaz upitnika za otkrivanje obiteljske hiperkolesterolemije, izvor:

http://zzjzbpz.hr/images/stories/skolska/Porodina_hiperkolesterolemija.pdf, dostupno 21.01.2023.

Za procjenu ranog otkrivanja aterosklerotskog procesa obično se koriste sljedeće metode:

- Mjerenje debljine intime medije karotida ultrazvukom
- Color dopler karotidnih arterija
- Pregled očne pozadine kako bi se utvrdilo prisustvo taloženja masti, odnosno lipida u oku (lipemija mrežnice) [10]

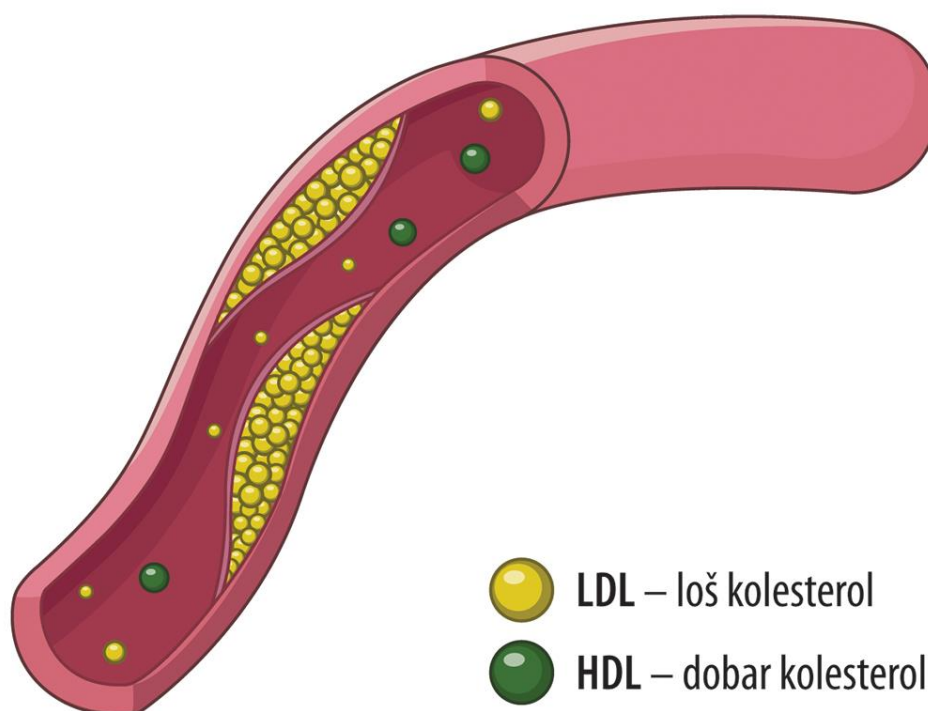
2.3. Ciljane vrijednosti LDL-kolesterola u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom

Koncentracija LDL-kolesterola u krvi predstavlja ključni parametar koji se pažljivo prati u kliničkoj praksi kako bi se procijenila učinkovitost terapije. Ovaj parametar čak je važniji od ukupne razine kolesterola. HDL-kolesterol, poznat kao lipoprotein velike gustoće, ima ulogu u skupljanju viška kolesterola iz krvi i tkiva te ga prenosi natrag u jetru. Time se smanjuje mogućnost taloženja kolesterola na stijenkama krvnih žila i potencijalni rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Iz tog razloga, HDL-kolesterol često nazivamo "dobrim kolesterolom". Važno je napomenuti da trenutno ne postoje lijekovi koji bi povećali HDL vrijednosti kako bi neutralizirali negativni utjecaj LDL-kolesterola (vidi sliku 2.3.1).

Trigliceridi su masne tvari koje se uglavnom apsorbiraju iz hrane. Oni igraju važnu ulogu kao izvor energije za organizam. Kada organizmu stoji na raspolaganju više energije nego što mu je potrebno, višak triglicerida se pohranjuje u masnom tkivu. Slično kao i kod LDL-kolesterola, previsoka razina triglicerida u krvi povezana je s povećanim rizikom od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti [17].

Da bi rezultati lipidnog profila bili pouzdani, preporučljivo je izbjegavati konzumaciju masne hrane 24 sata prije vađenja krvi. Također, potrebno je biti natašte u periodu od 8 do 12 sati prije uzimanja uzorka (dopušteno je konzumiranje samo vode). Uzorci krvi obično se uzimaju ujutro.

Dobar kolesterol vs. loš kolesterol



Slika 2.3.1 Proces ateroskleroze u koronarnim arterijama, izvor:

<https://naturalwealth.com.hr/zivjeti-zdravije/zdravlje-od-do-z/dobar-los-i-zao-ldl-i-hdl-kolesterol-29/>, dostupno 21.07.2017.

Europsko kardiološko društvo (ESC) i Europsko društvo za aterosklerozu (EAS) izdali su smjernice kojima su bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom svrstani u visokorizičnu skupinu za razvoj kardiovaskularnih događaja. Prema tim smjernicama, cilj liječenja za ove bolesnike je postizanje koncentracije LDL-kolesterola u krvi manje od 1,8 mmol/l ili smanjenje za barem 50% u odnosu na početne vrijednosti [1].

Međutim, kada bolesnici već imaju pretrpjeli kardiovaskularni incident ili već imaju razvijenu kardiovaskularnu bolest te se suočavaju s drugim pridruženim stanjima kao što su kronična bubrežna bolest, arterijska hipertenzija ili šećerna bolest, oni su svrstani u skupinu vrlo visokog rizika. Za ovu skupinu bolesnika preporučuju se ciljane vrijednosti LDL-kolesterola manje od 1,4 mmol/l ili smanjenje od barem 50% u odnosu na početne vrijednosti LDL-kolesterola (vidi tablicu 2.3.1) [18].

| Kategorija rizika | Ciljni LDL - kolesterol |
|-------------------|--|
| Umjereni rizik | Manje od 2,6 mmol/l |
| Visoki rizik | Smanjenje za najmanje 50% imanje od 1,8 mmol/l |
| Vrlo visoki rizik | Smanjenje za najmanje 50 % i manje od 1,4 mmol/l |

Tablica 2.3.1 Ciljni LDL - kolesterol na temelju rizika, izvor: F. Mach, C. Baigent, AL. Catapano, i dr.: ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, Eur Heart J., siječanj 2020.

Umjereni rizik za KVB:

- Mlađa životna dob.
- Osobe s dijabetesom tipa 2 koje imaju šećernu bolest manje od 10 godina i nemaju druge komorbiditete, uz povišeni LDL-kolesterol.
- Izračunata sistematska procjena koronarnog rizika (SCORE) od najmanje 1% i manje od 5% za 10-godišnji rizik od smrtonosne kardiovaskularne bolesti [18].

Visoki rizik za KVB:

- Visoka razina ukupnog kolesterola (> 8 mmol/l), LDL-kolesterola (> 4.9 mmol/l) ili visok krvni tlak ($\geq 180/110$ mmHg).
- Obiteljska hiperkolesterolemija.
- Dijabetes tipa 2 bez komorbiditeta.
- Dijabetes tipa 2 s komplikacijama.
- Šećerna bolest trajanja najmanje 10 godina s komplikacijama.
- Umjerena kronična bolest bubrega.
- Izračunata SCORE od najmanje 5% i manje od 10% za 10-godišnji rizik od smrtonosne kardiovaskularne bolesti [18].

Vrlo visok rizik za KVB:

- Potvrđena ateroskleroza ili bilo koja prethodna kardiovaskularna bolest.

- Šećerna bolest s komplikacijama.
- Rani razvoj šećerne bolesti tipa 1 dugog trajanja.
- Obiteljska hiperkolesterolemija i prethodna aterosklerotska kardiovaskularna bolest.
- Teška kronična bolest bubrega.
- Izračunata SCORE od najmanje 10% za 10-godišnji rizik od smrtonosne kardiovaskularne bolesti [18].

Važno je napomenuti da često dolazi do zabune jer "normalna" vrijednost LDL-kolesterola na nalazima često iznosi <3.0 mmol/l. Osobe koje se nalaze u kategorijama umjerenog, visokog ili vrlo visokog rizika trebaju shvatiti da za njih vrijede znatno niže ciljane vrijednosti LDL-kolesterola, jer imaju povećan kardiovaskularni rizik.

2.4. Liječenje obiteljske hiperkolesterolemije

Obiteljska hiperkolesterolemija je bolest koja se ne može izliječiti, međutim postoje načini kojima se ovo stanje može kontrolirati. Koncentracija LDL-kolesterola može se sniziti promjenom životnih navika, prilagodbom u prehrani te lijekovima. Već i kod kliničke dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije s obzirom na iznimno povišeni kardiovaskularni rizik liječenje treba započeti sa što ranijim i intenzivnijim snižavanjem LDL – kolesterola. Kako bi se na vrijeme spriječio kardiovaskularni incident optimalno bi bilo započeti liječenje u dječjoj ili adolescentnoj dobi, međutim zbog nedovoljne svijesti o obiteljskoj hiperkolesterolemiji, bolesnici nerijetko započinju liječenje tek nakon kardiovaskularnog incidenta. Osnova liječenja je snižavanje vrijednosti LDL-kolesterola jačim statinima uz dodatak ezetimiba (snižava razinu lipida u krvi tako da ometa apsorpciju kolesterola) po potrebi i uvođenje PSSK9 – inhibitora [1].

Statini su velike skupina lijekova koji blokiraju enzim ključan u sintezi kolesterola. Najčešće su korišteni lijekovi za smanjivanje koncentracije kolesterola zbog primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti. Mehanizam djelovanja statina jest inhibicija enzima 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze (HMG-CoA). Radi se o enzimu koji sudjeluje u ranom koraku sinteze kolesterola, te dovodi do smanjenja sinteze kolesterola u jetri i time smanjenje cirkulirajućeg kolesterola. Glavnina kolesterola u krv dolazi iz endogene sinteze, a tek manji dio prehranom. Uz smanjenje kolesterola te triglicerida za statine se navodi i njihovo protuupalno i antiaterogeno djelovanje i kad hiperlipidemija nije prisutna [1].

Nazivi statina prisutnih na našem tržištu:

- atorvastatini (Sortis, Atoris, Atorvox, Tulip, Torvas)
- fluvastatini (Lescol40, XL, Fluvascol)
- lovastatini (Artein)
- pravastatini (Staticard PL)
- rosuvastatini (Crestor, Coupet)
- simvastatini (Lipex, Statex, Protecta, Simvax, Simvastatin, Vasilip, Astax)

Prema smjernicama se uvodi maksimalna doza jačeg statina (Atorvastatin 80 mg/dan ili ekvivalent tome rosuvastatin 40 mg/dan) s ciljem postizanje željene koncentracije LDL-kolesterola. Inhibirajući enzim HMG-CoA (hidroksimetilglutaril-koenzim A) reduktazu statini sprečavaju sintezu kolesterola u jetri, a time povećavaju broj receptora za LDL na jetrenim stanicama i uklanjaju LDL čestice iz krvi, tj, smanjuju koncentracije LDL-kolesterola [1]. Oba jača statina (atorvastatin i rosuvastatin) imaju dulje poluvrijeme eliminacije (14 sati) te se stoga ne moraju nužno uzimati predvečer kao druge vrste statina. Ne preporučuje se uvođenje manje slabijih statina (simvastatin, fluvastatin), niti njihovih prirodnih zamjena (npr. ekstrakt crvene riže) [1].

Statini kao okosnica liječenja obiteljske hiperkolesterolemije pripadaju u najomraženije lijekove među pacijentima te se o njima mogu naći mnogo netočnih podataka pa je stoga važno educirati bolesnike i spriječiti brojne predrasude o njihovoj navodnoj štetnosti i brojnim nuspojavama. Često postavljeno pitanje u kliničkoj praksi pri uvođenju statina je „Hoću li lijek morati uzimati doživotno“? Za bolesnike koji imaju razvijenu kardiovaskularnu bolest odgovor je DA, jer je uzimanje statina dokazano korisno za bolesnike i utječe na očekivano trajanje njihova života. Bolesnici koji liječe primarnu hiperkolesterolemiju odgovor nije jednoznačan te je moguće da u slučaju potpune promjene životnih i prehrambenih navika dođe do sniženja razine lipida koje je moguće održati dijetom. Međutim u slučaju nasljednih hiperlipidemija kao što je obiteljska hiperkolesterolemija statine je potrebno uzimati doživotno.

Od nuspojava (mada rijetko) pojavljuje se porast jetrenih enzima i oštećenja mišićnih stanica (miozitis ili rabdomioliza). Nuspojave su češće kod starijih bolesnika te pri istodobnom uzimanju više lijekova [1].

Miopatija uzrokovana statinima:

Statine uvijek treba primjenjivati najmanjoj terapijskoj dozi kako bi rizik od miopatije bio što manji. Kod nekih bolesnika poznato je da povećavaju rizik od miopatije kao što su starija životna dob, kronična bolest bubrega te opstruktivna bolest jetre. Također miopatija se može javiti kod bolesnika s hipotireozom. Kliničku sliku miopatije karakterizira bol, te slabost proksimalnih skeletnih mišića, a može se pojaviti i osjetljivost mišića na dodir. Ponekad se bolesnici žale na poteškoće prilikom ustajanja iz sjedećeg položaja, te penjanja uza stube. Kod nekih bolesnika uz navedene simptome prisutan je i porast kreatin kinaze (CK). Rabdomioliza (teško oštećenje mišića) javlja se dosta rijetko, najčešće radi spore eliminacije statina uzrokovane interakcijom s drugim lijekovima. Međutim, važna je činjenica da je prava intolerancija, tj. miopatija inducirana statinima, rijetka pojava s incidencijom manjom od 5% [19].

Nuspojave vezane uz jetru:

Često se govori i o nuspojavama vezanima uz jetru. U mnogim smjernicama i preporukama je da se rutinski odrede transaminaze prije započinjanja terapije statinima, te tri mjeseca nakon početka terapije. Navodi se da je kliničko bitno oštećenje jetre uzrokovano statinima jako rijetko i nepredvidljivo te da praksa rutinskog određivanja transaminaza ne dovodi do prepoznavanja ili prevencije oštećenja jetre [19].

Pozitivni učinci statina:

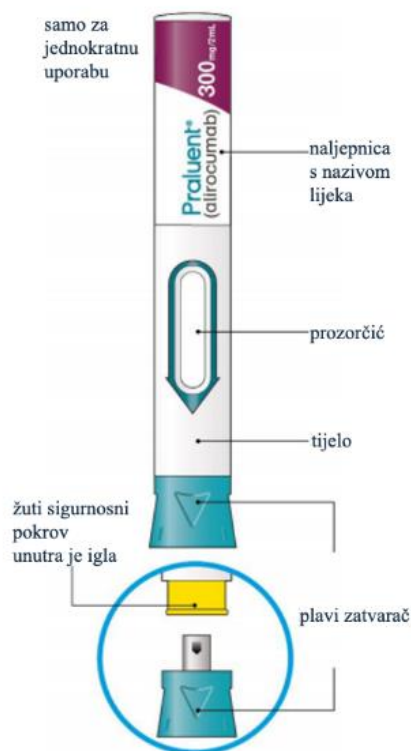
Dokazano je da upotreba statina smanjuje kardiovaskularni rizik upravo radi snižavanja koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola. Pozitivni učinci statina značajno nadmašuju njihove nuspojave te ih je važno primjenjivati dozama primjerenim primarnoj i sekundarnoj prevenciji aterosklerotske bolesti.

Ezetimib je noviji lijek (Ezetrol 10), koji se koristi u kombinaciji sa statinima, ali se može davati i sam kada su statini kontraindicirani. Koči apsorpciju kolesterola iz crijeva te time smanjuje njihovu razinu u krvi. Primjenjuje se u bolesnika s vrlo visokim ili visokim kardiovaskularnim rizikom u kojih je na terapiji statinom koncentracija LDL-kolesterola ≥ 2.5 mmol/l po preporuci specijalista internista, kardiologa ili endokrinologa. Sam ezetimib ne utječe na smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, ali u kombinaciji sa statinima bitno smanjuju rizik [20].

PCSK-9 (proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9) - inhibitori su monoklonska protutijela (evolokumab, alirokumab), koji sprečavaju razgradnju LDL receptora na hepatocitima povećavajući broj receptora i razgradnju LDL-kolesterola [9 i 21].

PCSK-9 – inhibitori dodatno smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola za oko 60%, te smanjuje kardiovaskularni rizik i smrtnost ne samo u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom već i u onih koji je nemaju. Primjenjuje se kod bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (koji imaju 6 ili više bodova prema Dutch Lipid Clinic Network) bez aterosklerotske KVB kod kojih su vrijednosti LDL-kolesterola više od 5 mmol/l, unatoč liječenju s maksimalnim dozama statina i ezetemibom od 10 mg. Također se primjenjuje u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji imaju aterosklerotsku KVB te unatoč liječenju visokim dozama statina i ezetemiba LDL-kolesterol je viši od 3,6 mmol/l, po preporuci specijalista internista, kardiologa ili endokrinologa. Za bolesnike s preboljelim akutnim koronarnim sindromom kod kojih su vrijednosti LDL-kolesterola više od 3,6 mmol/l unatoč liječenju visokim dozama statina i ezetimiba a nemaju dokazanu obiteljsku hiperkolesterolemiju također se primjenjuje PCSK-9-inhibitor po preporuci specijalista kardiologa. Liječenje mora biti odobreno od ustanove u kojoj se bolesnik liječi tj, Bolničko povjerenstvo za lijekove odobrava svakih 6 mjeseci prvih godinu dana, a poslije toga svakih 12 mjeseci liječenja [1].

Primjena PCSK-9 inhibitora je u obliku supkutane injekcije jednom u 14 dana ili jednom u mjesec dana ovisno o ciljanoj vrijednosti LDL-kolesterola. Od nuspojava za sad su zabilježene lokalno crvenilo na mjestu uboda i kašalj, dok težih nuspojava nema (vidi sliku 2.3.2).



Slika 2.3.2 PCSK9 – inhibitor, izvor:

<https://www.ateroskleroza.emed.hr/vijesti/151/MJESE%C4%8CNA%20INJEKCIJA%20LIJEKA%20PRALUENT%20%28ALIROKUMAB%29%20U%20DOZI%20OD%20300%20MG>,
dostupno 10.02.2023.

Prema smjernicama o liječenju hiperkolesterolemije koje je izdalo Europsko kardiološko društvo te Europsko društvo za aterosklerozu nakon dvaju velikih istraživanja koja su dokazala učinkovitost inhibitora proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9i), ali i važnu činjenicu da svako dodatno sniženje LDL kolesterola smanjuje povišeni kardiovaskularni rizik, odnosno da ne postoji preniska ciljna koncentracija LDL kolesterola u krvi.

Preporučene smjernice posebno su se odrazile na preporuku o mnogo nižim koncentracijama LDL kolesterola u krvi, posebno za osobe s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, upravo zbog te činjenice je prepoznata potreba kombiniranjem statina s drugim hipolipemicima, prije svega ezetimiba, a zatim i PCSK9. Također se preporučuje kod osoba s visokim rizikom uz primjenu statina i omega – 3 masne kiseline [22].

Ubrzo će na našem tržištu biti dostupan novi unutar stanični inhibitor PCSK-9, inkulisiran. Inkulisiran je mala interferirajuća RNA (si RNA) koja sprječava translaciju PCSK-9, a prednost mu

je da se daje dvaput godišnje visokorizičnim bolesnicima kao što su oboljeli od obiteljske hiperkolesterolemije. Aplicira se supkutanom injekcijom, a od nuspojava za sada su zabilježene lokalno crvenilo na mjestu uboda i bronhitis, dok težih nuspojava nema. Radi se o lijeku koji je jednako efikasan kao i inhibitor PCSK-9 u smanjivanju LDL-kolesterola te se nalazi u fazi II i III ORION studije [23].

Također smjernice ESC i EAS posebnu pažnju pridodaju prevenciji ASKVB-a kroz promociju zdravih životnih navika, procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika te poduzimanja preventivnih i terapijskih mjera prema pojedincu.

2.5. Život s obiteljskom hiperkolesterolemijom

Obiteljska hiperkolesterolemija, kada se pravovremeno dijagnosticira i liječi, ne mora nužno biti smrtonosna bolest. Iako ne možemo mijenjati obiteljsku anamnezu, možemo i trebamo preispitati način života kojim živimo te prihvatiti činjenicu o nasljednoj bolesti. Postoji mogućnost djelovanja na rizične čimbenike koji mogu ubrzati razvoj bolesti.

Među rizičnim čimbenicima za nastanak kardiovaskularnih bolesti ističe se pušenje. Pušenje samostalno oštećuje krvne žile, povećavajući time rizik od infarkta miokarda. Ono povećava periferni otpor u krvnim žilama, što rezultira povećanjem sistoličkog i dijastoličkog tlaka te opterećenjem srca. Također, pušenje neposredno oštećuje stijenku krvnih žila, potičući početak procesa ateroskleroze u njima. Suočeni s činjenicom da je pušenje danas najrasprostranjenija i zakonski prihvaćena droga, posebno je važno da pušači ozbiljno razmotre prestanak pušenja, budući da ovaj štetni običaj značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti [10].

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, preporučuje se redovita tjelesna aktivnost od najmanje 30 minuta dnevno. Uvođenjem redovite tjelesne aktivnosti i smanjenjem prekomjerne tjelesne težine, moguće je sniziti razinu LDL-kolesterola. Istraživanja također upućuju na povezanost abdominalne pretilosti, odnosno nakupljanja masnog tkiva u području trbuha, s razvojem hiperkolesterolemije.

Preporučuje se prakticiranje tjelesne aktivnosti koja obuhvaća najmanje 30 minuta dnevno, najmanje pet puta tjedno. Odrasle osobe (u dobi od 18 do 65 godina) bi trebale težiti minimalno 150 minuta tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta, ili najmanje 75 minuta visokog intenziteta

svaki tjedan. Cilj bi trebao biti usvojiti tjelesnu aktivnost kao redoviti dio svakodnevnog života. Naravno, intenzitet tjelesnih aktivnosti treba prilagoditi dobi i eventualnim popratnim zdravstvenim stanjima [10]. Aktivno sudjelovanje u tjelesnim aktivnostima također predstavlja odličan način za smanjenje stresa i održavanje kontroliranja tjelesne težine, što su ključni faktori rizika u razvoju kardiovaskularnih bolesti (vidi sliku 2.5.1).



Slika 2.5.1 Tjelesna aktivnost, izvor: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/kako-sprijeciti-nastanak-kardiovaskularnih-bolesti/>, dostupno 29.09.2022.

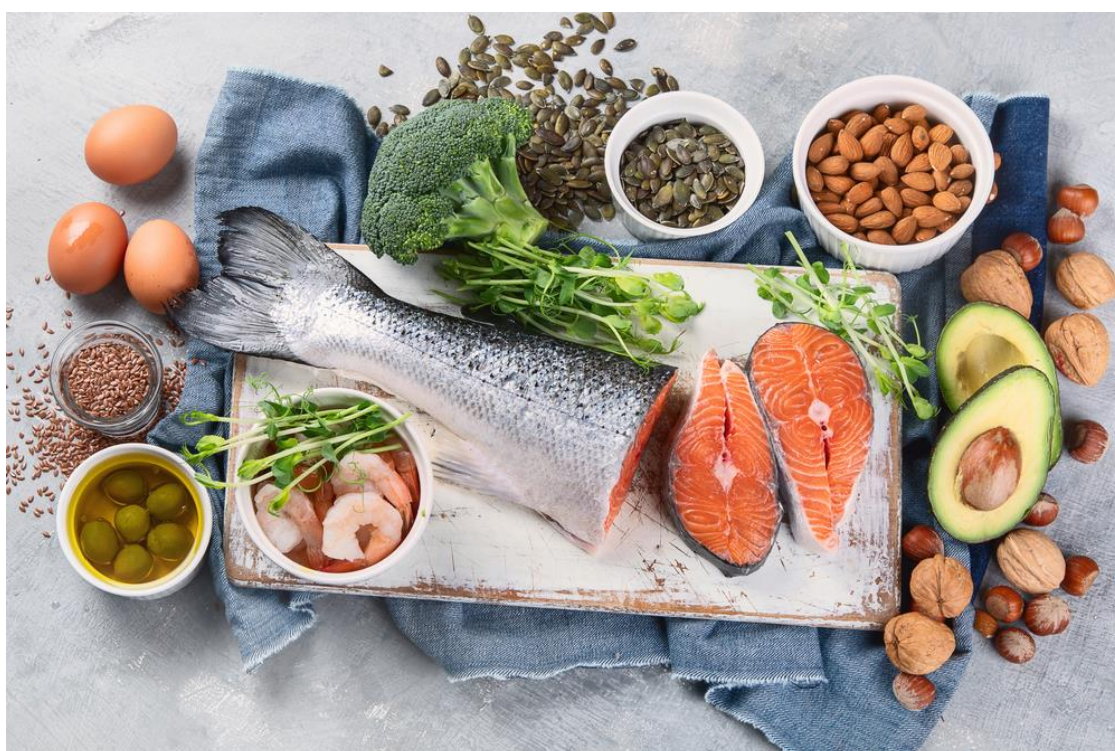
U procesu liječenja obiteljske hiperkolesterolemije, osim farmakoloških intervencija, ključno je promijeniti nezdrave životne navike i promovirati uravnotežen način života kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik. U tu svrhu, mediteranska prehrana se smatra zlatnim standardom prehrane. Pristup smanjenja unosa zasićenih masnih kiselina i kolesterola ima iznimno važnu ulogu [10].

Važno je biti svjestan da zasićene masne kiseline prisutne u namirnicama kao što su slanina, kokosovo i palmino ulje, svinjska i janjeća mast te mliječne masti, mogu negativno utjecati na zdravlje krvnih žila. Stoga je preporučljivo smanjiti njihov unos i umjesto toga u prehranu uključiti namirnice poput ribe, pilećih i purećih prsa, koje su manje bogate zasićenim masnim kiselinama. Posebno se ističe važnost konzumacije ribe poput skuše, srdela i tune, bogate omega-3 masnim kiselinama koje su korisne za kardiovaskularno zdravlje. Kao izvor masnoće, maslinovo ulje je prepoznato kao optimalan izbor [10].

Potrebno je posebno naglasiti izbjegavanje transmasnih kiselina, koje se nalaze u brzoj hrani kao i pekarskim proizvodima, prženoj hrani, pakiranim obrocima i zamrznutoj hrani. Prehrana obogaćena proteinima, kao što su riba, bijelo meso peradi i fermentirani mliječni proizvodi sa smanjenim udjelom mliječne masti, ima pozitivan utjecaj na regulaciju kolesterola.

Uključivanje veće količine voća i povrća u prehranu, raspoređenih kroz 4-5 porcija dnevno, pridonosi unosu vitamina, minerala i prehrambenih vlakana. Hrana bogata topivim vlaknima, kao što su grah, mahunarke, prokulice, češnjak, bobičasto voće te voće i povrće s visokim sadržajem vitamina C i beta karotena (naranče, brokula, kelj, špinat, mrkva), može biti od pomoći u kontroli kolesterola. Potrebno je smanjiti unos soli i šećera, izbjegavati energetske napitke te gazirane i zaslađene napitke [10].

Napomenimo, ipak, da promjene u prehrani i načinu života, iako ključne za ukupno zdravlje, samostalno neće biti dovoljne za obuzdavanje obiteljske hiperkolesterolemije. Uz navedene promjene, kontinuirana terapija lijekovima ostaje neophodna u upravljanju ovim nasljednim poremećajem.



Slika 2.5.2 Pravilna prehrana kod obiteljske hiperkolesterolemije, izvor:

<https://www.fitness.com.hr/prehrana/nutricionizam/Hrana-koju-znanost-podrzava-u-borbi-protiv-loseg-ldl-kolesterola.aspx>, dostupno 15.04.2015.

Suočavanje s pojedinačnim čimbenikom rizika može donijeti olakšanje, ali kako bismo značajno smanjili vjerojatnost za razvoj kardiovaskularnih bolesti, ključno je sagledati cjelokupni životni stil. Iako fokus na pojedinačne aspekte može biti koristan, širi pristup životnom stilu ima presudan utjecaj na prevenciju ovih bolesti.

Kada se suočimo s kardiovaskularnom bolešću poput obiteljske hiperkolesterolemije, važno je održati zdrav način života i aktivno se brinuti za svoje zdravlje, unatoč prisutnosti nasljednog faktora. Održavanje aktivnog stila života ima ključnu ulogu u produljenju životnog vijeka i smanjenju rizika od pogoršanja stanja [10].

S obzirom na sveobuhvatnu sliku bolesti, važno je uskladiti prehranu, tjelesnu aktivnost i druge navike kako bismo stvorili optimalne uvjete za zdravlje. Osiguranje pravilne prehrane, redovite tjelesne aktivnosti i kontrole drugih faktora rizika pridonosi ne samo trenutnom blagostanju već i dugoročnoj prevenciji kardiovaskularnih problema [10].

2.6. Genetska predispozicija i objašnjenje nasljednosti

U suvremenom razumijevanju medicinske genetike, obiteljska hiperkolesterolemija (FH) predstavlja jednu od najčešćih nasljednih metaboličkih poremećaja s ozbiljnim posljedicama za kardiovaskularno zdravlje. Kroz dubinsku analizu genskih varijacija povezanih s FH te razmatranje složenih epigenetskih čimbenika, ova studija istražuje i objašnjava nasljedne uzroke ove bolesti i njezin utjecaj na kardiovaskularne događaje [24].

FH se temelji na nasljednim mutacijama gena koji reguliraju metabolizam kolesterola, posebice lipoproteina niske gustoće (LDL). Rizične genske varijacije dovode do izrazito povišenih razina LDL-kolesterola u krvi, što u konačnici rezultira razvojem ateroskleroze i povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti poput koronarne bolesti srca i infarkta miokarda.

Analiza genetskih varijacija povezanih s FH postavlja temelje za razumijevanje mehanizama bolesti. Mutacije gena za LDL receptor, apolipoprotein B100 i druge ključne komponente lipoproteina dovode do poremećaja u njihovom transportu i razgradnji, uzrokujući nakupljanje kolesterola u stijenkama arterija. Različite genske varijacije rezultiraju različitim fenotipima FH, što ukazuje na složenu genetičku osnovu bolesti [24].

Epigenetski čimbenici igraju značajnu ulogu u regulaciji ekspresije gena povezanih s hiperkolesterolemijom. Modifikacije DNA i histona, poput metilacije i acetilacije, mogu modulirati aktivnost gena odgovornih za metabolizam kolesterola. Ovi čimbenici mogu utjecati na regulaciju LDL receptora i drugih ključnih proteina u metaboličkim putevima kolesterola [25]. Osim genskih mutacija, epigenetske promjene pružaju dodatno razumijevanje varijabilnosti u fenotipima FH.

Kroz dubinsku analizu genskih varijacija i epigenetskih čimbenika povezanih s obiteljskom hiperkolesterolemijom, ova studija ukazuje na složenost nasljedne predispozicije i ulogu koju igraju različiti genetski i epigenetski faktori u razvoju bolesti. Razumijevanje ovih mehanizama može potaknuti razvoj ciljanih terapija i preventivnih mjera za bolesnike s FH te doprinijeti smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti [24].

2.7. Mehanizmi povećanog rizika u obiteljskoj hiperkolesterolemiji

Obiteljska hiperkolesterolemija (FH) predstavlja nasljedni poremećaj metabolizma lipida koji je često praćen izrazito visokim koncentracijama lipoproteina niske gustoće (LDL) - poznatih kao glavni prenositelji kolesterola u krvi [24]. Ova povišena razina LDL-kolesterola značajno povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, uključujući akutni koronarni sindrom (AKS). Pitanje koje se postavlja jest koji su mehanizmi koji leže u osnovi povećanog rizika od AKS kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom?

Jedan od ključnih mehanizama povećanog rizika jest razvoj ateroskleroze - procesa koji se temelji na nakupljanju masnih naslaga unutar arterijskih stijenki. Povišeni LDL-kolesterol pridonosi oksidativnom stresu i upalnom odgovoru u arterijama, što pokreće stvaranje aterosklerotskih plakova. Ovi plakovi mogu dovesti do suženja arterija i stvaranja tromba, što je ključni događaj u razvoju AKS [24].

Genetska varijabilnost igra bitnu ulogu u mehanizmima povećanog rizika. Mutacije u genima koji reguliraju metabolizam lipoproteina mogu rezultirati smanjenom funkcionalnošću lipoproteinskih čestica, uključujući LDL receptore. Ovo može dovesti do sporije eliminacije LDL-čestica iz cirkulacije, čime se povećava rizik od njihovog taloženja u arterijama.

Upalni procesi u arterijskim stijenkama imaju ključnu ulogu u destabilizaciji aterosklerotskih plakova. Osobe s obiteljskom hiperkolesterolemijom često imaju kronično povećane razine upalnih markera, što povećava vjerojatnost puknuća plaka i formiranja tromba [26].

Endotel, unutarnji sloj arterija, igra vitalnu ulogu u održavanju vaskularne homeostaze. U osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom često dolazi do endotelne disfunkcije, što dovodi do smanjene produkcije dušičnog oksida - tvari koja širi krvne žile i regulira protok krvi. Ovo može pridonijeti povećanju krvnog tlaka i stvaranju povoljnog okruženja za razvoj ateroskleroze [26].

2.8. Epidemiološki podaci o kardiovaskularnom riziku kod obiteljske hiperkolesterolemije

Epidemiološki podaci imaju ključnu ulogu u razumijevanju rasprostranjenosti i kardiovaskularnog rizika kod obiteljske hiperkolesterolemije. Brojna istraživanja su istaknula visoku učestalost ove genetske bolesti te njezinu povezanost s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Kroz analizu epidemioloških podataka, postaje jasno da FH predstavlja značajan javnozdravstveni izazov.

Istraživanja su pokazala da FH ima značajno veću prevalenciju u odnosu na opću populaciju. Studije provedene u različitim zemljama diljem svijeta pokazuju da se heterozigotni oblik obiteljske hiperkolesterolemije javlja u rasponu od 1:200 do 1:500, dok je incidencija homozigotnog oblika rjeđa, obično manja od 1:1.000 [27].

Kardiovaskularni rizik kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom je izuzetno visok. Prema različitim studijama, bolesnici s FH imaju i do 20 puta veći rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja u usporedbi s općom populacijom. To uključuje raniju pojavu koronarne bolesti, infarkta miokarda, moždanog udara i drugih aterosklerotskih komplikacija [28].

Jedna od značajnih karakteristika obiteljske hiperkolesterolemije je i asimptomatska priroda bolesti. Mnogi bolesnici nemaju jasne simptome ili ih ignoriraju, što dodatno komplicira dijagnosticiranje i liječenje. Ovo je važan epidemiološki aspekt jer upućuje na potrebu za probirnim programima i edukacijom kako bi se bolest otkrila u ranim fazama.

Epidemiološki podaci također naglašavaju važnost pravodobne dijagnoze i liječenja obiteljske hiperkolesterolemije. Ranim otkrivanjem bolesti i primjenom odgovarajućih terapijskih mjera, moguće je značajno smanjiti kardiovaskularni rizik kod ovih bolesnika. Stoga su javnozdravstveni naponi usmjereni prema prepoznavanju obiteljske hiperkolesterolemije i pravodobnom liječenju od iznimne važnosti [29].

Epidemiološki podaci su ključni za razumijevanje globalnog utjecaja obiteljske hiperkolesterolemije na javno zdravstvo. Njihova analiza omogućuje razvoj učinkovitih strategija prevencije, dijagnoze i liječenja kako bi se smanjio teret kardiovaskularnih bolesti povezanih s ovom genetskom predispozicijom.

2.9. Povezanost između genotipa i fenotipa u odnosu na kardiovaskularni rizik

Povezanost između genotipa i fenotipa ima ključnu ulogu u razumijevanju kardiovaskularnog rizika kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Genotip se odnosi na genetski materijal i varijacije gena koje su prisutne kod pojedinca, dok fenotip predstavlja opažljive karakteristike pojedinca, uključujući fizičke, biokemijske i kliničke parametre. U slučaju FH, genotipske varijacije igraju ključnu ulogu u određivanju razine kolesterola u krvi i povećanju kardiovaskularnog rizika.

Genetske varijacije odgovorne za obiteljsku hiperkolesterolemiju često se povezuju s promjenama u enzimima i proteinima koji sudjeluju u metabolizmu lipida. Mutacije u genima poput LDL receptora (LDLR), apolipoproteina B (APOB) i proprotein konvertaze subtilizin/kexin tip 9 (PCSK9) mogu dovesti do poremećaja uklanjanja LDL kolesterola iz krvi i time uzrokovati povećanje razine LDL kolesterola. Ove genetske varijacije su povezane s višim razinama LDL kolesterola, čime se povećava rizik od aterosklerotskih bolesti [30].

Povezanost između genotipa i fenotipa u obiteljskoj hiperkolesterolemiji ima duboke implikacije za kardiovaskularni rizik. Osobe s specifičnim mutacijama u genima koji reguliraju metabolizam lipida imaju veći rizik od razvoja aterosklerotskih plakova i kardiovaskularnih događaja poput srčanog udara ili moždanog udara. Kroz identifikaciju ovih genetskih varijacija, moguće je

prepoznati osobe s povećanim rizikom i pravovremeno intervenirati kako bi se smanjio potencijalno ozbiljan kardiovaskularni ishod.

Razumijevanje povezanosti između genotipa i fenotipa također otvara vrata personaliziranoj medicini. Individualizirani pristup liječenju, temeljen na genetskom profilu bolesnika, omogućuje odabir optimalnih terapija za svakog pacijenta. Na primjer, bolesnici s određenim genetskim varijacijama koje utječu na funkciju LDL receptora mogli bi imati veću korist od terapije inhibitorima PCSK9 kako bi se dodatno snizile razine LDL kolesterola [30].

2.10. Klinička slika i komplikacije akutnog koronarnog sindroma kod obiteljske hiperkolesterolemije

Klinička slika akutnog koronarnog sindroma kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom može biti kompleksna i ozbiljna, uz značajne komplikacije koje se mogu pojaviti. Osobe s FH već imaju povišene razine LDL kolesterola od mlade dobi, što dovodi do brže progresije ateroskleroze i povećanog rizika od razvoja ACS-a [27].

ACS obuhvaća stanja kao što su nestabilna angina pectoris i srčani udar (infarkt miokarda). Simptomi uključuju bol u prsima, osjećaj pritiska, zadihanost, mučninu i povraćanje. Osobe s FH često iskuse ACS u mlađoj dobi nego opća populacija, a ozbiljnost simptoma i komplikacija može biti veća. ACS kod osoba s FH često je povezan s većim oštećenjem srčanog mišića i lošijim ishodima.

Komplikacije ACS-a kod osoba s FH mogu uključivati produljeni oporavak, veći rizik od razvoja srčane insuficijencije i potrebu za invazivnim postupcima poput perkutane koronarne intervencije (PCI) ili koronarne bypass operacije (CABG). Povećan kardiovaskularni rizik u FH također može rezultirati višom stopom recidiva ACS-a i potrebnim dugotrajnijim praćenjem i liječenjem [27].

Rano prepoznavanje i agresivno liječenje FH ključni su za smanjenje rizika od ACS-a i njegovih komplikacija. Terapija statinima i drugim lipid-snižavajućim lijekovima često se koristi kako bi se postigle ciljane razine kolesterola. Osim toga, osobama s FH može se preporučiti antiagregacijska terapija, a u nekim slučajevima i invazivni postupci kako bi se osigurala optimalna funkcija koronarnih arterija.

Klinička slika ACS-a kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom istovremeno zahtijeva brzu reakciju medicinskog tima i dugotrajno praćenje kako bi se minimalizirali rizik i potencijalne komplikacije. Važno je naglasiti potrebu za sveobuhvatnim pristupom koji uključuje liječenje kolesterola, praćenje srčane funkcije i implementaciju preventivnih mjera kako bi se smanjila ozbiljnost ACS-a i poboljšao ishod kod ovih pacijenata [27].

2.11. Interakcija gena i okoliša u kontekstu povećanog kardiovaskularnog rizika

Interakcija gena i okoliša igra ključnu ulogu u određivanju povećanog kardiovaskularnog rizika kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Dok genetska predispozicija određuje osnovni temelj visokih razina LDL kolesterola i potencijalno većeg rizika od ateroskleroze, okolišni faktori mogu značajno modulirati ove učinke.

Okolišni čimbenici kao što su prehrana, tjelesna aktivnost, pušenje i stres mogu dodatno utjecati na razinu kolesterola i rizik od razvoja kardiovaskularnih problema kod osoba s FH. Primjerice, loše prehrambene navike koje uključuju unos visokog sadržaja zasićenih masti i šećera mogu pogoršati hiperkolesterolemiju i doprinijeti aterosklerozi. Slično tome, pušenje povećava upalne procese u tijelu i oštećuje krvne žile, što dodatno komplicira već povećani rizik kod osoba s FH [27].

Studije su također pokazale da tjelesna aktivnost ima značajan utjecaj na metabolizam kolesterola i rizik od kardiovaskularnih bolesti. Osobe s FH koje redovito vježbaju mogu imati povoljnije profile lipida i smanjeni rizik od razvoja komplikacija. Međutim, nedostatak tjelesne aktivnosti može pogoršati genetski uvjet i dovesti do ozbiljnijih kardiovaskularnih problema [27].

Važno je naglasiti da su genetski i okolišni čimbenici međusobno povezani te da njihova interakcija može imati višestruke učinke na povećani kardiovaskularni rizik kod osoba s FH. Razumijevanje ovih kompleksnih interakcija ključno je za pristup personalizirane medicine, gdje bi se terapija i prevencija prilagodili individualnim karakteristikama svakog pacijenta.

2.12. Mogućnosti prediktivne medicinske genetike u procjeni rizika od akutnog koronarnog sindroma

Mogućnosti prediktivne medicinske genetike igraju ključnu ulogu u procjeni rizika od akutnog koronarnog sindroma (ACS) kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ova nova grana medicinske genetike omogućuje nam da dublje razumijemo kako geni mogu utjecati na povećanu osjetljivost prema razvoju kardiovaskularnih problema [31].

Pravilno identificiranje genetskog profila kod osoba s FH može nam pružiti ključne informacije o njihovom predisponiranju za razvoj ACS-a. Genetski testovi omogućuju nam prepoznavanje specifičnih mutacija koje su povezane s povećanim rizikom od ateroskleroze i ranih kardiovaskularnih događaja. Na primjer, mutacije u genima koji reguliraju metabolizam lipida i regulaciju kolesterola mogu značajno povećati sklonost ka razvoju ACS-a kod osoba s FH [31].

Prediktivna medicinska genetika također nam omogućuje identifikaciju osoba s FH koje su posebno osjetljive na određene terapije ili koje mogu imati ozbiljnije komplikacije. Individualizirani pristup liječenju temeljen na genetskim informacijama može rezultirati boljim ishodima liječenja i smanjenjem rizika od ACS-a [31].

Međutim, važno je napomenuti da su ove mogućnosti prediktivne medicinske genetike još uvijek u razvoju i zahtijevaju daljnje istraživanje i validaciju. Osim toga, genetski faktori nisu jedini koji utječu na razvoj ACS-a, već su i okolišni čimbenici i životni stil ključni. Stoga je važno holistički pristupiti procjeni rizika od ACS-a uzimajući u obzir sve relevantne čimbenike.

U budućnosti, očekuje se da će napredak u prediktivnoj medicinskoj genetici omogućiti precizniju procjenu rizika od ACS-a i omogućiti personaliziranu prevenciju i terapiju za osobe s FH [31].

3. Istraživački dio

Cilj ovog istraživanja je istražiti učestalost obiteljske hiperkolesterolemije kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Ova se bolest u Republici Hrvatskoj, kao i u mnogim drugim zemljama prerijetko dijagnosticira te u pravilu neodgovarajuće liječi. Unatoč dobro znanim posljedicama ove bolesti, svjesnost o njoj nažalost je vrlo niska kako u općoj populaciji tako i među liječnicima.

Postavljene su hipoteze:

H1: Osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije češće doživljavaju kardiovaskularni incident (infarkt miokarda i CVD)

H2: Osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije na razini primarne zdravstvene zaštite ne dobivaju odgovarajuću terapiju statinima.

H3: Osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije imaju značajno češću pozitivnu obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih incidenata

H4: Kliničkom obradom i pravovremenim prepoznavanjem dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije značajno se povećava učestalost odgovarajuće terapije statinima.

3.1. Metode istraživanja i izbor uzorka

U dubljem istraživanju obiteljske hiperkolesterolemije (FH) naglasak je stavljen na analizu metoda istraživanja, postupaka prikupljanja uzoraka te analizu bioloških markera koji su povezani s FH [23]. Ovaj odjeljak također uključuje razmatranje etičkih aspekata pri odabiru ispitanika i pristupu prikupljanja kliničkih podataka te analizira validaciju i pouzdanost korištenih metoda.

Prikupljanje uzoraka krvi od ispitanika je provedeno uz poštivanje etičkih smjernica i standarda. Analize uzoraka krvi omogućile su kvantifikaciju razine LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i drugih lipidnih parametara koji su ključni za razumijevanje veze između genskih varijacija i metaboličkog profila ispitanika [32]. Ovakav dublji uvid omogućuje bolje razumijevanje predispozicije za FH i njezinog utjecaja na razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Etički aspekti su od suštinskog značaja u istraživanju povezanom s ljudima. Pri odabiru ispitanika, pristup je temeljen na transparentnosti i informiranju ispitanika o svrsi i ciljevima istraživanja. Etička pitanja poput povjerljivosti podataka, dobrovoljnosti sudjelovanja i informiranog pristanka

pažljivo su razmotrena i implementirana. Ovakav odgovoran pristup osigurava integritet istraživanja i zaštitu prava sudionika.

Validacija i pouzdanost metoda su ključni aspekti u znanstvenom istraživanju. Analitičke metode korištene za kvantifikaciju lipidnih parametara temeljene su na standardiziranim protokolima i provjerene su kroz ponovljene testiranja. Time je osigurana konzistentnost rezultata i minimiziran utjecaj potencijalnih varijacija. Uporaba višekratnih uzoraka dodatno povećava pouzdanost rezultata.

Ovaj odjeljak istražuje metode koje su primijenjene za analizu obiteljske hiperkolesterolemije. Od detaljne analize prikupljanja uzoraka krvi i analize bioloških markera, preko razmatranja etičkih aspekata do osiguranja pouzdanosti metoda, istraživanje se temelji na visokim znanstvenim standardima. Ovakav sveobuhvatan pristup omogućuje bolje razumijevanje nasljedne predispozicije za FH i njezinog utjecaja na razvoj kardiovaskularnih bolesti.

3.2. Statistička analiza rezultata

U ovom odjeljku, temeljito analiziramo statističke aspekte rezultata dobivenih istraživanjem obiteljske hiperkolesterolemije. Fokus je stavljen na detaljniju analizu postupaka normalizacije podataka prije primjene statističkih metoda, diskusiju o potencijalnim „konfounding“ faktorima koji bi mogli utjecati na statističku analizu i interpretaciju rezultata te usporedbu različitih statističkih metoda i tehnika koje su primijenjene.

Normalizacija podataka predstavlja ključan korak prije primjene statističkih metoda kako bi se osigurala kvalitetna i valjana analiza. U ovom istraživanju, primijenjeni su standardizirani postupci normalizacije, uključujući logaritamske transformacije i z-score normalizaciju, kako bi se osigurala adekvatna distribucija podataka i minimizirao utjecaj outliersa [33]. Ovakav pristup omogućuje bolje uspoređivanje podataka i osigurava da rezultati budu reprezentativni.

U analizi podataka povezanih s FH, nužno je uzeti u obzir potencijalne „konfounding“ faktore koji bi mogli iskriviti rezultate. U tom smislu, faktori poput dobi, spola, životnog stila i prisutnosti drugih komorbiditeta igraju značajnu ulogu u interpretaciji statističkih rezultata [34]. Rasprava o ovim faktorima osigurava da se pravilno razumiju implikacije rezultata te omogućava bolje kontroliranje potencijalnih izobličenja.

Važan aspekt statističke analize jest usporedba različitih metoda i tehnika kako bi se identificirali najprimjereniji pristupi za analizu. U okviru ovog istraživanja, primijenjene su raznolike statističke metode kao što su ANOVA, regresijski modeli i korelacijske analize kako bi se sagledala raznolikost u podacima i odnosi među varijablama. Ova komparativna analiza doprinosi razumijevanju prednosti i ograničenja svake metode te osigurava da rezultati budu što relevantniji.

Ovaj temeljitiji pristup statističkoj analizi rezultata istraživanja obiteljske hiperkolesterolemije pomaže u razumijevanju metoda i tehnika korištenih za interpretaciju rezultata, te ujedno pruža dublji uvid u povezanost genetskih varijacija, lipidnih parametara i rizika od kardiovaskularnih bolesti.

3.3. Rezultati i analiza

Opisna statistika kategorijskih kliničkih parametara vezanih za obiteljsku hiperkolesterolemiju kod osoba s akutnim koronarnim sindromom.

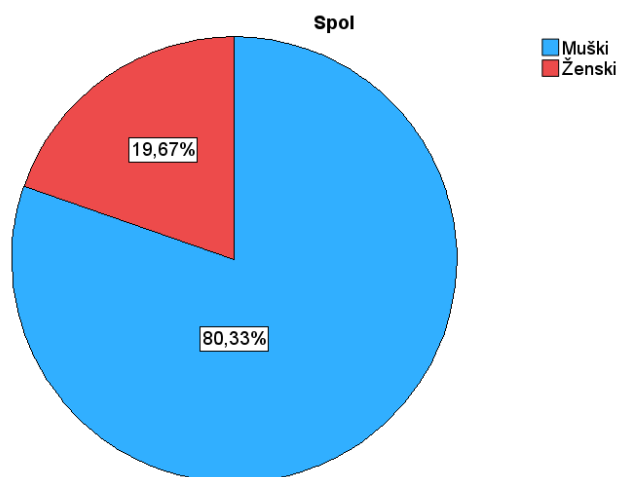
Podaci su analizirani uz pomoć statističkog paketa IBM SPSS god Windows, verzija 29.0.1. U analizi razlika koristio se Fisherov egzaktni test kada s ih se gledale razlike u tablicama formata 2x2, odnosno Fisher-Freeman-Haltonov egzaktni test kada su analizirane razlike u prevalencija kategorijskih varijabli u tablicama formata većim od 2x2. Razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirane su Mann-Whitney U testom. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima.

| | | N | % | 95% CI | |
|---|----------------------|-----|-------|--------|-------|
| Spol | Muški | 196 | 80,3% | 75,0% | 84,9% |
| | Ženski | 48 | 19,7% | 15,1% | 25,0% |
| IM/CVI ranije | Ne | 198 | 81,1% | 75,9% | 85,7% |
| | Da | 46 | 18,9% | 14,3% | 24,1% |
| Terapija statinima prije | Ne | 185 | 75,8% | 70,2% | 80,9% |
| | Da | 59 | 24,2% | 19,1% | 29,8% |
| Pozitivna obiteljska anamneza | Ne | 151 | 61,9% | 55,7% | 67,8% |
| | Da | 93 | 38,1% | 32,2% | 44,3% |
| Terapija statinima pri otpustu | Ne | 15 | 6,1% | 3,6% | 9,7% |
| | Da | 229 | 93,9% | 90,3% | 96,4% |
| MACE | Ne | 84 | 34,4% | 28,7% | 40,5% |
| | Da | 160 | 65,6% | 59,5% | 71,3% |
| Dutch lipid score skupine obiteljske hiperkolesterolemije | Malo vjerojatna (<3) | 23 | 9,4% | 6,2% | 13,6% |
| | Moguća (3-5) | 142 | 58,2% | 51,9% | 64,3% |
| | Vjerojatna (6-8) | 33 | 13,5% | 9,7% | 18,2% |
| | Definitivna (>8) | 46 | 18,9% | 14,3% | 24,1% |

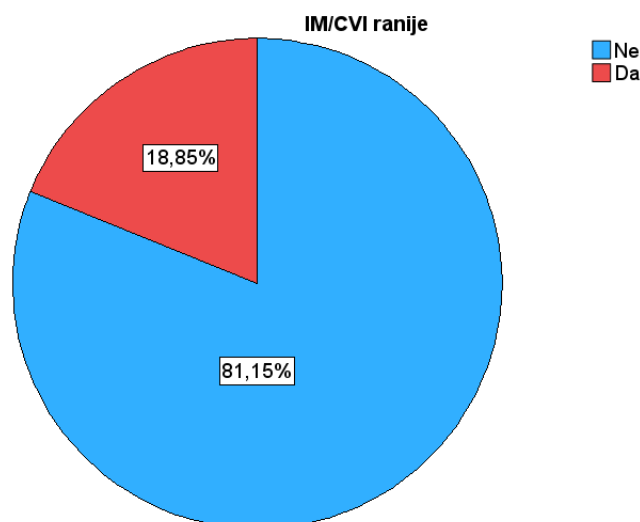
Tablica 3.3.1 Klinički parametri vezani za obiteljsku hiperkolesterolemiju, Izvor: autor

Opisna statistika kategorijskih kliničkih parametara vezanih za obiteljsku hiperkolesterolemiju kod osoba s akutnim koronarnim sindromom prikazana je u tablici 3.3.1 te na slikama od 3.3.1 do 3.3.8.

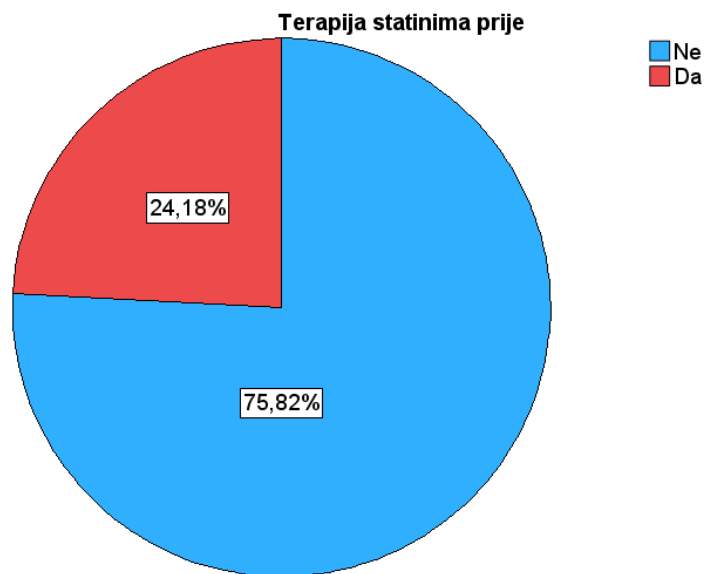
Od ukupnog broja od 244 ispitanika (bolesnika s akutnim koronarnim sindromom) njih 196 (80,3%) bilo je muškog spola (vidi sliku 3.1.1), 46 (18,9%) je imalo infarkt miokarda i/ili CVI do sada, terapiju statinima prije prijema na koronarni odjel imalo je samo 59 (24,2%) ispitanika, pozitivnu obiteljsku anamnezu 93 (38,1%) dok je terapiju statinima pri otpustu s koronarnog odjela imalo njih 229 (93,9%). Pozitivan MACE je imalo njih 160 (65,6%) dok je definitivnu ili vjerojatnu dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije prema Dutch lipid score-u imalo njih 79 (32,4%).



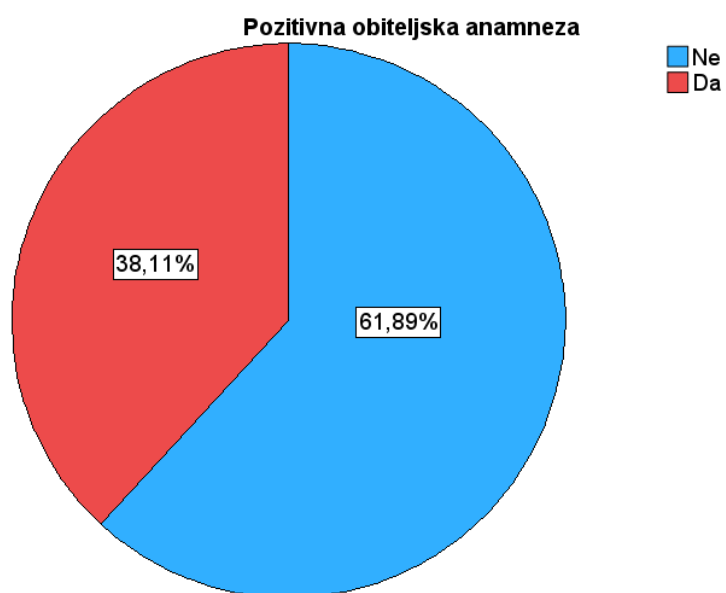
Slika 3.3.1 Spolna raspodjela kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor



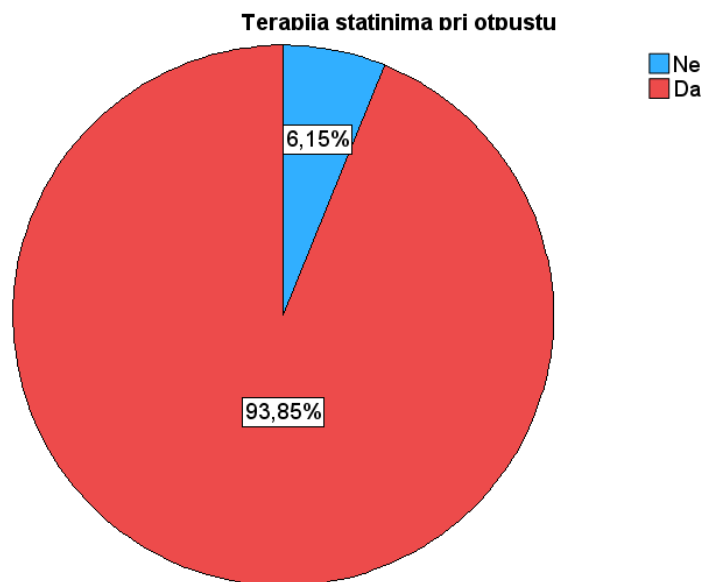
Slika 3.3.2 Raspodjela kardiovaskularnih incidenata kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor



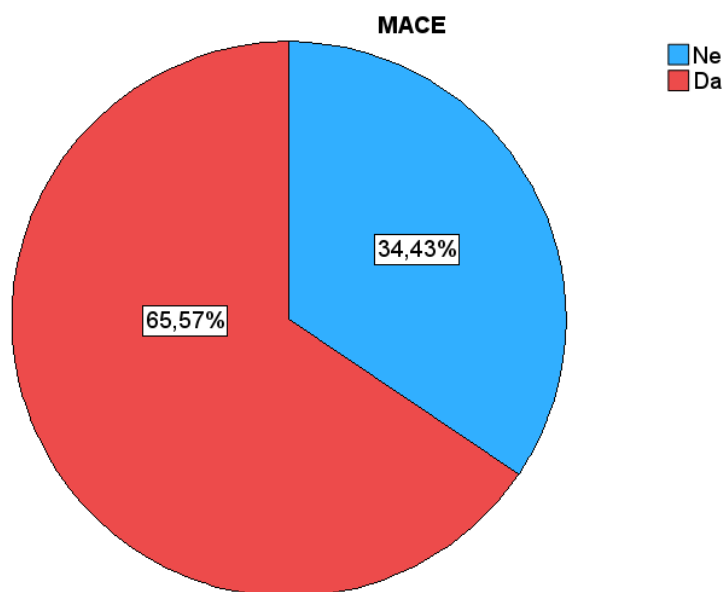
Slika 3.3.3 Raspodjela terapije statinima prije hospitalizacije na koronarnom odjelu kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor



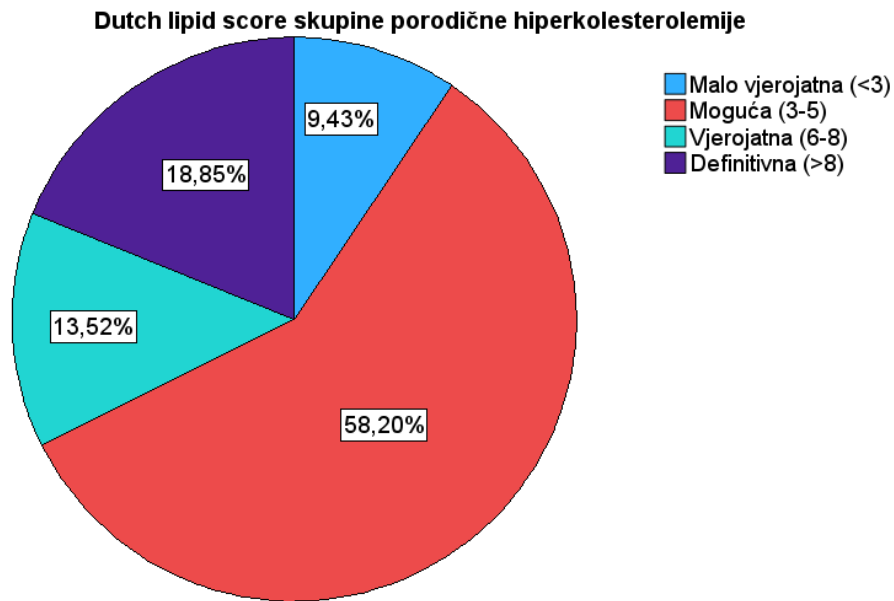
Slika 3.3.4 Raspodjela pozitivne obiteljske anamneze kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor



Slika 3.3.5 Raspodjela terapije statinima pri otpustu kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor



Slika 3.3.6 Raspodjela MACE statusa kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor



Slika 3.3.7 Raspodjela Dutch Lipid Score-a kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, Izvor: autor

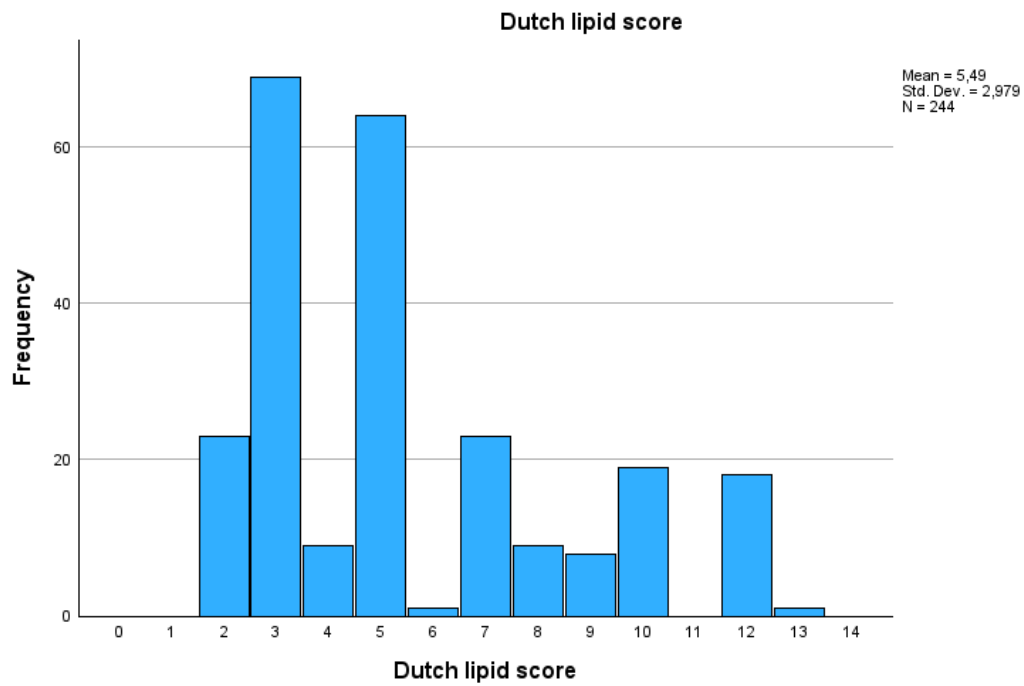
Opisna statistika kvantitativnih kliničkih parametara vezanih za obiteljsku hiperkolesterolemiju kod osoba s akutnim koronarnim sindromom (N=244)

| | Aritmetička sredina | SD | Min | Max | Centile | | |
|---------------------|---------------------|--------|-------|--------|---------|---------|-------|
| | | | | | 25. | Medijan | 75. |
| Dob (godine) | 54,54 | 6,80 | 29,00 | 67,00 | 51,00 | 56,00 | 59,00 |
| Kolesterol (mmol/L) | 5,00 | 1,61 | 2,00 | 14,20 | 3,98 | 4,85 | 5,80 |
| LDL (mmol/L) | 3,07 | 1,33 | 0,63 | 9,76 | 2,18 | 2,99 | 3,76 |
| Lp(a)* | 34,62 | 102,81 | 0,03 | 344,00 | 0,08 | 0,63 | 7,00 |
| Dutch lipid score | 5,49 | 2,98 | 2,00 | 13,00 | 3,00 | 5,00 | 7,00 |

*N=11

Tablica 3.3.2 Opisna statistika kvantitativnih kliničkih parametara, Izvor: autor

Tablica 3.3.2 prikazuje opisnu statistiku kvantitativnih kliničkih parametara vezanih za obiteljsku hiperkolesterolemiju kod osoba s akutnim koronarnim sindromom. Prosječna dob (standardna devijacija) iznosila je 54,54 (6,80) godina, razina kolesterola 5,00 (1,61) mmol/L, LDL-a 3,07 (1,33) mmol/L, medijan (interkvartilni raspon) Lp(a) 0,63 (0,08-7,00) te medijan Dutch lipid score-a 5,00 (3,00-7,00).



Slika 3.3.8 Raspodjela Dutch Lipid Score-a u ispitanika uključenih u studiju, Izvor: autor

Razlike u učestalosti pojedinih kliničkih kategorijskih varijabli s obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije: Fisherov egzaktni test

| | | Definitivna ili vjerojatna obiteljska hiperkolesterolemija | | | | P |
|--------------------------------------|--------|---|-------|----|-------|--------|
| | | Ne | | Da | | |
| | | N | % | N | % | |
| Spol | Muški | 133 | 80,6% | 63 | 79,7% | 0,874 |
| | Ženski | 32 | 19,4% | 16 | 20,3% | |
| IM/CVI ranije | Ne | 135 | 81,8% | 63 | 79,7% | 0,699 |
| | Da | 30 | 18,2% | 16 | 20,3% | |
| Terapija statinima prije | Ne | 116 | 70,3% | 69 | 87,3% | 0,004 |
| | Da | 49 | 29,7% | 10 | 12,7% | |
| Pozitivna obiteljska anamneza | Ne | 115 | 69,7% | 36 | 45,6% | <0,001 |
| | Da | 50 | 30,3% | 43 | 54,4% | |
| Terapija statinima pri otpustu | Ne | 12 | 7,3% | 3 | 3,8% | 0,290 |
| | Da | 153 | 92,7% | 76 | 96,2% | |
| MACE | Ne | 56 | 33,9% | 28 | 35,4% | 0,817 |
| | Da | 109 | 66,1% | 51 | 64,6% | |

Tablica 3.3.3 Fisherov egzaktni test, izvor: autor

Razlike u učestalosti pojedinih kliničkih kategorijskih varijabli s obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije prikazane su u tablici 3.3.3. Značajnih razlika nije bilo u spolu, preboljenim IM/CVI ranije, terapiji statinima pri otpustu i MACE statusu.

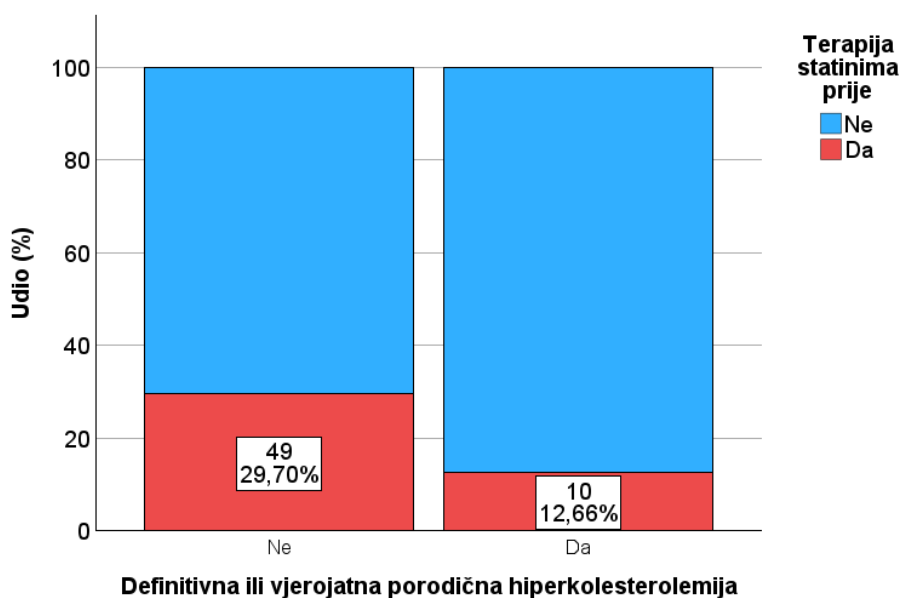
S obzirom na veliku učestalost (20,3%) kardiovaskularnih incidenata u osoba koje su u skupini definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije možemo potvrditi H1: Osobe oboljele od

obiteljske hiperkolesterolemije češće doživljavaju kardiovaskularni incident (infarkt miokarda i CVI)

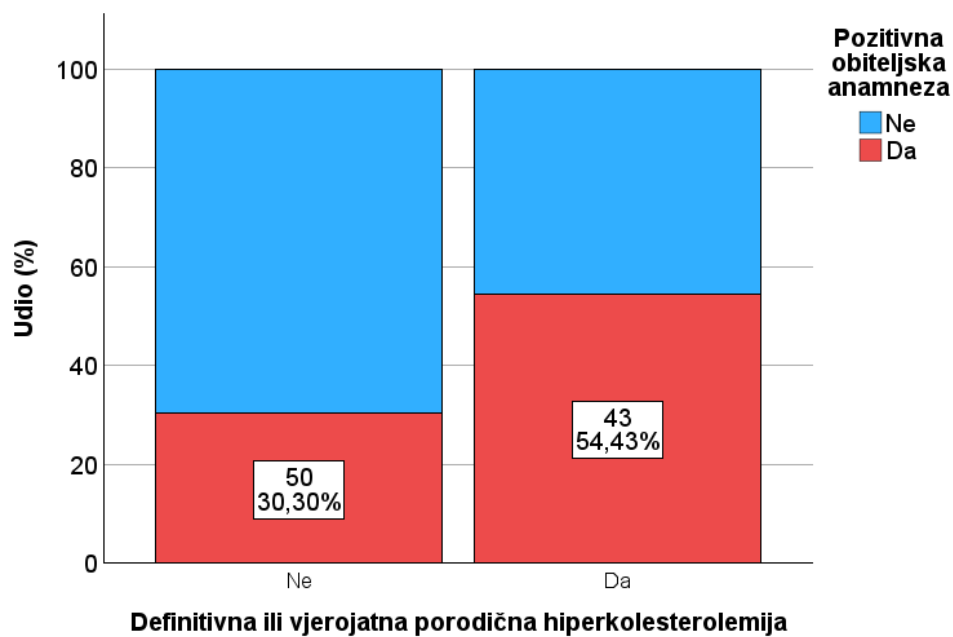
Skupina koja je imala definitivnu ili vjerojatnu obiteljsku hiperkolesterolemiju (prema Dutch lipid score-u) koristila je je značajno manje statina prilikom prijema (12,7% naprema 29,7%, $P=0,004$; vidi sliku 3.9) čime potvrđujemo H2: Osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije na razini primarne zdravstvene zaštite ne dobivaju odgovarajuću terapiju statinima.

Također, osobe koje imaju definitivnu ili vjerojatnu obiteljsku hiperkolesterolemiju imaju značajno češće pozitivnu obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih incidenata (54,4% naprema 30,3%; $P<0,001$; vidi sliku 3.3.10) čime potvrđujemo i H3: Osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije imaju značajno češću pozitivnu obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih incidenata.

H1 Osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije češće doživljavaju kardiovaskularni incident (infarkt miokarda i CVI) nismo uspjeli potvrditi jer je raspodjela kardiovaskularnih incidenata u obje skupine bila podjednaka (20,3% naprema 18,2%; $P=0,699$).



Slika 3.3.9 Razlike u učestalosti terapije statinima prije hospitalizacije obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije, Izvor: autor



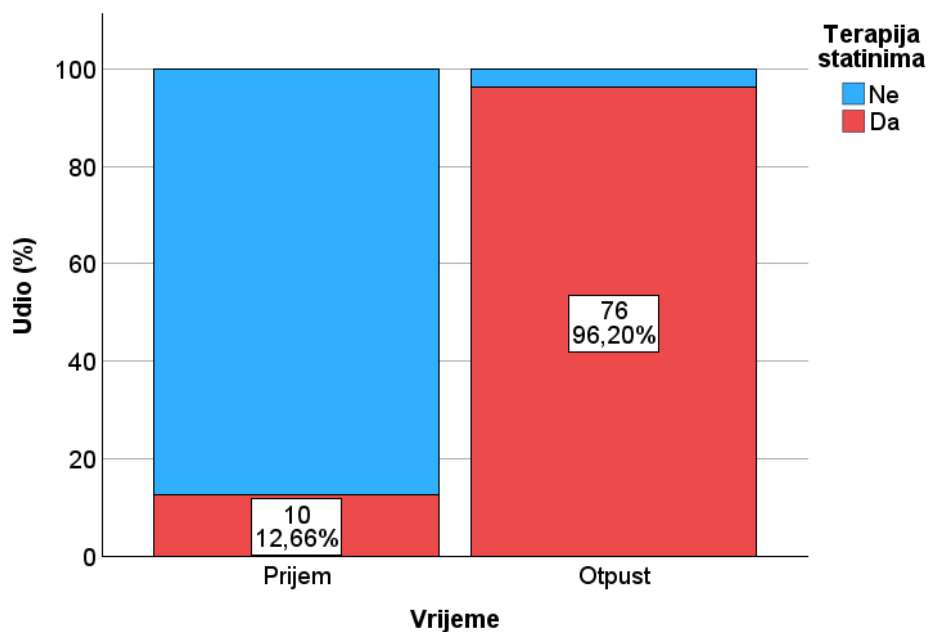
Slika 3.3.10 Razlike u učestalosti pozitivne obiteljske anamneze obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije, Izvor: autor

Razlike u učestalosti pojedinih kliničkih kvantitativnih varijabli s obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije: Fisherov egzaktni test

| Definitivna ili vjerojatna obiteljska hiperkolesterolemija | N | Min | Max | Centile | | | P | |
|--|----|-----|------|---------|---------|-------|--------|--------|
| | | | | 25. | Medijan | 75. | | |
| Dob (godine) | Ne | 165 | 29 | 67 | 51,00 | 56,00 | 60,00 | 0,093 |
| | Da | 79 | 30 | 63 | 51,00 | 54,00 | 59,00 | |
| Kolesterol (mmol/L) | Ne | 164 | 2,00 | 8,83 | 3,50 | 4,30 | 4,98 | <0,001 |
| | Da | 78 | 4,20 | 14,20 | 5,58 | 6,20 | 6,83 | |
| LDL (mmol/L) | Ne | 165 | 0,63 | 3,87 | 1,89 | 2,48 | 3,04 | <0,001 |
| | Da | 79 | 1,82 | 9,76 | 3,70 | 4,16 | 4,72 | |
| Lp(a) | Ne | 7 | 0,03 | 21,00 | 0,08 | 0,63 | 7,00 | 0,850 |
| | Da | 4 | 0,07 | 344,00 | 0,08 | 0,45 | 258,20 | |
| Dutch lipid score | Ne | 165 | 2 | 5 | 3,00 | 3,00 | 5,00 | <0,001 |
| | Da | 79 | 6 | 13 | 7,00 | 9,00 | 10,00 | |

Tablica 3.3.4 Razlike u učestalosti pojedinih kliničkih kvantitativnih varijabli, Izvor: autor

Razlike u učestalosti pojedinih kliničkih kvantitativnih varijabli s obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije prikazane su u tablici 3.3.4. Značajne razlike su zabilježene u razini kolesterola, LDL-a o Dutch lipid score-a ($P < 0,001$) što je objašnjivo jer su pojedine varijabli sastavne odrednice Dutch lipid score-a po kojima se radila klasifikacija obiteljske hiperkolesterolemije. Zanimljivo je da nema značajnih razlika u dobi, odnosno da su osobe s obiteljskom hiperkolesterolemijom podjednako stare u odnosu na one koji je nemaju ($P = 0,093$).



*Slika 3.3.11 Razlika u prepisanoj terapiji statinima prilikom prijema i nakon otpusta kod osoba koje imaju dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije ($P < 0,001$),
izvor: autor*

Slika 3.3.11 prikazuje razliku u prepisanoj terapiji statinima prilikom prijema i nakon otpusta kod osoba koje imaju dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije čime potvrđujemo H4: Kliničkom obradom i pravovremenim prepoznavanjem dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije značajno se povećava učestalost odgovarajuće terapije statinima.

4. Rasprava

Nakon provedenog istraživanja, u kojem je sudjelovalo 244 ispitanika primljenih na Kliniku za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb zbog akutnog koronarnog sindroma, dolazimo do značajnih zaključaka.

Od ukupnog broja ispitanika, njih 196 (80,3%) bilo je muškog spola. Prosječna dob ispitanika iznosila je 54,5 godina, s razinom ukupnog kolesterola od 5,00 mmol/l, LDL kolesterola 3,07 mmol/l te medijanom Dutch lipid score-a od 5,00 (raspon 3,00-7,00).

Prema Dutch lipid score-u, njih 46 od 244 ispitanika (18,85%) imalo je definitivnu dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije, 142 ispitanika (58,20%) je imalo moguću dijagnozu, 33 ispitanika (13,52%) je imalo vjerojatnu dijagnozu, dok je 23 (9,43%) ispitanika imalo malo vjerojatnu dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije.

Iako nismo uspjeli potvrditi da osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije češće doživljavaju kardiovaskularne incidente, raspodjela tih incidenata u obje skupine ispitanika bila je podjednaka (20,3% nasuprot 18,2%). Međutim, s obzirom na visoku učestalost (20,3%) kardiovaskularnih incidenata kod osoba s definitivnom ili vjerojatnom obiteljskom hiperkolesterolemijom prema Dutch lipid score-u, možemo konstatirati da te osobe ipak češće doživljavaju kardiovaskularne incidente (uključujući infarkt miokarda i cerebrovaskularni incident).

Našim istraživanjem smo također potvrdili da osobe oboljele od obiteljske hiperkolesterolemije primarno u okviru primarne zdravstvene zaštite ne dobivaju odgovarajuću terapiju statinima. Prije prijema na koronarni odjel, samo 59 (24,2%) ispitanika je primalo terapiju statinima, dok je 93 (38,1%) imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu. Međutim, pri otpustu s koronarnog odjela, terapiju statinima je dobivalo njih 229 (93,9%).

Unatoč primjeni statina, zaključujemo da bolesnici s obiteljskom hiperkolesterolemijom nisu primjereno liječeni, što dodatno povećava rizik za razvoj novih kardiovaskularnih događaja. Bitno je istaknuti da pravilnom kliničkom obradom i ranim prepoznavanjem dijagnoze obiteljske hiperkolesterolemije značajno raste učestalost primjene odgovarajuće terapije statinima, što dodatno potvrđuje našu hipotezu (H4). Grupa bolesnika s definitivnom ili vjerojatnom dijagnozom

obiteljske hiperkolesterolemije češće ima pozitivnu obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih incidenata (54,4% nasuprot 30,3%), potvrđujući tako našu hipotezu (H3).

4.1. Implikacije za kliničku praksu

Ovaj dio istraživanja bavi se detaljnom analizom implikacija dobivenih rezultata na kliničku praksu vezano uz liječenje obiteljske hiperkolesterolemije [24]. Proširenje rasprave uključuje mogućnosti individualiziranog pristupa liječenju bolesnika s FH, uzimajući u obzir njihove genetske predispozicije, te razmatranje utjecaja novih farmakoloških terapija na rutinsku kliničku praksu i analizu dostupnih alata i resursa koji podržavaju personaliziranu medicinu u liječenju ove bolesti.

Personalizirana medicina postaje sve značajnija u suvremenoj kliničkoj praksi, a osobito je važna u slučaju obiteljske hiperkolesterolemije gdje genetske predispozicije imaju ključnu ulogu u riziku razvoja kardiovaskularnih bolesti. Identifikacija specifičnih genskih varijacija može pružiti dublji uvid u mehanizme bolesti te olakšati odabir optimalnih terapijskih strategija za svakog pacijenta [35]. Primjena genetskog testiranja omogućuje personalizirani pristup liječenju, usmjeravajući se prema individualnom riziku i potrebama pacijenta.

Napredak u farmakologiji doveo je do razvoja novih terapijskih opcija za liječenje obiteljske hiperkolesterolemije. Uvođenje novih farmakoloških agenasa, kao što su inhibitorni agensi PCSK9 i drugi hipolipemički lijekovi, donosi potencijal za značajno smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja. Važno je analizirati kako će se ove nove terapije uklopiti u rutinsku kliničku praksu, kako će utjecati na troškove i kako će oblikovati sveukupan pristup liječenju pacijenata s FH.

Razvoj personalizirane medicine zahtijeva upotrebu raznovrsnih alata i resursa koji omogućavaju precizniju dijagnostiku i terapijsko odlučivanje. U kontekstu obiteljske hiperkolesterolemije, genetsko testiranje, napredni biomarkeri i računalno potpomognuti modeli mogu pružiti dragocjene informacije o riziku i optimalnim terapijskim strategijama. Analiza dostupnih alata i njihova integracija u kliničku praksu pomaže stvoriti sveobuhvatnu sliku o pacijentovom stanju i individualiziranim potrebama.

Ovaj segment istraživanja produbljuje razumijevanje implikacija za kliničku praksu vezane uz liječenje obiteljske hiperkolesterolemije. Analiza genetskih predispozicija, nove terapije i

dostupnih alata naglašava važnost individualiziranog pristupa pacijentima te doprinosi unaprjeđenju liječenja i prevencije kardiovaskularnih bolesti.

4.2. Otvorena pitanja i budući smjerovi istraživanja

Ovaj dio istraživanja bavi se kritičkim razmatranjem otvorenih pitanja i budućih smjerova istraživanja vezanih za obiteljsku hiperkolesterolemiju. Uključuje analizu utjecaja okolišnih čimbenika na ekspresiju gena povezanih s hiperkolesterolemijom, proučavanje potencijalnih biomarkera koji bi mogli služiti kao rani indikatori razvoja kardiovaskularnih problema te raspravu o mogućnostima terapije temeljene na genskoj terapiji kao budućem smjeru istraživanja.

Okolišni čimbenici igraju važnu ulogu u moduliranju ekspresije gena povezanih s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Razumijevanje kako različiti vanjski čimbenici, poput prehrane, tjelesne aktivnosti i izloženosti toksinima, utječu na regulaciju gena može pružiti novi uvid u patofiziologiju bolesti i potencijalno otvoriti nove terapijske ciljeve [36].

Rana dijagnoza kardiovaskularnih problema ključna je za uspješno upravljanje obiteljskom hiperkolesterolemijom. Identifikacija biomarkera koji prethode razvoju kliničkih simptoma omogućuje ranu intervenciju i prevenciju ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Istraživanje potencijalnih biomarkera može unaprijediti dijagnostičke mogućnosti i optimizirati pristup liječenju.

Razvoj genske terapije predstavlja perspektivan smjer istraživanja u liječenju obiteljske hiperkolesterolemije. Manipulacija genima povezanim s metabolizmom kolesterola može otvoriti nove mogućnosti za ciljanu terapiju i ispravljanje genetskih defekata [26]. Ovaj pristup zahtijeva daljnje istraživanje kako bi se razvile sigurne i učinkovite strategije genske terapije za bolesnike s FH.

Ovaj segment istraživanja duboko analizira otvorena pitanja i buduće smjerove istraživanja u kontekstu obiteljske hiperkolesterolemije. Rasprava o utjecaju okolišnih čimbenika, potencijalnim biomarkerima i budućim terapijskim smjerovima pomaže postaviti temelje za daljnji napredak u razumijevanju i upravljanju ovom kompleksnom bolešću.

4.3. Usporedba i analiza

Uspoređujući ovo istraživanje s pilot studijom koja je uključivala bolesnike s akutnim koronarnim sindromom hospitalizirane na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb (2017. godine), te identificirala bolesnike s obiteljskom hiperkolesterolemijom, izvodimo sljedeće zaključke.

Pilot studija je obuhvatila 208 ispitanika čija je prosječna dob iznosila 60 godina. Od ukupnog broja, 17 (8,17%) ispitanika je imalo dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije. U toj skupini, dva ispitanika (11,76%) imala su definitivnu dijagnozu, devet ispitanika (52,94%) vjerojatnu, dok su šest (35,29%) imala moguću dijagnozu obiteljske hiperkolesterolemije. Uočeno je da je 70,59% ispitanika s obiteljskom hiperkolesterolemijom koristilo statine prije hospitalizacije, dok je 29,41% bilo bez terapije statina. Važno je napomenuti da je samo 25% bolesnika bilo na odgovarajućoj terapiji statinima visokog intenziteta. Nijedan bolesnik s potvrđenom dijagnozom obiteljske hiperkolesterolemije nije postigao ciljanu vrijednost LDL-kolesterola $\leq 1,8$ mmol/l.

Usporedbom rezultata pilot studije s ovim istraživanjem, primjećujemo da obiteljska hiperkolesterolemija ipak bilježi porast, što je pozitivno jer to omogućava prevenciju njenih ozbiljnih posljedica. Rani pronalazak osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom ima veliki potencijal za prevenciju kardiovaskularnih bolesti diljem svijeta, uključujući Hrvatsku. Preporuke novih smjernica naglašavaju korist od intenzivnijeg sniženja vrijednosti LDL-kolesterola prema načelu "što niže, to bolje". Uz to, sve je važnije kombinirati temeljne hipolipemijske lijekove. Temelj liječenja obiteljske hiperkolesterolemije uključuje statine, ezetimib i proprotein konvertazu subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9).

Također rezultati nakon dva velika klinička istraživanja kod bolesnika s dokazanom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (ASKVB) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) pokazali su veliku korist od izrazitijeg snižavanja vrijednosti LDL-kolesterola uz dodatak inhibitora proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK-9) intenzivnoj statinskoj terapiji. Ponovno se pokazalo da nema preniske koncentracije LDL-kolesterola, naime svako sniženje LDL-kolesterola donosi kliničku korist [22].

Unatoč primjeni statina, rezultati pilot studije i ovog istraživanja ukazuju da bolesnici nisu odgovarajuće liječeni, što povećava rizik za nove kardiovaskularne događaje. Često su liječeni

niskim dozama statina bez dodatka ezetimiba i PCSK9 inhibitora. Stoga je nužno uložiti dodatan napor u implementaciju pravilnih terapija kako bi se postigli optimalni rezultati kod bolesnika uz propisanu terapiju.

Predstavnici Hrvatskog društva za aterosklerozu sudjelovali su na devedesetom Europskom kongresu ateroskleroze (u svibnju 2022. godine) u Milanu na radnom sastanku projekta koji aktivno traži bolesnike s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Također, aktivno su sudjelovali predstavnici Slovenije, Republike Češke, Grčke, Bosne i Hercegovine, Kazakstana.

Predstavnici iz Hrvatske predstavili su studiju koja je rađena na Zavodu za metabolizam KBC Zagreb gdje je bilo uključeno 51 bolesnika. Radi se o bolesnicima s povišenim razinama lipoproteina „malo a“ (>75 nmol/L, $>0,5$ g/L) koji su na terapiji PCSK-9 inhibitorom minimalno 3 mjeseca. Prosječna dob bolesnika iznosila je 52,74 godine. Uspoređivali su lipoprotein prije i poslije terapije PCSK-9 inhibitorom. Rezultati studije pokazali su smanjenje koncentracije lipoproteina tijekom terapije PCSK-9 inhibitorom za 30,78%. Maksimalno sniženje iznosilo je 72%, a minimalno 5%. Naglasak ove studije bio je trendu većeg smanjenja lipoproteina uz pomoć PCSK-9 inhibitora kod bolesnika koji su već od prije na maksimalnoj dozi statina. Tijekom sastanka glavni naglasci bili su na traženju bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Poseban osvrt bio je na lošu suradnju bolesnika i liječnika te strah od visokih doza statina, što je glavni uzrok loše regulacije LDL-kolesterola. Složili su se da u većini država ograničavajući čimbenik za rano uvođenje dvojne antilipemičke terapije je nažalost zdravstveni sustav. Upravo radi toga bitno je osvijestiti važnost rane prevencije kardiovaskularne bolesti [37].

Republika Slovenija provodi probir obiteljske hiperkolesterolemije još od 1995. godine kod 5-godišnjaka. Obiteljsku hiperkolesterolemiju potvrdili su kod 50-ak djece na godišnjoj razini, a kod svokog od njih zabilježena je i kod jednog roditelja. Prema rezultatima istraživanja koji su proveli više od 90% 5-godišnjaka ima povišeni kolesterol u krvi, a u većini slučajeva i obiteljsku hiperkolesterolemiju [38].

Važno je napomenuti da terapija obiteljske hiperkolesterolemije nije samo vezana uz preporuke o zdravom načinu života i lijekove, već također mora osigurati pristup zdravstvenim ustanovama za sve bolesnike radi procjene prisutnosti aterotrombotske bolesti.

5. Zaključak

Obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja najčešću metaboličku bolest kod ljudi, s prevalencijom od 1:300 za heterozigotni oblik bolesti. Ova ozbiljna genetska bolest povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti poput koronarne bolesti, infarkta miokarda, cerebrovaskularnih bolesti i periferne arterijske bolesti. Oboljeli od ove bolesti imaju do 20 puta veći rizik od kardiovaskularnih problema, što je posljedica dugotrajno povišenih razina LDL-kolesterola od rođenja. Problem s obiteljskom hiperkolesterolemijom leži u činjenici da je često neprepoznata, a simptomi nisu uvijek očiti. Povišeni LDL-kolesterol se godinama nakuplja u krvnim žilama, što dovodi do ranog nastanka ateroskleroze.

Osobe oboljele od ove bolesti obično nemaju jasne simptome, što čini stanje posebno opasnim jer bolesnici nisu svjesni rizika koji im prijete. Identifikacija obiteljske anamneze kardiovaskularnih problema kod liječnika može biti ključna za rano otkrivanje bolesti. Iako se kod nekih bolesnika mogu primijetiti određeni fizički znakovi poput ksantoma, ksantelazmi i bjelkastih prstenova uz unutarne rubove šarenice, ovi simptomi nisu prisutni kod svih bolesnika.

Usprkos činjenici da obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja značajan rizik, broj dijagnosticiranih bolesnika u Republici Hrvatskoj je vrlo mali, što dovodi do visoke smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Prevencija kardiovaskularnih bolesti uključuje djelovanje na čimbenike rizika kao što su povišeni LDL-kolesterol, visok krvni tlak i pravilna prehrana. Male promjene u smanjenju tih čimbenika mogu imati značajan utjecaj na spašavanje života i smanjenje troškova liječenja.

Jedan od načina kako se suočiti s ovim problemom je putem preventivnih pregleda i programa ranog otkrivanja bolesti, uključujući probir. U Republici Hrvatskoj je 2023. godine započet probir koji se provodi tijekom obaveznog pregleda prilikom upisa djece u prvi razred osnovne škole. Ovaj program koristi jednostavnu dijagnostičku pretragu za mjerenje ukupne razine kolesterola u krvi. U slučaju pozitivnih nalaza i sumnje na obiteljsku hiperkolesterolemiju, liječnik će uključiti roditelje i braću djeteta. Ovaj program predstavlja važan korak prema ranijem prepoznavanju bolesti i postavljanju odgovarajućeg liječenja.

Cilj je osvijestiti kako same bolesnike tako i liječnike sa što ranijem snižavanjem LDL kolesterola.

Uvođenjem svijesti o ovoj bolesti, unaprjeđenjem probira i genskim analizama za obiteljsku hiperkolesterolemiju, moguće je postići raniju dijagnozu i pravovremeno liječenje. Kroz takve mjere postiže se efikasnija prevencija kardiovaskularnih bolesti i smanjenje smrtnosti uzrokovane ovom ozbiljnom metaboličkom bolešću.

U Varaždinu 27. 09. 2023.

Vesna Grubić

6. Literatura

- [1] D. Leskovar, I. Pećin, Ž. Reiner: Porodična hiperkolesterolemija – kako je prepoznati i liječiti, *Medix*, bog. 27, br. 150/151, prosinac 2021., str. 98-110
- [2] I. Pećin, R. Whittall, M. Futema i dr.: Mutation detection in Croatian patients with familial hypercholesterolemia, *Ann Hum Genet*, siječanj 2013., str. 22-30
- [3] MJ. Domanski, X. Tian, CO. Wu, i dr.: Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk, *Journal of the American College of Cardiology* 76 (13), 2020., str. 1507-1516
- [4] P. Hu, KI. Dharmayat, CAT. Stevens. i dr. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2020., str. 1742–1759
- [5] <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/sto-su-kardiovaskularne-bolesti/> (I. Grahovac, V. Kralj: Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti/Što su kardiovaskularne bolesti?), dostupno 23. rujna 2022.
- [6] I. Pećin, N. Šućur, Ž. Reiner: Porodična hiperkolesterolemija – mislimo li dovoljno o ovoj teškoj bolesti? *Liječ. Vjesn*, svibanj-lipanj 2013., str. 145-149
- [7] A. Vuorio, GF. Watts, Wj. Schneider, S. Tsimikas, PT. Kovanen: Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities, *Journal of Internal Medicine*, 2020., str. 2-18
- [8] AW. Zawacki, A. Dodge, KM. Woo, JC. Ralphe, AL. Peterson: In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members, *Journal of Clinical Lipidology*, srpanj 2018., str. 1445-1451
- [9] AJ. Vallejo-Vaz, M. De Marco, CAT. Stevens, i dr.: EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries- The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*, listopad 2018., str. 234-255
- [10] <https://www.telegram.hr/pitanje-zdravlja/porodicna-hiperkolesterolemija-uzroci-simptomi-i-lijecenje-nasljedno-povisenog-kolesterola/>, (I. Bobanac, I. Pećin: Porodična hiperkolesterolemija: uzroci, simptomi i liječenje nasljedno povišenog kolesterola), dostupno 5. svibnja 2023.

- [11] F. Séguro, V. Bongard, E. Bérard, D. Taraszkievicz, JB. Ruidavets, J. Ferrières: Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population, *Archives of Cardiovascular Diseases*, travanj 2015., str. 511-518
- [12] BG . Nordestgaard, MJ. Chapman, SE. Humphries i dr., European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.*, prosinac 2013., str. 3478-3490
- [13] F. Civeira, E. Ros, E. Jarauta, i dr.: Comparison of Genetic Versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia, *American Journal of Cardiology*, rujan 2008., str. 56
- [14] Ž. Reiner: Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia, *Circ Res.*, siječanj 2014., str. 233-235
- [15] EA. Brinton, PN. Hopkins, RA. Hegele, i dr.: The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred, *Journal of Clinical Lipidology*, siječanj 2018., str. 152-161
- [16] RD. Santos, SS. Gidding, RA. Hegele, i dr.: International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel, Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel, *Lancet Diabetes Endocrinol*, listopad 2016., str. 850-861
- [17] <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/symptoms-causes/syc-20350800>, (Mayo Clinic osoblje: High cholesterol, Diagnosis and treatment), dostupno 11. siječnja 2023.
- [18] F. Mach, C. Baigent, AL. Catapano, i dr.: ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *Eur Heart J.*, siječanj 2020., str. 111-188
- [19] PD. Thompson, G. Panza, A. Zaleski, B. Taylor: Statin-associated side effects, *Journal of the American College of Cardiology*, veljača 2016., str. 2395-2410
- [20] S. Zhan, M. Tang, F. Liu, P. Xia, M. Shu, X. Wu: Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, studeni 2018.
- [21] AJ. Vallejo-Vaz, SR. Kondapally Seshasai, D. Cole, i dr.: Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis*, rujan 2015., str. 257-259

- [22] B. Škorić: Što je novo uposljednismjernicama o liječenju dislipidemija Europskoga kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu?, *Cardiologia Croatica* Vol. 16, br. 1-2, 2021., str. 87-95
- [23] RM. Stoekenbroek, D. Kallend, PL. Wijngaard, JJ. Kastelein: Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: The ORION clinical development program, *Future Cardiology*, lipanj 2018., str. 433-442
- [24] Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913
- [25] Sayols-Baixeras S, Subirana I, Lluís-Ganella C, et al. Identification and validation of seven new loci showing differential DNA methylation related to serum lipid profile: an epigenome-wide approach. The REGICOR study. *Hum Mol Genet*. 2016;25(21):4556-4565.
- [26] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9709):132-140.
- [27] Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., ... & Kovanen, P. T. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, 34 (45), 3478-3490
- [28] Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161-172.
- [29] Pang, J., & Watts, G. F. (2018). Familial hypercholesterolemia: past, present, and future. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(4), 327-340.
- [30] Abifadel, M., Varret, M., Rabès, J. P., Allard, D., Ouguerram, K., Devillers, M., ... & Boileau, C. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*, 34(2), 154-156.
- [31] Kathiresan, S., Srivastava, D., & Musunuru, K. (2012). Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*, 148(6), 1242-1257.
- [32] Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012.
- [33] Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*. Springer Science & Business Media. 2011.

- [34] Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolaemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012.
- [35] van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation.* 2016.
- [36] Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014.
- [37] D. Leskovar, D. Perica: Osvrt na 90. europski kongres ateloskleroze, 90'th EAS CONGRESS, Milan, Italija, 2022.
- [38] <https://portalzdravlje.hr/slovenski-model-ranog-probira-vec-kod-petogodisnjaka-mjeri-razine-lipida-u-krvi/>, dostupno 10.02.2022.
- [39] AC. Goldberg, PN. Hopkins, PP. Toth, i dr.: Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011., str. 133–140
- [40] B. Wong, G. Kruse, L. Kutikova, KK. Ray, P. Mata, E. Bruckert., Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Therapeutics*, 2016., str. 1696-1709
- [41] Ž. Reiner, Management of patients with familial hypercholesterolaemia, *Nat Rev Cardiol*, listopad 2015., str. 565-575
- [42] SO. Beheshti, CM. Madsen, A. Varbo, BG. Nordestgaard: Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects, *Journal of the American College of Cardiology*, 2020., str. 2553-2566
- [43] GF. Watts, PY. Ding, P. George, i dr.: Translational research for improving the care of familial hypercholesterolemia: The “ten countries study” and beyond, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2016, str. 891-900
- [44] P. Makar, E, Margetić, I. Pećin, F. Borovečki, Ž. Reiner: Screening for familial hypercholesterolemia among the patients with acute coronary syndrome – pilot project, *Atherosclerosis Supplements*, Volume 32, lipanj 2018., str. 45-46.
- [45] M. Vrablik, L. Tichý, T. Freiburger, V. Blaha, M. Satny, JA. Hubacek: Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Frontiers in Genetics.* 2020.

- [46] A. Zamora, L. Masana, M. Comas-Cufí, i dr.: XULA and ISV-Girona groups, Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. *J Clin Lipidol*, srpanj-kolovoz 2017., str. 1013-1022
- [47] EJG. Sijbrands, RGJ. Westendorp, M. Paola Lombardi, i dr.: Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Atherosclerosis*, 2000., str. 421-425
- [48] Ž. Reiner: Sahebkar A. Treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia, *Int J Cardiol*, travanj 2020., str. 177-178
- [49] GG. Schwartz, PG. Steg, M. Szarek, i dr.: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, *New England Journal of Medicine*
- [50] I. Pećin, ML. Hartgers, GK. Hovingh, i dr.: Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*, rujan 2017., str. 1383-1401
- [51] M. Benn, GF. Watts, A. Tybjaerg-Hasen, BG. Nordestgaard., Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart*, svibanj 2016., str. 1384-1394
- [52] Ž. Reiner: PCSK9 inhibitors in clinical practice: Expectations and reality, *Atherosclerosis*, ožujak 2018., str. 187-188
- [53] MS. Sabatine, RP. Giugliano, AC. Keech, i dr.: For FOURIER Steering Committee and Investigators Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, *N Engl J Med*, svibanj 2017., str. 1713-1722
- [54] I. Pećin, Ž. Reiner: Novel Experimental Agents for the Treatment of Hypercholesterolemia, *J Exp Pharmacol*, veljača 2021., str. 91-100
- [55] <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fca-2020-0150>, (J. Brandts, KK. Ray: Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials, *Future Cardiology*), dostupno 21. prosinca 2020.

Prilozi

Popis slika

| | |
|---|-----------|
| <i>Slika 2.1.1 Primjer obiteljskog stabla sa slučajevima obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: Hrvatsko kardiološko društvo: Što je porodična hiperkolesterolemija (FH)?, Sanofi-aventis Croatia d.o.o., Zagreb, 2020.</i> | <i>6</i> |
| <i>Slika 2.2.1 Postavljanje dijagnoze, izvor: https://www.telegram.hr/pitanje-zdravlja/porodicna-hiperkolesterolemija-uzroci-simptomi-i-lijecenje-nasljedno-povisenog-kolesterola/, dostupno 05.05.2023.</i> | <i>10</i> |
| <i>Slika 2.2.2 Simptomi obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978032385857100033X, dostupno 05.06.2022.</i> | <i>11</i> |
| <i>Slika 2.2.3 Prikaz upitnika za otkrivanje obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: http://zzjzbpz.hr/images/stories/skolska/Porodina_hiperkolesterolemija.pdf, dostupno 21.01.2023.</i> | <i>12</i> |
| <i>Slika 2.3.1 Proces ateroskleroze u koronarnim arterijama, izvor: https://naturalwealth.com.hr/zivjeti-zdravije/zdravlje-od-do-z/dobar-los-i-zao-ldl-i-hdl-kolesterol-29/, dostupno 21.07.2017.</i> | <i>14</i> |
| <i>Slika 2.3.2 PCSK9 – inhibitor, izvor: https://www.ateroskleroza.emed.hr/vijesti/151/MJESE%C4%8CNA%20INJEKCIJA%20LIJEKA%20PRALUENT%20%28ALIROKUMAB%29%20U%20DOZI%20OD%20300%20MG, dostupno 10.02.2023.</i> | <i>20</i> |
| <i>Slika 2.5.1 Tjelesna aktivnost, izvor: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/kako-sprijeciti-nastanak-kardiovaskularnih-bolesti/, dostupno 29.09.2022.</i> | <i>22</i> |
| <i>Slika 2.5.2 Pravilna prehrana kod obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: https://www.fitness.com.hr/prehrana/nutricionizam/Hrana-koju-znanost-podrzava-u-borbi-protiv-loseg-ldl-kolesterola.aspx, dostupno 15.04.2015.</i> | <i>23</i> |
| <i>Slika 3.3.1 Spolna raspodjela kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | <i>35</i> |
| <i>Slika 3.3.2 Raspodjela kardiovaskularnih incidenata kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | <i>35</i> |
| <i>Slika 3.3.3 Raspodjela terapije statinima prije hospitalizacije na koronarnom odjelu kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | <i>36</i> |

| | |
|--|----|
| <i>Slika 3.3.4 Raspodjela pozitivne obiteljske anamneze kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | 36 |
| <i>Slika 3.3.5 Raspodjela terapije statinima pri otpustu kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | 37 |
| <i>Slika 3.3.6 Raspodjela MACE statusa kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | 37 |
| <i>Slika 3.3.7 Raspodjela Dutch lipid score-a kod osoba s akutnim koronarnim sindromom uključenim u studiju, izvor: autor</i> | 38 |
| <i>Slika 3.3.8 Raspodjela Dutch Lipid Score-a u ispitanika uključenih u studiju, izvor: autor</i> | 39 |
| <i>Slika 3.3.9 Razlike u učestalosti terapije statinima prije hospitalizacije obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: autor</i> | 41 |
| <i>Slika 3.3.10 Razlike u učestalosti pozitivne obiteljske anamneze obzirom na dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije, izvor: autor</i> | 42 |
| <i>Slika 3.3.11 Razlika u prepisanoj terapiji statinima prilikom prijema i nakon otpusta kod osoba koje imaju dijagnozu definitivne ili vjerojatne obiteljske hiperkolesterolemije ($P < 0,001$), izvor: autor</i> | 44 |

Popis tablica

Tablica 2.2.1 Dijagnostički kriteriji za heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju prema Dutch Lipid Clinical Network kriterijima, izvor: D. Leskovar, I. Pećin, Ž. Reiner: Porodična hiperkolesterolemija – kako je prepoznati i liječiti, Medix, bog. 27, br. 150/151, prosinac 2021.

.....9

Tablica 2.3.1 Ciljni LDL - kolesterol na temelju rizika, izvor: F. Mach, C. Baigent, AL. Catapano, i dr.: ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, Eur Heart J., siječanj 2020.

.....15

Tablica 3.3.1 Klinički parametri vezani za obiteljsku hiperkolesterolemiju, izvor: autor34

Tablica 3.3.2 Opisna statistika kvantitativnih kliničkih parametara, izvor: autor38

Tablica 3.3.3 Fisherov egzaktni test, izvor: autor40

Tablica 3.3.4 Razlike u učestalosti pojedinih kliničkih kvantitativnih varijabli, izvor: autor

.....43

Suglasnost za provođenje istraživanja

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB
Etičko Povjerenstvo
ZAGREB – Kišpatićeva 12

Klasa: 8.1-23/144-2
Broj: 02/013 AG

Zagreb, 8. svibnja 2023. godine

Vesna Grubić, bacc. med. techn.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila

Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja

Na 251. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 8. svibnja 2023. godine razmotrena je Vaša zamolba za odobrenje istraživanja pod nazivom: „Učestalost porodične hiperkolestroleremije kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom“ u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom doc. dr. sc. Ivane Živoder.

Istraživanje će se provesti u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

Predsjednik Etičkog povjerenstva

Prof. dr. sc. Darko Marčinko



Dostaviti:

1. Vesna Grubić, bacc. med. techn.,
Klinika za bolesti srca i krvnih žila,
2. Arhiva



IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, VESNA GRUBIĆ (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom UČESTALOST PORODIČNE HIPERKOLESTEROLIEMIJES I NASTANAK KOD BOLESTI S ARTERIJOM KORONARNE MRŽE I NASTANAK navedenom radu nišu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Vesna Grubić
(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.