

# Obiteljska hiperkolesterolemija

---

**Minđek, Marina**

**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:122:982699>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-29**

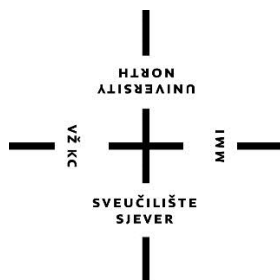


*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br.240/SSD/2023

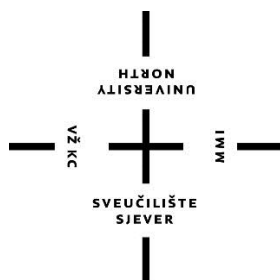
# **Obiteljska hiperkolesterolemija**

Marina Mindek

Varaždin, rujan, 2023.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**  
**Studij sestrinstva**



DIPLOMSKI RAD br.240/SSD/2023

# **Obiteljska hiperkolesterolemija**

Student:  
Marina Minđek, 4908/601

Mentor:  
izv.prof.dr.sc. Rosana Ribić

Varaždin, rujan, 2023.

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK Marina Mindek

MATIČNI BROJ 4908/601

DATUM 11.05.2023.

KOLEGIJ Humana genetika i genetski uzroci bolesti

NASLOV RADA Obiteljska hiperkolesterolemija

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Familial hypercholesterolemia

MENTOR izv.prof.dr.sc. Rosana Ribić

ZVANJE izvanredni profesor

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. doc.dr.sc. Duško Kardum, predsjednik
2. izv.prof.dr.sc. Rosana Ribić, mentorica
3. izv.prof.dr.sc. Tomislav Meštrović, član
4. doc.dr.sc. Sonja Obranić, zamjenski član
- 5.

## Zadatak diplomskog rada

BROJ 240/SSD/2023

OPIS

Obiteljska hiperkolesterolemija je nasljedni poremećaj metabolizma lipida kojeg karakteriziraju visoke razine kolesterola u krvi. Nasljeđuje se na autosomno-dominantni način, što znači da osoba može naslijediti genetsku mutaciju od samo jednog roditelja i razviti bolest. Mutacije se mogu očitovati nedovoljnom sintezom receptora ili poremećajem njegove funkcije, a rezultat navedenoga je nedovoljna razgradnja lipoproteina niske gustoće (LDL) i porast njegove koncentracije u plazmi što dovodi do rane i ubrzane aterogeneze. Obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem zbog njezine povezanosti s povećanim rizikom od srčanih bolesti i drugih kardiovaskularnih komplikacija. Prevencija, ranije otkrivanje i liječenje ključni su u borbi protiv ovog poremećaja. U svrhu izrade diplomskog rada potrebno je opisati i pojasniti patofiziološke procese karakteristične za obiteljsku hiperkolesterolemiju, sustavno proučiti literaturu o dijagnostici i liječenju navedenog poremećaja te pripremiti prikaz situacija.

ZADATAK URUČEN

17.05.2023.

POTPIS MENTORA

RW



## **Predgovor**

Zahvaljujem se svojoj mentorici poštovanoj izv.prof.dr.sc. Rosani Ribić na razumijevanju, strpljenju i savjetima koji su mi pomogli prilikom pisanja diplomskog rada. Zahvaljujem svim profesorima i predavačima koji su mi prenijeli mnogo znanja.

Najveća podrška tijekom studiranja bila je moja obitelj, posebno hvala mojoj kćeri Gitti za razumijevanje moje odsutnosti tijekom obrazovanja.

*“Man is as old as his arteries” (T. Sydenham)*

## Sažetak

Obiteljska hiperkolesterolemija je nasljedni poremećaj metabolizma lipida kojeg karakteriziraju visoke razine kolesterola u krvi. Nasljeđuje se na autosomno dominantan način, što znači da osoba može naslijediti i razviti bolest od jednog roditelja. Mutacije se mogu očitovati nedovoljnom sintezom receptora ili poremećajem njegove funkcije, a rezultat navedenog je nedovoljna razgradnja lipoproteina niske gustoće i porast njegove koncentracije u plazmi što dovodi do rane i ubrzane aterogeneze. Obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem zbog njezine povezanosti s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske je na prijedlog niza stručnih društava pokrenulo od 2023. godine program probira i ranog otkrivanja obiteljske hiperkolesterolemije kod djece prije upisa u prvi razred. Uloga medicinske sestre u prevenciji ateroskleroze kod osoba bez nasljednih obiteljskih hiperkolesterolemija te smanjenju ateroskleroze kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom očituje se kroz edukaciju osoba, promociju zdravog načina života, praćenje i procjenu rizika, praćenju napretka u smanjenju čimbenika rizika te kroz timski odnosno multidisciplinarni rad.

**Ključne riječi:** *obiteljska hiperkolesterolemija, ateroskleroza, medicinska sestra*

## **Abstract**

Familial hypercholesterolemia is an inherited disorder of lipid metabolism characterized by high levels of cholesterol in the blood. It is inherited in an autosomal dominant manner, which means that a person can inherit and develop the disease from one parent. Mutations can be manifested by insufficient receptor synthesis or disruption of its function, and the result of that is insufficient breakdown of low-density lipoprotein and an increase in its concentration in plasma, which leads to early and accelerated atherogenesis. Familial hypercholesterolemia is a serious public health problem due to its association with an increased risk of cardiovascular disease. The Ministry of Health of the Republic of Croatia, at the suggestion of several professional associations, has launched a program of screening and early detection of familial hypercholesterolemia in children before enrollment in first grade from 2023. The nurse's role in the prevention of atherosclerosis in people without hereditary familial hypercholesterolemia and in the reduction of atherosclerosis in people with familial hypercholesterolemia is manifested through the education of people, the promotion of a healthy lifestyle, monitoring and risk assessment, monitoring progress in reducing risk factors, and through teamwork and multidisciplinary work.

**Key words:** *familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, nurse*



## Popis korištenih kratica

<b>CoA</b>	koenzim A
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kiselina
<b>EAS</b>	engl. <i>European Atherosclerosis Society</i>
<b>EDTA</b>	etilendiamintetraoctena kiselina
<b>FH</b>	obiteljska (familijarna) hiperkolesterolemija
<b>HDL</b>	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HeFH</b>	heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
<b>HMG-CoA</b>	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A
<b>HoFH</b>	homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
<b>IDL</b>	lipoprotein srednje gustoće (engl. <i>intermediate density lipoprotein</i> )
<b>KVB</b>	kardiovaskularne bolesti
<b>LDL</b>	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>LDLR</b>	receptor lipoproteina niske gustoće
<b>MED-PED</b>	engl. <i>Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths</i>
<b>MRFIT</b>	engl. <i>The Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>
<b>PCR</b>	lančana reakcija polimerazom (engl. <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>VLDL</b>	lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. <i>very low density lipoprotein</i> )

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. <b>Općenito o lipidima</b> .....	3
2.1. Kolesterol.....	4
2.1.1. Metabolizam kolesterola .....	5
2.1.2. Uloga kolesterola u organizmu .....	6
2.2. Vrijednosti lipida u krvi .....	9
3. <b>Hiperlipidemije</b> .....	11
3.1. Hiperkolesterolemija.....	12
3.2. Hipertrigliceridemija.....	13
4. <b>Obiteljska hiperkolesterolemija</b> .....	14
4.1. Genetski uzrok .....	15
4.2. Način nasljeđivanja.....	16
4.2.1. Heterozigotni oblik.....	17
4.2.2. Homozigotni oblik.....	17
4.3. Klinička slika .....	18
4.4. Dijagnostika .....	20
4.4.1. Genska analiza.....	24
4.4.2. Probir.....	25
4.5. Liječenje.....	27
4.6. Kvaliteta života oboljelih.....	33
5. <b>Medicinska sestra u prevenciji i/ili smanjenju ateroskleroze</b> .....	37
6. <b>Istraživanja na temu obiteljske hiperkolesterolemije</b> .....	43
7. <b>Prikaz slučaja obiteljske hiperkolesterolemije</b> .....	45
7.1. Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija .....	45
7.2. Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija .....	47
8. <b>Zaključak</b> .....	50
9. <b>Popis literature</b> .....	51
Popis slika.....	55
Popis tablica.....	55

## 1. Uvod

Lipidi su skupina organskih biomolekula različitih struktura, a spojevi ove skupine prisutni su gotovo u svim stanicama gdje obavljaju različite uloge od kojih je najvažnija izgradnja staničnih membrana. Najpoznatiji predstavnici jednostavnih lipida su steroidi koji su od posebnog biološkog značaja i imaju različite uloge u fiziologiji, mogu podijeliti u nekoliko skupina, no najvažniji su steroli od kojih je najvažniji kolesterol [1, 2].

Kolesterol se sintetizira samo u životinjskim i ljudskim stanicama te je sastavni dio stanica i staničnih membrana, a zajedno s fosfolipidima i glikolipidima pripada skupini membranskih lipida. Gotovo sva tkiva sintetiziraju kolesterol, a jetra je glavno mjesto biosinteze kolesterola. Budući da su lipidi poput kolesterola i triglicerida netopljivi u vodi, u ljudskom organizmu moraju se transportirati zajedno s lipoproteinima u cirkulaciji, a većina kolesterola cirkulira u frakciji lipoproteina niske gustoće [1, 2].

Pojam hiperlipidemija ili dislipidemija odnosi se na povišene vrijednosti plazmatskih lipida, kolesterola i/ili triglicerida. Apsolutna kvantitativna definicija hiperlipidemije ne postoji, općenito se koristi statistička definicija koja se temelji na gornjih 5 - 10% profila lipida u plazmi u određenoj populaciji. Pojam hiperkolesterolemija odnosi se na povišene razine kolesterola u krvi koji može uzrokovati nakupljanje plaka na stijenkama arterija, sužavanje arterija i ometanje normalnog protoka krvi. Pojam hipertrigliceridemija odnosi se na povišene razine triglicerida u krvi, a povišene razine triglicerida, osobito one vrlo visoke, također su povezane s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, osobito u kombinaciji s drugim poremećajima ravnoteže lipida [3, 4].

Obiteljska ili porodična hiperkolesterolemija predstavlja jedan od najčešćih nasljednih poremećaja metabolizma lipida kojega obilježava izrazito visoka vrijednost koncentracije kolesterola u frakciji lipoproteina niske gustoće, a prvi put je opisana kasnih 1930.-ih godina. Uzrokovana je mutacijama gena za receptor za LDL kolesterol koje se nasljeđuju autosomno dominantno. Za osobu koja naslijedi jednu kopiju genske mutacije koja uzrokuje FH od jednog od svojih roditelja kaže se da ima heterozigotnu FH (HeFH) dok se za osobu koja naslijedi mutiranu kopiju gena od oba roditelja kaže da ima homozigotnu FH (HoFH). Opća populacijska prevalenciju iznosi 1:500 u HeFH i 1:1.000.000 u HoFH, no navedene brojke, međutim, kako navode brojna istraživanja uvelike podcjenjuju stvarnu prevalenciju [5, 6].

Jedan od glavnih znakova kod HeFH je razina LDL kolesterola  $> 4,9$  mmol/L kod odraslih i  $> 4,1$  mmol/L kod djece, dok je kod HoFH razina LDL u visokim vrijednostima od rođenja i često prelazi granicu od 13 mmol/L. Druge specifične osobitosti FH su tetivni ksantomi, ksantelazme i pojava lipidnih prstena u rožnici [7]. Genotipizacija predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju FH, no unatoč tome svaka peta osoba s kliničkom dijagnozom FH nema dokazanu mutaciju niti jednog poznatog gena povezanog s njom [8].

Kaskadni probir članova obitelji na FH može biti vrlo učinkovita i ekonomski najisplativija metoda probira jer se oslanja na identifikaciju osoba s FH uz aktivno testiranje vrijednosti kolesterola i genske analize za potencijalno pogođene članove obitelji [9]. Probir i rano otkrivanje FH u Republici Hrvatskoj započelo je 2023. godine i odvija se po obaveznom pregledu pri upisu djece u prvi razred osnovne škole, pri čemu se koristi jednostavna dijagnostička rutinska pretraga mjerenja ukupnog kolesterola [10].

Obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja poremećaj koji se nasljeđuje te je ona genetski čimbenik i kao takva je čimbenik koji je nepromjenjiv za razvoj ateroskleroze, no prepoznavanje njezinog intenziteta u smislu preventivnih intervencija od najranije mladosti može odgoditi ili umanjiti klinički učinak ateroskleroze [6]. Uloga medicinske sestre u prevenciji ateroskleroze kod osoba bez nasljednih obiteljskih hiperkolesterolemija te smanjenju ateroskleroze kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom očituje se kroz edukaciju osoba, promociju zdravog načina života, praćenje i procjenu rizika, praćenju napretka u smanjenju čimbenika rizika te kroz timski odnosno multidisciplinarni rad [11].

## 2. Općenito o lipidima

Lipidi su skupina strukturno različitih organskih biomolekula kojima je zajedničko to da su hidrofobni odnosno netopljivi u vodi, a topljivi u nepolarnim organskim otapalima odnosno lipofilni. Pripadnici ove skupine spojeva nalaze se u gotovo u svim stanicama, gdje imaju vrlo različite uloge, od kojih su najvažnije izgradnja staničnih membrana, metaboličko gorivo, pohrana energije, prijenos signala i ostalo. Masti koje se apsorbiraju iz hrane te lipidi koji se sintetiziraju u jetri i masnom tkivu prenose se između tkiva i organa u svrhu upotrebe i skladištenja [1]. Lipidi se u cirkulaciji vežu za proteine u obliku hidrofilnih lipoproteina te su upravo zbog bolje topljivosti pogodan prijenosni oblik lipida u krvi i u limfi. Lipidi su također povezani uz mnoge patološke procese kao što su prvenstveno kardiovaskularne bolesti (KVB), pretilost i šećerna bolest [2].

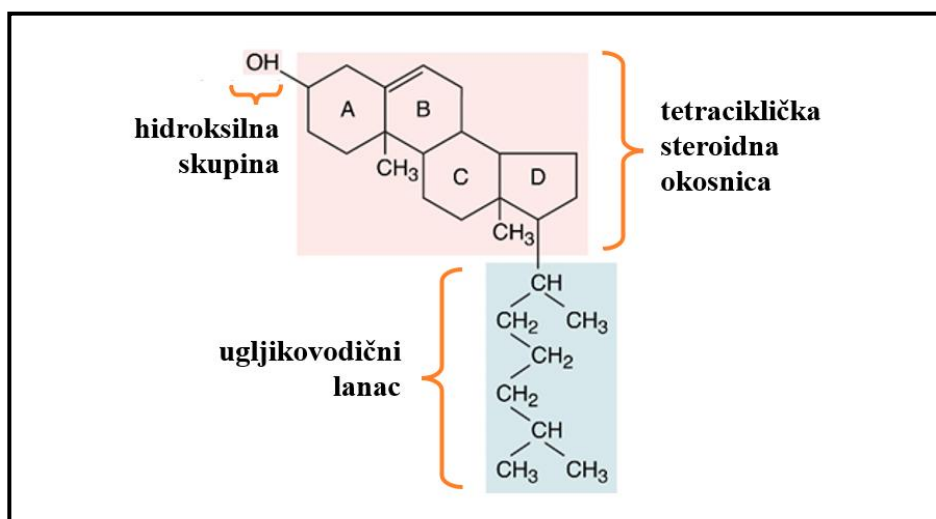
Lipidi se dijele na jednostavne i složene lipide. Složeni lipidi su oni čijom se hidrolizom mogu dobiti još jednostavnije molekule, a u tu skupinu ubrajaju se esteri dugolančanih karboksilnih kiselina koji se uobičajeno nazivaju masne kiseline koje se ponajprije nalaze u molekulama triglicerida. Masti i ulja predstavljaju skupinu lipida koji se u organizam unose hranom, a u njihovom sastavu su molekule triglicerida. Kemijskom analizom ustanovljeno je da je neka mast ili ulje zapravo smjesa različitih triglicerida, a kako su trigliceridi podložni hidrolizi može se zaključiti da se masti i ulja razlikuju zapravo prema vrsti i udjelu masnih kiselina koje se nalaze u njima. Procesu enzimske hidrolize triglicerida prethodi djelovanje žuči odnosno žučnih kiselina, čime se u vodi netopljivi trigliceridi učinkovito otapaju [1]

Jednostavni lipidi nisu podložni hidrolizi, no strukture njihovih molekula u velikoj su mjeri itekako složene, a najpoznatiji predstavnici ove skupine su steroidi. Zajedničko strukturno svojstvo steroida kao kemijskih spojeva predstavlja tetraciklička okosnica u molekulama. Predstavnici skupine steroida imaju posebnu biološku važnost i različite uloge u fiziologiji čovjeka, a mogu se podijeliti u nekoliko skupina, kao žučne kiseline, steroidni hormoni, no glavnu skupinu predstavljaju steroidni alkoholi odnosno steroli s najvažnijim predstavnikom kolesterolom [1, 2].

## 2.1. Kolesterol

Kolesterol je najvažniji i najrašireniji predstavnik sterola i steroida općenito. Sintetizira se isključivo u životinjskim i ljudskim stanicama, a sastojak je samih stanica i staničnih membrana ljudskog organizma te se uz fosfolipide i glikolipide ubraja u skupinu membranskih lipida [1]. Naziv kolesterol potječe od grčke riječi koja znači čvrsta žuč (grč. *kholē* - žuč; *stereós* - čvrsta) [12].

Molekularna formula kolesterola je  $C_{27}H_{46}O$ , a osnovu njegove strukture čini tetraciklička steroidna okosnica s jedne strane vezana hidroksilnom skupinom, dok je s druge strane vezan ugljikovodični lanac (slika 2.1.1.). Molekula kolesterola ima čak osam stereogenih odnosno kiralnih centara te je zbog toga moguć velik broj stereoizomera, no u prirodi se pojavljuje samo jedan [13].



Slika 2.1.1. Strukturna formula kolesterola

[Izvor: <https://www.britannica.com/science/cholesterol> (modificirao autor)]

Kako je prethodno navedeno, kolesterol je sterolni spoj koji nema masnih kiselina, ali posjeduje neka fizikalna i kemijska svojstva masti. Nastaje od masti i njegov je metabolizam sličan metabolizmu masti, pa stoga sa stajališta prehrane i kolesterol se smatra mašću [1]. Poput ostalih membranskih lipida, kolesterol je također amfipatska molekula odnosno sadržava hidrofobni i hidrofilni kraj. U staničnim membranama molekule kolesterola orijentirane su tako da je polarna hidroksilna skupina u nekovalentnoj interakciji s polarnim glavama fosfolipida, a lipofilni dio molekule orijentiran je paralelno

s lancima masnih kiselina fosfolipidnih molekula. Zbog razlike u građi molekula kolesterola i fosfolipida ugradnja kolesterola u staničnu membranu izaziva poremećaj pravilnog rasporeda lanaca masnih kiselina, što kao posljedicu ima smanjenje fluidnosti membrane. Kolesterol se zbog toga smatra glavnim regulatorom fluidnosti membrana, o čemu ovise membranski procesi poput transporta tvari i prijenosa signala [1, 2].

### **2.1.1. Metabolizam kolesterola**

Kolesterol odnosno mnogo potencijalnih prekursora kolesterola unose se hranom, ali se i stvaraju u organizmu pa je tako kolesterol u organizmu dvojakog podrijetla:

- vanjskog ili egzogenog odnosno unosa hranom, otprilike 0,3 g/dan;
- unutarnjeg ili endogenog odnosno sintetiziranog u tijelu, otprilike 1,5 g/dan [1].

Gotovo sva tkiva sintetiziraju kolesterol. Jetra je glavno mjesto biosinteze kolesterola (otprilike 1 g/dan), no također i druga tkiva ga u određenim količinama sintetiziraju (otprilike 0,5 g/dan), primjerice kora nadbubrežne žlijezde, spolne žlijezde, koža i crijeva dok se u vrlo malim količinama sintetizira u masnom tkivu, mišićima i aorti [2]. Mozak novorođenčeta može sintetizirati kolesterol dok ga mozak odrasle osobe ne može sintetizirati, a to je zbog toga što je razina kolesterola u mozgu povezana sa strukturnim i regionalnim razvojem mozga [14].

Sinteza kolesterola počinje od aktivnog acetata, acetyl-CoA, čijim spajanjem molekula nastaju prekursori kolesterola, a te reakcije katalizira mikrosomski enzim HMG-CoA reduktaza. Mehanizmom povratne sprege kontrolira se sinteza kolesterola, ako je u stanici manje kolesterola, enzim je aktivniji, a ako je koncentracija kolesterola veća, enzim je manje aktivan i stvara se manje prekursora. U stanici konačna sinteza kolesterola zbiva se na endoplazmatskom retikulumu, a stvoreni kolesterol iz stanice prelazi u cirkulaciju gdje se prenosi vezan na lipoproteine [1].

Kolesterol se u organizmu javlja u slobodnom obliku i u vezanom obliku odnosno obliku esterificiranim s masnim kiselinama. Slobodni kolesterol jednako je raspoređen između plazme i eritrocita i kao takav prevladava u mozgu i neuralnom tkivu, dok se u kori nadbubrežne žlijezde javlja uglavnom kao vezani oblik. Kolesterolu iz hrane potrebno je nekoliko dana da se uravnoteži s kolesteronom u plazmi i nekoliko tjedana da se uravnoteži s kolesteronom u tkivima [2].

Koncentracija kolesterola u serumu ovisi o više čimbenika. Estrogeni hormoni pojačavaju sintezu kolesterola, ali još više djeluju u smislu izlučivanja tako da smanjuju njegovu koncentraciju, to je razlog zbog čega žene imaju u prosjeku manju koncentraciju sve do menopauze, a tada im se serumski kolesterol povećava. Tiroksin svojim općim djelovanjem na metabolizam smanjuje kolesterol te zbog toga postoji obratan odnos koncentracije tiroksina i kolesterola. Koncentracija kolesterola u serumu ovisna je o dobi pa se s godinama povećava, maksimum doseže između 45. i 60. godine, a onda počinje opet lagano padati [1, 2].

Kolesterol je gotovo netopljiv u čistoj vodi, ali se s njim vežu žučne soli i lecitin u žuči, stvarajući submikroskopske micelle u obliku koloidne otopine. Kad se žuč zgusne u žučnom mjehuru, žučne soli i lecitin zgušnjavaju se zajedno s kolesterolom, pa on ostane otopljen. U poremećenim okolnostima, kolesterol se u žučnom mjehuru može istaložiti, pa nastaju kolesterolski žučni kamenci. Količinu kolesterola u žuči djelomice određuje količina masti koju čovjek uzima hranom, jer jetrene stanice sintetiziraju kolesterol kao jedan od proizvoda metabolizma masti u tijelu. Zato su osobe koje mnogo godina jedu hranu bogatu mastima sklone stvaranju žučnih kamenaca. Upala epitela žučnog mjehura često je posljedica blage kronične infekcije. Takvo stanje može promijeniti apsorpcijska svojstva sluznice žučnog mjehura, što ponekad omogućuje pretjeranu apsorpciju vode i žučnih soli, pa se u mjehuru sve više povećava koncentracija kolesterola. Tada se kolesterol počinje taložiti, najprije stvarajući mnogo malih kristala na površini upaljene sluznice, koji se zatim povećavaju, pa nastaju veliki žučni kamenci [2].

### **2.1.2. Uloga kolesterola u organizmu**

U organizmu kolesterol ima nekoliko specifičnih funkcija. Kao što je već spomenuto, važan je u izgradnji staničnih membrana i u prijenosu esencijalnih masnih kiselina organima i tjelesnim tekućinama. Osim gradivne uloge, kolesterol služi i kao prekursor za sintezu drugih skupina steroida, među ostalim i žučnih kiselina te steroidnih hormona, ali i provitamina vitamina D. Kolesterol cirkulira u organizmu vezan na jedan od dva glavna prijenosnika:

- lipoprotein niske gustoće ili LDL (engl. *low density lipoprotein*) iz kojeg su uklonjeni gotovo svi trigliceridi, pa sadrži vrlo veliku koncentraciju kolesterola koju nosi iz jetre u krvne žile ili ostala periferna tkiva i organe;



- lipoprotein visoke gustoće ili HDL (engl. *high density lipoprotein*) koji sadrži veliku koncentraciju bjelancevina (oko 50%), ali mnogo manju koncentraciju kolesterola te vraća kolesterol natrag iz krvnih žila ili ostalih perifernih tkiva i organa u jetru [2].

Obzirom da su lipidi, kao što su kolesterol i trigliceridi, netopljivi u vodi, moraju se transportirati lipoproteinima u cirkulaciji. Velike količine masnih kiselina iz hrane moraju se transportirati kao trigliceridi kako bi se izbjegla toksičnost, a lipoproteini igraju ključnu ulogu u apsorpciji i transportu prehrambenih lipida u tankom crijevu, u transportu lipida iz jetre u periferna tkiva i transportu lipida iz perifernih tkiva u jetru i crijeva. Sekundarna funkcija lipoproteina je transport toksičnih stranih hidrofobnih i amfipatskih spojeva, kao što su bakterijski endotoksini iz područja infekcija [15].

Različite vrste lipoproteina imaju specifične funkcije u transportu lipida, regulaciji kolesterola i održavanju ravnoteže lipida u organizmu. Osim spomenutih LDL i HDL lipoproteina, postoje hilomikroni koji su najveći i najgušći lipoproteini, a formiraju se u crijevima nakon probave masti i prenose apsorbirane lipide iz probavnog sustava u tkiva i stanice kroz limfni sustav. Lipoproteini vrlo niske gustoće ili VLDL (engl. *very low density lipoprotein*) koji prenose trigliceride iz jetre do stanica, gdje se trigliceridi otpuštaju za dobivanje energije, a kad se otpuste VLDL prelazi u LDL. Postoji i međufaza odnosno lipoproteini srednje gustoće ili IDL (engl. *intermediate density lipoprotein*) koji nastaju kada VLDL otpušta dio svojih triglicerida kao privremena faza u metaboličkom putu prema LDL-u [15].

Najveći dio kolesterola cirkulira u frakciji LDL-a, a u stanju gladovanja u VLDL-u nalazi se većina cirkulirajućih triglicerida. Veza između pretilosti i povišenih vrijednosti LDL-a je u najboljem slučaju skromna, posebno kad taj odnos korigira faktor kao što je dob. Ukupni kolesterol je u pretilih osoba povećan, ali to ide uglavnom na račun zaliha kolesterola u masnom tkivu. Metabolizam kolesterola može se povećati, što dovodi do povećanog izlučivanja kolesterola putem žuči, a to može doprinijeti povećanoj incidenciji stvaranja žučnih kamenaca. Pretilost ima izraženiji učinak na mijenu VLDL-a. Hipertrigliceridemija je česta, a stupanj pretilosti korelira s razinom hipertrigliceridemije. Povišene razine triglicerida posljedica su povećane proizvodnje VLDL-a u jetri, bez defekta u otklanjanju iz plazme [4].

Do sve većeg proučavanja kolesterola s javnozdravstvenog aspekta došlo je nakon što je postalo jasno da povišena razina kolesterola u krvi ubrzava stvaranje aterosklerotskih plakova koji dovode do KVB. Tijekom gotovo jednog stoljeća istraživanja, istraživači su razvili četiri linije dokaza: eksperimentalne, genetske, epidemiološke i terapijske, koji su nepobitno utvrdili uzročnu vezu između LDL-a koji nosi kolesterol i ateroskleroze. Malo je drugih većih bolesti bilo predmet tako intenzivnih i u konačnici plodonosnih istraživanja. Nadovezujući se na to znanje, istraživači su bili uspješni u razvoju učinkovitih lijekova koji inhibiraju HMG-CoA reduktazu, enzima koji ograničava brzinu u biosintezi kolesterola [12].

Vjeruje se da HDL zapravo može apsorbirati kristale kolesterola koji se počinju odlagati u stijenke arterija. Pokusi na životinjama pokazuju da HDL može imati i druge zaštitne funkcije u razvoju ateroskleroze, kao što je inhibicija oksidacijskog stresa i sprječavanje upale krvnih žila. Bez obzira na to jesu li ti mehanizmi točni, epidemiološka istraživanja pokazuju da u osoba s velikim omjerom HDL-a i LDL-a postoji znatno manja vjerojatnost za razvoj ateroskleroze. Ipak, klinička istraživanja lijekova koji povećavaju razinu HDL-a nisu uspjela pokazati smanjenje rizika za KVB. Ti proturječni rezultati upućuju na potrebu za dodatnim istraživanjima osnovnih mehanizama kojima HDL može utjecati na aterosklerozu [2].

Apolipoproteini su proteini koji su sastavni dio lipoproteina i igraju ključnu ulogu u njihovoj strukturi i funkciji. Razumijevanje apolipoproteina ključno je za razumijevanje složenosti transporta lipida i njegovih implikacija za različite fiziološke procese. Za neke oblike ateroskleroze odgovorni su poremećaji broja ili funkcije receptora LDL-a, a same abnormalnosti apolipoproteina, od kojih su mnoge genetske, još češće igraju ulogu u aterogenezi. Nasljedne mutacije u genima koji kodiraju apolipoproteine mogu rezultirati poremećajima u sintezi, strukturi ili funkciji lipoproteina, primjerice mutacije koje dovode do smanjenja sposobnosti lipoproteina da prenose lipide odgovarajućim putevima možda neće uspješno ukloniti višak kolesterola iz arterija, što povećava rizik od ateroskleroze [15].

Najveći dio kolesterola koji ne služi za izgradnju membrana u tijelu upotrebljava se za tvorbu kolne kiseline u jetri. U kolnu kiselinu pretvara se čak 80% kolesterola, a zatim se ona veže s drugim tvarima, tvoreći žučne soli, koje potiču probavu i apsorpciju masti. Velika količina kolesterola odlaze se u rožnati sloj kože. Zajedno s ostalim lipidima, kolesterol kožu čini vrlo otpornom na apsorpciju tvari topljivih u vodi i na učinke mnogih

kemikalija. Naime, kolesterol i ostali lipidi kože veoma su inertni prema tvarima kao što su kiseline i različita otapala, koje bi inače lako prodrle u tijelo. Ti lipidni spojevi također sprječavaju hlapljenje vode s kože. Da nema te zaštite, dnevno bi ishlapilo čak 5 - 10 litara vode umjesto uobičajenih 300 - 400 mililitara [2].

## 2.2. Vrijednosti lipida u krvi

Vrijednosti lipida određuju se laboratorijskom biokemijskom analizom krvi koja određenom pojedincu prikaže lipidni profil odnosno količinu kolesterola i triglicerida u krvi. Razumijevanje vrijednosti lipida može pružiti vrijedan uvid u kardiovaskularno zdravlje pojedinca i pomoći u usmjeravanju odgovarajućih strategija upravljanja. Prehrana, tjelesna aktivnost, genetika i drugi čimbenici načina života mogu utjecati na vrijednosti lipida. Redovito praćenje vrijednosti lipida, zajedno s odgovarajućim modifikacijama načina života i, ako je potrebno, lijekovima, može pomoći u upravljanju i smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti. Lipidni profil uključuje vrijednosti ukupnog kolesterola odnosno zbroja LDL i HDL kolesterola i ostalih, sitnijih nakupina kolesterola; LDL kolesterola, HDL kolesterola te vrijednosti triglicerida. U tablici 2.2.1. navedeni je lipidni profil odnosno optimalne, granične i visoke vrijednosti pojedinog parametra [16].

Tablica 2.2.1. *Optimalne, granične i visoke (rizične) vrijednosti lipida*

	Optimalno	Granično	Visoko (rizično)
<b>Ukupni kolesterol</b>	< 5,2 mmol/L	5,3 - 6,2 mmol/L	> 6,2 mmol/L
<b>LDL kolesterol</b>	< 3,36 mmol/L	3,36 - 4,11 mmol/L	> 4,11 mmol/L
<b>HDL kolesterol</b>	> 1,55 mmol/L	1,03 - 1,55 mmol/L	< 1,03 mmol/L
<b>Trigliceridi</b>	< 1,69 mmol/L	1,69 - 2,25 mmol/L	> 2,25 mmol/L

Izvor: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/11920-cholesterol-numbers-what-do->

Danas liječnik treba preporučiti prigodno mjerenje kolesterola svim odraslim osobama (muškarcima u pravilu iza 35., a ženama iza 45. godine života). To je posebno važno za sve mlade osobe koje imaju obiteljsku anamnezu ranih hiperlipidemija [4]. Biološka varijacija odnosno normalna dnevna varijacija ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola, otprilike je 3 - 5%. Mnoga su istraživanja također navela sezonsku varijaciju čak i do 12%, da su razine kolesterola obično više u zimskim mjesecima, a niže u ljetnim mjesecima, neovisno o zemlji podrijetla, etničkoj pripadnosti, dobi, spolu i osnovnim lipidima [17].

Vrijednosti kolesterola u serumu pojedinca mogu varirati oko 2 - 3% unutar istog dana. Razine kolesterola također su niže tijekom kraćih razdoblja kao odgovor na jaku bol, operativni zahvat ili kratkotrajni fizički napor. Razine kolesterola variraju ovisno o dobi i spolu. U dobi ispod 20 godina, žene imaju višu razinu kolesterola od muškaraca dok odrasli muškarci između 20 i 45 godina općenito imaju više razine nego žene iste dobi. Ukupni kolesterol, LDL i trigliceridi rastu s godinama za oba spola, najviša razina lipida za muškarce općenito se događa između 40. i 60. godine, a za žene između 60. i 80. godine [17].

Antikoagulansi poput fluorida i citrata razrjeđuju plazmu vodom iz eritrocita u uzorku krvi te tako mogu smanjiti razinu kolesterola u plazmi do 10%, EDTA smanjuje razinu kolesterola za oko 3%, dok heparin ima zanemariv učinak na koncentraciju kolesterola. Zbog toga testovi za kolesterol ne bi se trebali raditi u epruvetama s antikoagulansima, kao i epruveti s EDTA [18]. U osoba s alkoholnom hiperlipidemijom plazma je mliječna. Ako se krv pomiješa s EDTA i uzorak ostavi kroz noć u hladnjaku na temperaturi od +4°C, hilomikroni isplivaju na površinu, a donji sloj ostaje mutan zbog povišenih razina VLDL-a i hilomikrona [4].

### 3. Hiperlipidemije

Pojam hiperlipidemija ili dislipidemija odnosi se na povišene vrijednosti plazmatskih lipida u krvi, kolesterola i/ili triglicerida, odnosno snižene vrijednosti HDL kolesterola. Premda ne postoji apsolutno kvantitativna definicija hiperlipidemije, često se koristi statistička definicija utemeljena na gornjih 5 - 10% distribucije plazmatskih lipida unutar određene populacije. Takva će definicija vjerojatno otkriti aficirane osobe primjerice iz obitelji s jednom od obiteljskih hiperlipidemija ili postojanje hiperlipidemija udruženih s drugim bolestima, no ono još važnije što je takva definicija korisna u predviđanju prerane ateroskleroze i uspostavljanju preventivnih mjera. Međutim, takve gornje "normalne" granice su previsoke za definiranje onih razina kolesterola i triglicerida koje su povezane s rizikom za KVB u cijeloj populaciji. Hiperlipidemija se najbolje utvrđuje mjerenjem koncentracije ukupnog kolesterola i triglicerida te HDL-kolesterola u uzorku seruma ili plazme [3].

Pretilost ima ključnu ulogu u dobnom porastu triglicerida i kolesterola jer povećanje kolesterola, triglicerida i tjelesne težine prati starenje ukupne populacije. U nerazvijenim društvima, gdje su ljudi pothranjeni, plazmatski lipidi ne rastu s dobi. Metabolički mehanizmi u osoba s abdominalnom pretilošću, udruženom s rezistencijom perifernih tkiva na inzulin i kompenzacijskom hiperinzulinemijom, povećavaju jetreno stvaranje lipoproteina bogatih trigliceridima i kolesterolom uz posljedičnu hiperlipidemiju, hipertenziju i hiperglikemiju što opisuje pojavu metaboličkog sindroma ili "vražjeg četverolista", a ti simptome ne predstavljaju uzročno-posljedične čimbenike već rizične čimbenike za nastanak KVB [19].

Studija o ulozi genetike hiperlipidemije za razvoj ateroskleroze iz Seatlea ispitala je 500 osoba koje su preživjele infarkt miokarda. Hiperlipidemija je bila prisutna u oko trećine ispitanika. Otprilike polovica muškaraca i dvije trećine žena ispod 50 godina imali su ili hipertrigliceridemiju ili hiperkolesterolemiju ili oboje. S druge strane, u osoba iznad 70 godina, prevalencija koronarne ateroskleroze bila je velika unatoč tome što gotovo nijedan muškarac i tri četvrtine žena nije imalo hiperlipidemiju. Dakle, u oba spola sa starenjem dolazi do progresivnog smanjenja infarkta miokarda povezanog s hiperlipidemijom. Više od polovice preživjelih s hiperlipidemijskom aterosklerozom, imalo je jednostavne genetske monogenske obiteljske poremećaje. Nasljedne

hiperlipidemije češće su u preživjelih nakon infarkta mlađih od 60 godina nego u starijih. Poligenski oblici hiperlipidemija opaženi su podjednako iznad kao i ispod 60 godina. Geni povezani s jednostavno nasljednim hiperlipidemijama ubrzavaju aterosklerozu, a sve studije upućuju na to da je hiperlipidemija važan čimbenik rizika u dobi ispod 50 godina, koji djeluju kako neovisno, tako i udruženo s hipertenzijom, dijabetesom, pretilošću i ostalim čimbenicima, ali da nastavlja nepovoljno utjecati na prognozu KVB i u muškaraca i žena iznad 65 godina [4].

Hiperlipidemije se najbolje utvrđuju mjerenjem koncentracije ukupnog kolesterola i triglicerida te HDL-kolesterola u uzorku seruma ili plazme dobivenom nakon noćnog posta. Mjerenje treba obaviti u pouzdanom laboratoriju koji slijedi program standardizacije. Rutinska elektroforeza lipoproteina daje malo novih informacija, nije specifična, te se ne preporuča ni za pretraživanje niti za terapiju [4].

### **3.1. Hiperkolesterolemija**

Pojam hiperkolesterolemije odnosi se na povišene razine kolesterola u krvi. Visoka razina kolesterola, posebno LDL kolesterola, može dovesti do nakupljanja plaka na arterijskim stijenkama, suženja arterija i ometanja normalnog protoka krvi [3].

Hiperkolesterolemija je nedvojbeno povezana s povećanom incidencijom preranih KVB, ali joj važnost ovisi o dobi. U Framinghamskoj studiji razine kolesterola u muškaraca ispod 40 godina usko koreliraju s budućim razvojem KVB, no taj odnos opada u starijih osoba. U studiji MRFIT su muškarci s razinom kolesterola iznad 6 mmol/L imali preko tri puta viši rizik koronarne smrti od onih čiji je kolesterol bio ispod 5 mmol/L. Postoji kontinuirani, eksponencijski rast rizika razmjern povećanju kolesterola, a taj podatak potkrijepljen je usporedbom prevalencije KVB i kolesterola odnosno LDL-a u mnogim populacijama. Ekstrapolacija sličnih podataka iz drugih populacija pokazuje da je razina kolesterola pri rođenju oko 1,5 mmol/L; prvog mjeseca života prosjek raste na 3 mmol/L, a u prvoj godini na 4,5 mmol/L. Drugo se povećanje javlja u trećem desetljeću i nastavlja se do otprilike 50. godine u muškaraca i nešto kasnije u žena [4].

### 3.2. Hipertrigliceridemija

Pojam hipertrigliceridemije označava povišene razine triglicerida u krvi. Povišene razine triglicerida, osobito kada su iznimno visoke, također su povezane s povećanim rizikom od KVB, posebno u kombinaciji s drugim lipidnim neravnotežama. Trigliceridi također pokazuju sličan porast s dobi kao i kolesterol. Povećanje kolesterola vezano je uglavnom s povišenjem LDL-a dok je povećanje triglicerida vezano uz povišenje VLDL-a i ostacima njihova katabolizma odnosno IDL-a [3].

Hipertrigliceridemija može biti povezana s preranom aterosklerozom u nekim specifičnim poremećajima, što se ne vidi u studijama na čitavoj populaciji. Osobe s visokim VLDL-om, koje potječu iz obitelji s kombiniranom obiteljskom hiperlipidemijom, pod istim su rizikom kao i članovi obitelji s povećanim LDL-om. Nasuprot tomu, osobe s povećanim VLDL-om iz obitelji s monogenskom obiteljskom hipertrigliceridemijom nemaju povećani rizik, no visoki VLDL može povećati rizik za preranu aterosklerozu kad je udružen s ostalim čimbenicima rizika, primjerice dijabetesom ili hipertenzijom [4].

U osoba koje svakodnevno piju veće količine etanola dolazi do blagog, asimptomatskoga porasta triglicerida u plazmi zbog povišenja VLDL-a. Ipak, u nekih pojedinaca uživanje alkohola uzrokuje izrazitu, klinički značajnu hiperlipidemiju praćenu povećanjem VLDL-a i hilomikrona. U većine takvih bolesnika VLDL ostaje blago povišen, čak i u bazalnom stanju, po smirenju teške alkoholne hiperlipidemije, što upućuje na porodičnu hipertrigliceridemiju ili na kombiniranu hiperlipidemiju koja se pogoršala i konvertirala u hiperlipoproteinemiju uzimanjem etilnog alkohola. Etanol povisuje razinu triglicerida u plazmi prvenstveno inhibiranjem oksidacije i povećanjem sinteze masnih kiselina u jetri. Višak masnih kiselina esterificira se u trigliceride. Jedan dio suvišnih triglicerida nakuplja se u jetri, pa nastaje karakteristična velika masna jetra alkoholičara. Ostatak novonastalih triglicerida luči se u plazmu s povišenjem VLDL-a. Najozbiljnija je komplikacija pankreatitis, koji se ponekad teško dijagnosticira jer povećane vrijednosti triglicerida mogu interferirati s određivanjem amilaze u serumu. Nema dokaza da pankreatitis uzrokuje hiperlipidemiju, već je hiperlipidemija uzrok pankreatitisa [4].

## 4. Obiteljska hiperkolesterolemija

Obiteljska (porodična) hiperkolesterolemija (engl. *familial hypercholesterolemia*, FH) predstavlja jedan od najčešćih nasljednih poremećaja metabolizma lipida kojega obilježava izrazito visoka vrijednost koncentracije glavnog prenosioca kolesterola cirkulacijom odnosno LDL-a. Obzirom da je to nasljedna bolest mnogi autori naglašavaju da je porodična hiperkolesterolemija pravilniji naziv jer riječ "porodica" predstavlja zajednicu osoba povezanih zajedničkim podrijetlom odnosno krvnim srodstvom dok riječ "obitelj" predstavlja zajednicu koja zajedno živi odnosno obitava i koja nije nužno u krvnom srodstvu, no bez obzira na to u stručnim literaturama susreću se oba naziva [6]. To je autosomno dominantna bolest, što znači da mogu biti zahvaćeni heterozigoti i homozigoti za poremećeni gen odnosno mutaciju gena za LDL receptor, a taj izmijenjeni gen sprječava jetru da pravilno uklanja kolesterol iz krvi zbog čega je povećan rizik od KVB, ponajprije koronarne bolesti srca, moždanog udara i drugih manifestacija ateroskleroze [20]. Procjenjuje se da od FH boluje otprilike 1 na svakih 300 osoba u Hrvatskoj odnosno otprilike 15.000 osoba [10].

Prvi put je FH opisana kasnih 1930.-ih godina od strane Carla Müllera, norveškog liječnika i kliničara koji je u svojem radu predstavio ideju da su hiperkolesterolemija i tetivni ksantomi povezani s KVB putem naslijeđenog jednog gena. Povijesno gledano, neliječeni heterozigoti obiteljske hiperkolesterolemije (HeFH) počinju manifestirati svoje kliničke posljedice u četvrtom desetljeću kod muškaraca i petom desetljeću kod žena. Osobe s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HoFH) mogu manifestirati kliničke posljedice već u prvom desetljeću uz značajne KVB [21]. Prihvaćeno je da FH ima populacijsku prevalenciju od 1:500 u HeFH i 1:1.000.000 u HoFH, no navedene brojke, međutim, uvelike podcjenjuju stvarnu prevalenciju jer nedavni rad Europskog društva za aterosklerozu (EAS) primijetio je sve veću nedosljednost u postavljanju dijagnoza, sa 71% osoba s FH dijagnosticiranim u Nizozemskoj, 43% u Norveškoj i samo 6% u Španjolskoj, te unatoč značajnom zdravstvenom i ekonomskom teretu, stvarna prevalencija nije točno određena. Podaci sugeriraju da HoFH zapravo može zahvatiti 1:160.000 - 300.000 osoba dok HeFH može zahvatiti 1:200 umjesto povijesnih 1:500, što bi značilo da je između 14 i 34 milijuna osoba diljem svijeta zahvaćeno FH [7].



Uspostavljanje metoda genetskog testiranja, poput sekvenciranja DNA, revolucioniralo je otkrivanje FH. Genetskim testiranjem zdravstveni radnici sada mogu identificirati specifične mutacije u genu LDL receptora ili drugim srodnim genima, omogućujući preciznu dijagnozu i procjenu rizika. Rano otkrivanje FH je ključno jer omogućuje pravovremene intervencije i strategije upravljanja kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja. Mogućnosti liječenja FH uključuju promjene načina života, poput usvajanja zdrave prehrane i redovite tjelovježbe, kao i terapiju lijekovima usmjerenu na snižavanje razine LDL kolesterola

#### **4.1. Genetski uzrok**

Kao što je prethodno navedeno, FH uzrokovana je mutacijama gena za receptor za LDL kolesterol (LDLR, 19p13.2) koje se nasljeđuju autosomno dominantno, a uzrokuju nedovoljnu sintezu receptora ili njihovu poremećenu funkciju koja remeti prijenos LDL-a u stanice i uzrokuje povišenu koncentraciju LDL kolesterola u plazmi [6].

Identifikacija gena LDL receptora 1984. godine bila je važan korak u razumijevanju kako točno poremećaji LDL receptora uzrokuju FH [20]. Analize DNA oboljelih osoba pokazuju da ima barem 150 mutiranih alela u lokusu tog gena [4]. Mutacije LDLR-a mogu se grupirati u pet širokih klasa, prema njihovim učincima na samu aktivnost receptora:

- mutacije klase I u LDLR rezultiraju bez detektabilnog proteinskog produkta;
- mutacije klase II dovode do proizvodnje LDL receptora, ali on je promijenjen do te mjere da ne može napustiti endoplazmatski retikulum te se razgrađuje;
- mutacije klase III proizvode LDL receptor koji je sposoban migrirati na površinu stanice, ali nije sposoban normalno se vezati za LDL;
- mutacije klase IV, koje su relativno rijetke, proizvode receptore koji su normalni osim što ne migriraju u specifična mjesta i stoga ne mogu prenositi LDL u stanicu;
- mutacije klase V proizvode LDL receptor koji se ne može odvojiti od LDL čestice nakon ulaska u stanicu odnosno ne može se vratiti na površinu stanice i razgrađuje se [20].

Homozigoti imaju dva mutirana alela u lokusu za LDLR pa njihove stanice uopće ili gotovo nikako ne mogu vezati i upijati LDL-čestice dok heterozigoti imaju jedan normalan i jedan mutirani alel u lokusu za LDLR, pa njihove stanice mogu vezati i nakupljati LDL barem polovično. Zbog smanjene aktivnosti LDLR onemogućen je katabolizam LDL-a, pa mu se razina povećava obrnuto razmjerno broju LDLR-a. Osim poremećenoga katabolizma, povećana je i sinteza LDL-a, koja je se pripisuje manjku LDLR na jetrenim stanicama jer budući da se ne mogu odstraniti ni IDL iz plazme, dolazi do pretvorbe velikih količina IDL-a u LDL [20, 22].

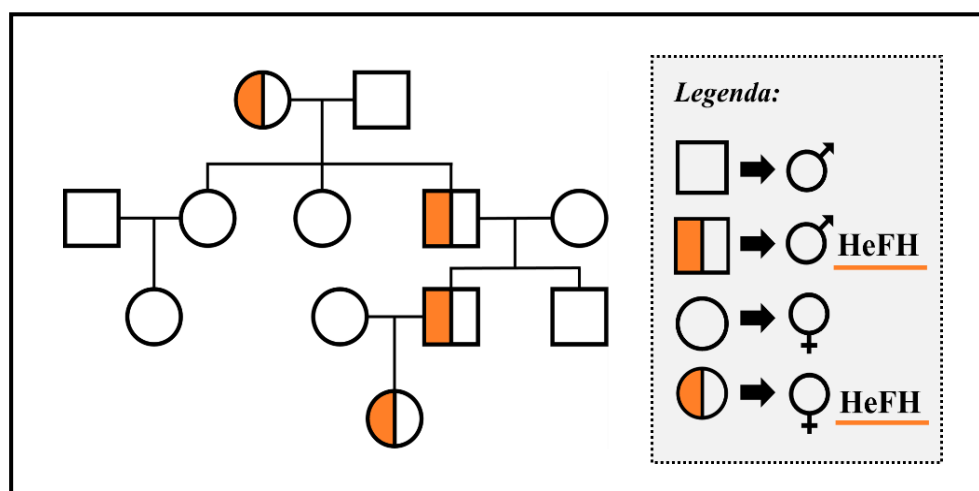
Ubrzana koronarna ateroskleroza pri FH nastaje zbog visokih vrijednosti LDL-a u plazmi i povećanog ulaska LDL-a u endotel arterija nakon epizodnih oštećenja. Velike količine LDL-a prodrlog u zid arterije ne mogu biti fagocitirane u intersticijskom prostoru pa tako nastaje ateroskleroza. Neki lipidi LDL-a mogu se oksidirati kad lipoprotein ulazi u arterijski zid i stvarati toksične proizvode koji štete endotelu stanice pa tako dodatno ubrzavaju aterosklerozu. Visoke vrijednosti LDL-a potiču taloženje trombocita na mjestima oštećenja endotela, što isto ubrzava stvaranje aterosklerotičnog plaka [2].

## **4.2. Način nasljeđivanja**

Genska mutacija koja uzrokuje FH je autosomno dominantna što znači da mogu biti zahvaćeni i heterozigoti i homozigoti za poremećeni gen odnosno roditelj s poremećajem ima 50% šanse da prenese taj gen svakom od svoje djece bez obzira na spol. Za osobu koja naslijedi jednu kopiju genske mutacije koja uzrokuje FH od jednog od svojih roditelja kaže se da ima heterozigotnu FH (HeFH) dok se za osobu koja naslijedi mutiranu kopiju gena od oba roditelja kaže da ima homozigotnu FH (HoFH) [20]. Općenito autosomno dominantni nasljedni poremećaji, poput FH, imaju tendenciju da se pojave u svakoj generaciji u obitelji, zbog toga osobe s FH imaju obiteljsku povijest KVB. Međutim, ako dijete ne naslijedi gen za FH od svog oboljelog roditelja, ono neće imati poremećaj i ne može ga prenijeti na sljedeću generaciju [23].

#### 4.2.1. Heterozigotni oblik

Način nasljeđivanja heterozigotne FH (HeFH) prikazan je na slici 4.2.1.1. Kao i kod drugih autosomno dominantnih nasljednih poremećaja, tako i kod FH, klasičan je primjer da jedan roditelj koji je zahvaćen FH predstavlja heterozigota (Aa), drugi roditelj predstavlja zdravog homozigota (aa), a potomci odnosno djeca imaju 50% šanse da prime jedan dominantan alel za FH od oboljelog roditelja, što rezultira heterozigotnim (Aa) stanjem uz poremećaj FH, dok je drugih 50% šanse da djeca dobe oba recesivna alela, što rezultira zdravim homozigotnim (aa) stanjem i nepostojanjem poremećaja FH [20, 23]. Kao što je prethodno navedeno, prema zadnjim podacima HeFH se javlja približno 1 na 200 do 1 na 500 osoba, a procjenjuje se da u Hrvatskoj od nje boluje oko 15.000 ljudi [10].

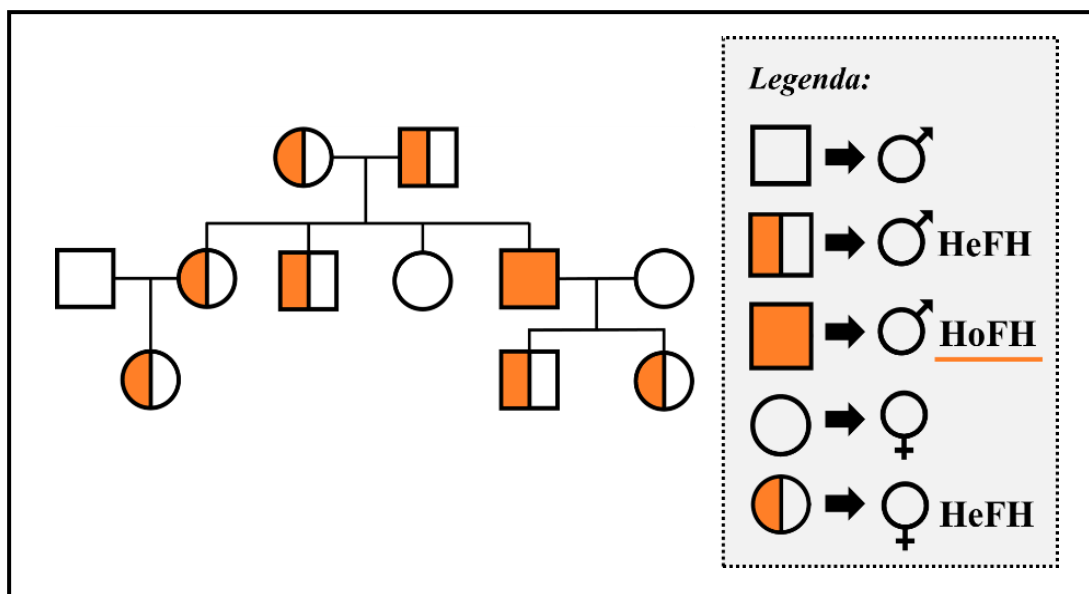


Slika 4.2.1.1. Nasljeđivanje heterozigotnog oblika FH (HeFH) [Izvor: autor]

#### 4.2.2. Homozigotni oblik

Način nasljeđivanja homozigotne FH (HoFH) prikazan je na slici 4.2.2.1. Heterozigotni roditelji (Aa) od kojih svaki nosi jednu kopiju alela s mutacijom FH imaju 75% šanse da djeci prenesu poremećaj FH odnosno 50% šanse da će djeca biti heterozigoti (Aa) kao i roditelji i 25% šanse da prenesu dvije kopije alela koje nose mutaciju FH te su takva djeca homozigoti za FH (AA). Preostalih 25% djece nosit će dvije kopije alela divljeg tipa odnosno oni predstavljaju normalne homozigote. Ako je jedan roditelj homozigot (AA) i zahvaćen poremećajem FH, svi potomci nasljeđuju dominantni alel i zahvaćeni su poremećajem FH [20, 23]. Prema zadnjim podacima HoFH se javlja u približno 1:160.000

do 1:300.000 osoba, a zbog iznimno visokih vrijednosti LDL-a koji uzrokuje ubranu aterosklerozu, osobe s neprepoznom HoFH rijetko žive dulje od 30 godina [7].



Slika 4.2.2.1. Nasljeđivanje homozigotnog oblika FH (HoFH) [Izvor: autor]

### 4.3. Klinička slika

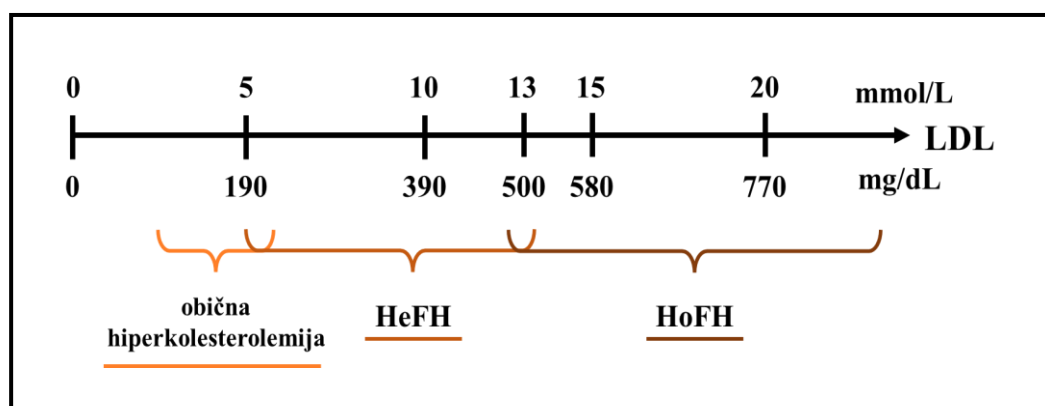
Jedan od glavnih znakova kod HeFH je razina LDL kolesterola  $> 4,9$  mmol/L kod odraslih odnosno  $> 4,1$  mmol/L kod djece i te povišene razine LDL-a vrlo se često otkrivaju rutinskim testiranjem kolesterola u krvi [7]. Heterozigoti za FH mogu se dijagnosticirati već pri porodu, jer krv iz pupkovine sadrži dvostruko ili trostruko veću količinu LDL-a, odnosno ukupnoga kolesterola od normale. Vrijednosti su LDL-a povišene cijeli život, ali se simptomi javljaju tipično tek nakon trećeg ili četvrtog desetljeća [4]. Najvažnija je značajka bolesti prijevremena i ubrzana ateroskleroza koronarnih arterija. Infarkt miokarda javlja se u muškaraca već u trećem desetljeću, a najveća mu je učestalost u četvrtom ili petom desetljeću života. Do 60. godine oko 85% bolesnika dobiva infarkt miokarda odnosno prvi kardiovaskularni incidenti se u osoba s HeFH u prosjeku dogode 20 godina ranije u odnosu na opću populaciju. U žena je infarkt miokarda također češći, ali mu je pojava odložena za 10 godina. Na HeFH otpada oko 5% osoba s infarktom miokarda [6].

Druga specifična osobitost kod HeFH su tetivni ksantomi (slika 4.3.1. A) koji su čvorasti i tipično se nalaze na Ahilovoj tetivi i tetivama koljena, lakta ili dorzuma šake, a nastaju zbog taloženja LDL-čestica u tkivne makrofage koji se pretvaraju u pjenaste stanice. Ksantomi su bitan čimbenik u postavljanju dijagnoze bolesti uz vrlo visoke vrijednosti serumskog LDL kolesterola, no budući da su ksantomi prije 40. godine života rijetki, taj kriterij nije koristan pri otkrivanju FH u djece i mladih [24]. Kolesterol se također taloži u mekim tkivima očnih vjeđa, stvarajući ksantelazme (slika 4.3.1. B), najčešće smještene na nazalnim dijelovima vjeđa, no međutim nisu patognomonične za ovu bolest. Kolesterol se može nakupljati i u rožnici, stvarajući lipidni prsten (lat. *arcus lipoides* ili *arcus corneae*) uz rub šarenice (slika 4.3.1. C) [25]. Tetivni su ksantomi važni za postavljanje dijagnoze HeFH, dok se ksantelazme i lipidni prsten u rožnici mogu javiti i u osoba s normalnim vrijednostima lipida [4]. Učestalost tetivnih ksantoma raste s dobi, a vide se u 75% heterozigota, no njihov nedostatak ne isključuje FH [24]. Iako su klinički znakovi HeFH najčešće odsutni u mlađoj odrasloj dobi, najvažnije je napomenuti da će te osobe u budućnosti imati višestruko veći rizik od rane KVB u odnosu na opću populaciju [26]. Bolesnici s FH u pravilu nisu pretili, već, štoviše, češće mršavi te najčešće nemaju ostale čimbenike rizika poput arterijske hipertenzije ili šećerne bolesti [5].



Slika 4.3.1. *Specifične kliničke osobitosti kod FH: A - tetivni ksantomi; B - ksantelazme; C - lipidni prsten u rožnici [Izvor: I. Pećin, N. Šućur i Ž. Reiner: Porodična hiperkolesterolemija - mislimo li dovoljno o ovoj teškoj bolesti?, Liječnički vjesnik, 135(5-6), 2013., 145-155]*

Jedinstven tip plosnatih kožnih ksantoma kod HoFH često se nalazi već pri rođenju i u pravilu se razvija u prvih šest godina života. Ksantomi su iznad razine kože, žute su boje i često su izloženi ozljedi, npr. na koljenima i laktovima. Gotovo se uvijek nalaze u interdigitalnom području šake, posebno između palca i kažiprsta, a karakteristični su također i tetivni ksantomi, lipidni prsten u rožnici i ksantelazme [7]. Ateroskleroza koronarnih arterija često ima klinički početak već prije 10. godine života, a infarkt miokarda se može javiti već s 18 mjeseci. Taloženje kolesterola u aortne zalistke može izazvati simptomatsku aortnu stenozu. Homozigoti obično umiru prije 30. godine života zbog infarkta miokarda [26]. Kod HoFH razina LDL u visokim je vrijednostima od rođenja i često prelazi granicu od 13 mmol/L. Na slici 4.3.2. prikazana je usporedba vrijednosti LDL kolesterola kod normalne hiperkolesterolemije te kod HeFH i HoFH [7].



Slika 4.3.2. Usporedba vrijednosti LDL kolesterola kod normalne hiperkolesterolemije te kod HeFH-a i HoFH-a

[Izvor: M. Cuchel i sur.: *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management*, *European heart journal*, 35(32), 2014., 2146-2157 (modificirao autor)]

#### 4.4. Dijagnostika

Sumnja na HeFH postavlja se pri nalazu izoliranog povišenja kolesterola u plazmi uz normalnu koncentraciju triglicerida. Vrijednosti kolesterola između 9 - 10 mmol/L upućuju na HeFH, no međutim većina heterozigota ima vrijednosti kolesterola između 7 - 9 mmol/L odnosno u granicama gdje se druge bolesti ne mogu isključiti [27]. Pojava tetivnih ksantoma potvrđuje dijagnozu FH, jer se ksantomi obično ne javljaju u osoba s drugim

obicima hiperlipidemija. Ako je dijagnoza dvojbena, pregledavaju se ostali članovi obitelji jer polovica prvih srodnika ima povećane vrijednosti kolesterola [4].

Dijagnoza HoFH obično ne predstavlja problem, kod većine osoba prve znakove vidi najčešće dermatolog još u djetinjstvu zbog kožnih ksantoma. Vrijednosti kolesterola  $> 16$  mmol/L uz normalne vrijednosti triglicerida u djeteta bez žutice jako upućuju na tu dijagnozu. Oba roditelja tada imaju povišene vrijednosti kolesterola te druga klinička obilježja HeFH. Katkad se bolest javlja kasnije s anginom pektoris i sinkopama zbog aortne ksantomatozne stenozе. Europsko kardiološko društvo navelo je šest preporuka za dijagnozu FH kod djece i adolescenata:

- obiteljska anamneza preuranjene KVB uz visoke razine LDL kolesterola dva su ključna selektivna kriterija probira;
- kod postavljanja fenotipske dijagnoze potrebno je testirati razine kolesterola;
- razina LDL kolesterola  $\geq 5$  mmol/L odnosno 190 mg/dL u dvije uzastopne prilike nakon tromjesečne prilagođene prehrane ukazuje na visoku vjerojatnost FH;
- obiteljska anamneza prerane KVB kod bliskih rođaka i/ili početni visoki kolesterol kod jednog roditelja, zajedno s LDL kolesterolom  $\geq 4$  mmol/L odnosno 160 mg/dL ukazuje na veliku vjerojatnost FH, a ako roditelj ima dijagnozu FH, LDL kolesterol  $\geq 3,5$  mmol/L odnosno 130 mg/dL upućuje na FH kod djeteta;
- potrebno je isključiti sekundarne uzroke hiperkolesterolemije;
- DNA testiranje postavlja dijagnozu, ako se LDL-R mutacija identificira kod rođaka u prvom koljenu, potrebno je genetski testirati djecu;
- ako je roditelj preminuo od KVB, dijete čak i s umjerenom hiperkolesterolemijom treba biti genetski testirano na FH i nasljedno povišenje lipoproteine [26].

Razinu LDL kolesterola potrebno je mjeriti najmanje dva puta tijekom tri mjeseca kako bi se potvrdila dijagnoza FH. Razina LDL kolesterola od  $> 13$  mmol/L odnosno 500 mg/dL u skladu je s fenotipskom HoFH, ali može biti i niža s obzirom na nedavno prepoznavanje kliničke i genetske heterogenosti FH. Čimbenici koji otežavaju dijagnostičku točnost uključuju prisutnost više gena koji imaju mali pozitivan učinak na koncentraciju LDL kolesterola odnosno podizanja do razina koje su u skladu s FH ili prisutnost pak kompenzacijskih gena koji snižavaju LDL kolesterol ispod definiranih pragova. Također postoji preklapanje između onih s HeFH i HoFH na razinama LDL kolesterola od 8-13 mmol/L odnosno 300-500 mg/dL [26].

Sekundarni uzroci povišenog LDL kolesterola, uključujući hipotireozu, nefrotski sindrom, opstruktivnu bolest jetre, pretilost te određeni lijekovima, trebaju se uzeti u obzir kod procjene. Također treba uzeti u obzir sitosterolemiju, osobito ako je prisutan ksantom i kada su povišene jetrene transaminaze. Nedavni dokazi upućuju na to da izražena hiperkolesterolemija kod sitosterolemije može biti prolazna i također ovisiti o prehrani [26].

U pojedinim se laboratorijima dijagnoza HeFH i HoFH može postaviti mjerenjem broja LDLR-a u kulturi fibroblasta kože ili limfocita svježe izoliranih iz krvi. Dijagnoza HoFH može se provesti in utero nalazom manjka LDLR-a u kulturi stanica amnijske tekućine [4]. Šifra bolesti FH prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10), važeća je tek od 2016. godine i glasi: E78.01 (Porodična hiperkolesterolemija) i Z83.42 (Porodična hiperkolesterolemija u obiteljskoj anamnezi) [28].

Često se privlači pozornost na mogućnost da HeFH postoji u obitelji zbog pojave koronarnog događaja kod člana obitelji u ranoj dobi. Međutim, kod HeFH, s obzirom da žene imaju manji rizik od KVB, muške osobe koje naslijede HeFH od svoje majke mogu razviti KVB prije nego što njihove majke razviju bilo kakve simptome KVB. Obiteljska anamneza KVB s ranim početkom također je prečesta u zemljama s visokom prevalencijom KVB koji nisu povezani s FH. Isključivo oslanjanje na obiteljsku anamnezu stoga može biti pogrešno u dijagnozi HeFH [29].

Dijagnostičke kriterije za HeFH prema sažetim smjernicama za liječenje dislipidemija napravila je EAS prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i MED-PED-u, a prikazan je u tablici 4.4.1. Uključuje obiteljsku i kliničku anamnezu, fizikalni pregled te vrijednosti LDL-a kao kriterije uz određene bodove kojima se uključuje ili isključuje dijagnoza HeFH [29].



Tablica 4.4.1. Dijagnostički kriteriji za HeFH prema sažetim smjernicama za liječenje dislipidemija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i MED-PED-a

KRITERIJ			BODOVI
<b>Obiteljska anamneza</b>			
◦ krvni srodnik prve linije s ranim nastankom KVB (< 55 godina kod muškarac; < 60 godina kod žena)			<b>1</b>
◦ krvni srodnik prve linije s poznatom razinom LDL > 5,0 mmol/L			<b>1</b>
◦ krvni srodnik prve linije s tetivnim ksantomom i/ili lipidnim prstenom u rožnici (lat. <i>arcus lipoides</i> , <i>arcus corneae</i> )			<b>2</b>
◦ dijete < 18 godina s razinom LDL > 4,0 mmol/L			<b>2</b>
<b>Klinička anamneza</b>			
◦ osoba ima rani nastanak koronarnih bolesti (< 55 god. M; < 60 god. Ž)			<b>2</b>
◦ osoba ima rani nastanak cerebralne ili periferne vaskularne bolesti (< 55 godina kod muškaraca; < 60 godina kod žena)			<b>1</b>
<b>Fizikalni pregled</b>			
◦ tetivni ksantom			<b>6</b>
◦ lipidni prsten u rožnici kod osoba mlađih od 45 godina			<b>4</b>
<b>Biokemijske vrijednosti (LDL - kolesterol)</b>			
◦ > 8,5 mmol/L			<b>8</b>
◦ 6,5 - 8,4 mmol/L			<b>5</b>
◦ 5,0 - 6,4 mmol/L			<b>3</b>
◦ 4,0 - 4,9 mmol/L			<b>1</b>
<b>Definitivno FH:</b> <b>&gt; 8 bodova</b>	<b>Najvjerojatnije FH:</b> <b>6 - 8 bodova</b>	<b>Moguća FH:</b> <b>3 - 5 boda</b>	<b>Nije FH:</b> <b>0 - 2 boda</b>

Izvor: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *European heart journal*, 32(14), 2011., 23 1769-1818

#### 4.4.1. Genska analiza

Genska analiza kod FH može se razmotriti kod osoba u kojih dijagnoza nije sigurna. Genotipizacija predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju FH, no unatoč tome svaka peta osoba s kliničkom dijagnozom FH nema dokazanu mutaciju niti jednog poznatog gena povezanog s njom [8]. Genska analiza treba uključivati tri najčešća gena povezana s FH: LDLR, APOB i PCSK9. Važnost takvog pristupa ne leži samo u većoj šansi za prepoznavanjem genotipa FH, već i u činjenici da su mutacije različitih gena povezane s različito teškom kliničkom slikom. Isto tako, genskom se analizom može utvrditi radi li se o heterozigotnom ili homozigotnom obliku, a mogu se razlikovati i složeni heterozigoti i dvostruki heterozigoti. Mutirani geni za LDLR može se dokazati u DNA zahvaćenih osoba pomoću restrikcijskih enzima, a najčešća metoda koja se može koristiti za sekvenciranje produkta umnažanja gena povezanih s FH je PCR u stvarnom vremenu. Osim što je genotipizacija važna za osobu, važna je i za otkrivanje članova obitelji koji boluju od iste bolesti. Rodbini osobe u koje je dokazana mutacija povezana s FH treba osigurati genetsko savjetovanje i kaskadni probir [30, 31]. Prednosti genske analize uključuju:

- postavljanje formalne i definitivne dijagnoze FH;
- prognostičke informacije i mogućnost provođenja stratifikacije rizika jer otkrivanje patogene varijante ukazuje na veći kardiovaskularni rizik;
- kod pozitivnog rezultata povećanje početka terapije za snižavanje lipida, pridržavanje terapije i smanjenje razine LDL kolesterola;
- ranije otkrivanje pruža mogućnost ranijeg liječenja i promjene načina života;
- kada je genska analiza informativna, dovodi do kaskadnog genetskog testiranja kod rizičnih članova obitelji s visokom osjetljivošću i specifičnošću;
- može isključiti FH u rizičnih članova obitelji koji nisu naslijedili patogenu varijantu;
- povećava osobnu korist, primjerice dodatna motivacija pojedincima da ostanu privrženi propisanim lijekovima te pruža korisno objašnjenje za obiteljsku anamnezu preuranjene KVB i razine LDL kolesterola koje je teško kontrolirati [31].

Sekvenciranje PCR produkta umnažanja gena moćan je alat koji se koristi za identifikaciju genetskih mutacija povezanih s FH. Sekvenciranje PCR produkta umnažanja gena omogućuje točno otkrivanje mutacija u genima povezanim s FH, kao što su LDLR, APOB i PCSK9. Proces sekvenciranja PCR produkta umnažanja gena uključuje nekoliko

koraka. Prvo, DNA se ekstrahira iz pacijentove krvi ili uzorka tkiva. Ova DNA služi kao predložak za umnažanje metodom PCR. Tijekom PCR-a, DNA početnice dizajnirane su za ciljanje i pojačavanje željenog područja gena od interesa. Predložak DNA pomiješa s DNA početnicama, nukleotidima i termostabilnom DNA polimerazom. Reakcijska smjesa se zatim podvrgava procesu toplinske obrade, koji se sastoji od ponovljenih ciklusa denaturacije molekule DNA, vezanja DNA početnica i produljenja DNA početnica. Korak denaturacije molekule DNA razdvaja lance DNA, dok korak vezanja DNA početnica omogućuje njihovo vezanje za komplementarne ciljne sekvence. Korak produljenja DNA početnica omogućuje termostabilnoj DNA polimerazi sintezu novih lanaca DNA. Kao rezultat PCR-a generiraju se milijuni kopija ciljne DNA regije, što omogućuje njezinu naknadnu analizu. Jedan od uobičajenih pristupa za otkrivanje mutacija u FH je sekvenciranje po Sangeru. U tom sekvenciranju, PCR proizvod se pročišćava, a zatim izlaže reakcijama sekvenciranja pomoću fluorescentno označenih dideoksinukleotida. Označeni fragmenti zatim se odvajaju kapilarnom elektroforezom, a dobiveni podaci analiziraju se pomoću specijaliziranog softvera. Usporedbom dobivenog slijeda s referentnim slijedom mogu se identificirati genetske varijacije, uključujući točkaste mutacije, brisanja ili umetanja. Sekvenciranje PCR produkta umnažanja gena pruža preciznu i pouzdanu metodu za identificiranje mutacija povezanih s FH. Ove informacije mogu pomoći u točnoj dijagnozi, procjeni rizika i personaliziranim strategijama liječenja za osobe pogođene FH. Nadalje, identifikacija takvih mutacija omogućuje identifikaciju rizičnih članova obitelji, omogućujući ranu intervenciju i preventivne mjere. Sekvenciranje PCR produkta umnažanja gena igra vitalnu ulogu u otkrivanju genetskih mutacija povezanih. Ova metoda pruža detaljnu analizu gena relevantnih za FH, olakšavajući točnu dijagnozu i personalizirane strategije liječenja. Njegova opsežna uporaba u istraživačkim i kliničkim okruženjima značajno je pridonijela razumijevanju temeljne genetske osnove ovog poremećaja [30, 31].

#### **4.4.2. Probir**

Iako se aterosklerotske manifestacije kod FH obično javljaju u odrasloj dobi, klinički učinci bolesti mogu započeti u prvom desetljeću života u homozigotnih osoba. Nažalost, FH se često dijagnosticira kasno te obično nakon pojave ozbiljnijeg koronarnog događaja. Za prevenciju preuranjene ateroskleroze potrebna je kombinacija metoda probira za

identifikaciju rizičnih pojedinaca. Mnogi pojedinci i članovi obitelji s FH koji imaju razvijenu KVB obično imaju i druge uobičajene faktore rizika za KVB, stoga se prvenstveno ne sumnja na genetsku hiperkolesterolemiju i u konačnici se ne dijagnosticira. Liječnici primarne zdravstvene zaštite liječe velik broj pacijenata s hiperkolesterolemijom, a često postoji nedostatak svijesti o FH među liječnicima i općom populacijom te se samo vrlo teški slučajevi upućuju specijalistima [27].

Obzirom da se FH nasljeđuje dominantno, kaskadni probir članova obitelji može biti vrlo učinkovita i ekonomski najisplativija metoda probira. Kaskadni probir (engl. *cascade screening*) oslanja se na identifikaciju osoba s FH uz aktivno testiranje vrijednosti kolesterola, genske analize ili oboje za potencijalno pogođene članove obitelji, a ciklus se ponavlja kaskadno za svakog člana obitelji s dijagnozom FH, čime se proširuje broj potencijalno otkrivenih slučajeva. Vjerojatnost otkrivanja FH za članove obitelji prvog stupnja iznosi 50%, dok je za one drugog stupnja 25% [9, 26].

Nizozemska je primjer države koja je korištenjem kaskadnog probira od 1994. do 2014. godine otkrila preko 23.000 osoba s FH, od kojih je čak 93% ubrzo dobilo odgovarajuću terapiju. Posebna vrsta probira je reverzni kaskadni probir (engl. *reverse cascade screening*). Ova metoda udružuje elemente univerzalnog probira na FH s testiranjem članova obitelji kao u klasičnom kaskadnom probiru. Reverzni kaskadni probir započinje otkrivanjem povišene koncentracije LDL-a u djece koja se nakon toga podvrgavaju genotipizaciji, a ukoliko se pronađe mutacija nekog gena, prelazi se na gensko testiranje rodbine koja se nalazi uzlazno na obiteljskom stablu [9, 26].

Probir za FH treba biti u skladu sa smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije. S obzirom da djetinjstvo predstavlja latentni stadij FH kao bolesti, postoje dijagnostičke metode prihvatljive općoj populaciji, postoji učinkovito liječenje, te bi otkrivanje slučajeva trebalo postati dio rutinske medicinske prakse. Europsko kardiološko društvo navelo je četiri preporuke za probir na FH kod djece i adolescenata:

- ako je DNA testiranje dostupno, preporučuje se kaskadni probir obitelji koristeći i fenotipsku i genotipsku strategiju, a ako DNA testiranje nije dostupno, treba koristiti fenotipsku strategiju koja se temelji na razinama LDL kolesterola koji je specifičan za pojedinu zemlju, dobnu skupinu i spol;

- djecu sa sumnjom na HeFH treba bolje procijeniti oko 5. godine, dok probir za HoFH treba poduzeti kada se klinički sumnja i što je prije moguće;
- dob pri probiru treba biti slična za dječake i djevojčice;
- potrebno je uvođenje univerzalnog probira u djetinjstvu [26].

U Sloveniji se primjenjuje univerzalni probir na FH među predškolskom djecom u dobi od 5 godina u sklopu sistematskog pregleda. Sva djeca u koje je u primarnoj pedijatrijskoj skrbi izmjerena vrijednost LDL-a veća od 6 mmol/L upućena su na daljnju gensku dijagnostiku. Ukoliko im je obiteljska anamneza bila pozitivna na ranu KVB, ta je granica bila pomaknuta na 5 mmol/L. Iz uzorka krvi pozitivne djece radi se genotipizacija na sva tri gena povezana s FH. Navedeni je program pokazao stopu otkrivanja od čak 96.3% [32]. Probir i rano otkrivanje FH u Republici Hrvatskoj započelo je 2023. godine i odvija se po obaveznom pregledu pri upisu djece u prvi razred osnovne škole, pri čemu se koristi jednostavna dijagnostička rutinska pretraga mjerenja ukupnog kolesterola. Ciljna skupina su sva djeca pri sistematskom pregledu kod upisa u prvi razred osnovne škole. Ako se kod djeteta utvrdi povišena vrijednost ukupnog kolesterola, školski liječnik upućuje dijete na obradu kod pedijatra. Kod djece s utvrđenom FH, izabrani liječnik na probir upućuje njihove roditelje te braću i sestre, sukladno preporuci pedijatra. Nacionalni program provodit će se kroz 156 ambulanti koje su u sustavu županijskih zavoda za javno zdravstvo, u bolnicama u pedijatrijskoj djelatnosti te kod izabranih liječnika [10].

## 4.5. Liječenje

Obzirom da je ateroskleroza u FH posljedica dugotrajno povišenih koncentracija LDL-a u plazmi, potreban je terapijski pristup snižavanju, a po mogućnosti i normaliziranju vrijednosti LDL-a, prvenstveno putem prehrane i promjena životnih navika [26]. Ciljna vrijednost LDL za odrasle bolesnike s FH bez poznate KVB iznosi  $\leq 2,5$  mmol/L, a u odraslih s poznatom KVB ili šećernom bolešću  $\leq 1,8$  mmol/L. Ciljna vrijednost LDL-a za većinu djece s FH je  $\leq 3,5$  mmol/L [10].

Prehrana mora biti siromašna kolesterolom i zasićenim masnim kiselinama, a bogata nezasićenim. U tu svrhu treba izbjegavati mlijeko, maslac, sir, čokoladu, školjke i masno meso, a povećati unos nezasićenih ulja, npr. kukuruznog i suncokretovog ulja. Vrijednosti LDL-a kod HeFH na takvom režimu prehrane obično padnu za 10 - 15% [4].

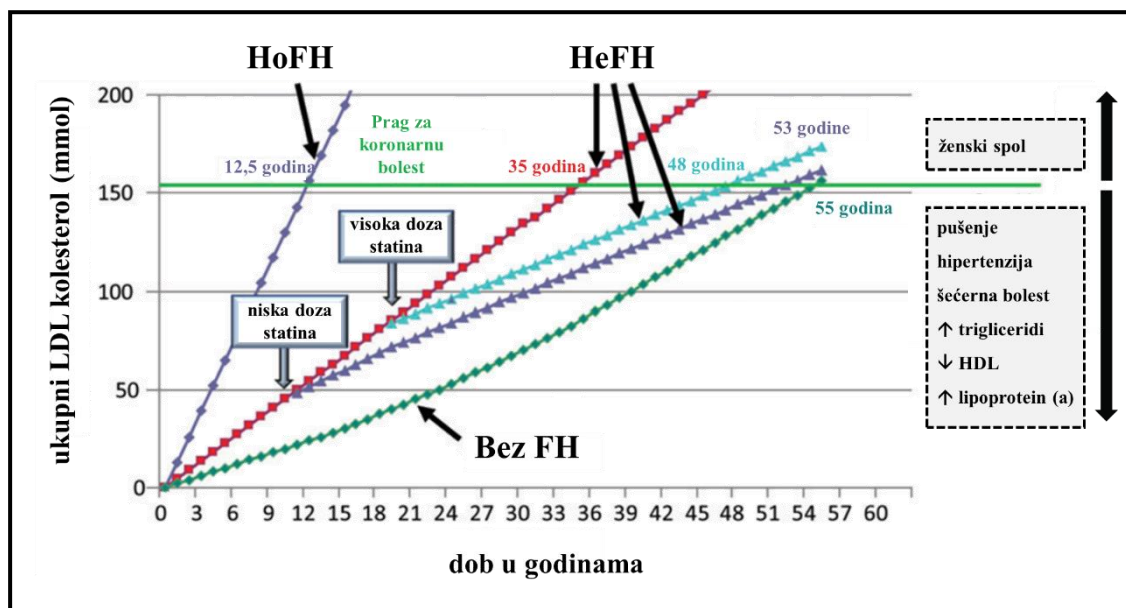
Ako prehrana ne dovodi do zadovoljavajućeg sniženja LDL-a, kao farmakološka terapija mogu se uvesti sekvestranti žučne kiseline, primjerice kolestiramin. Sekvestranti vežu žučne kiseline u crijevu i ometaju njihovu enterohepatičnu cirkulaciju, a manjak tih kiselina potiče jetrenu pretvorbu kolesterola u žučne kiseline. To dovodi do povećane sinteze LDLR-a u jetri, čime se smanjuje koncentracija LDL-a u plazmi. Povećava se međutim sinteza kolesterola u jetri, no taj kompenzacijski mehanizam smanjuje se učinkom drugih lijekova [33]. Istodobno pravilna prehrana i sekvestranti žučne kiseline smanjuju razinu LDL-a u plazmi kod HeFH za 15 - 20% [4].

Glavnu okosnicu suvremenog farmakološkog pristupa u liječenju FH predstavljaju lijekovi koji koče odnosno inhibiraju djelovanje HMG-CoA reduktaze, ključnog enzima u biosintezi kolesterola. U toj su skupini lijekovi simvastatin, fluvastatin, atorvastatin i rosuvastatin, a zajednički se često nazivaju "statini". Njihovim mehanizmom djelovanja smanjuje se endogena sinteza kolesterola u jetrenim stanicama, a time se smanjuje i ukupna količina kolesterola u tim stanicama. To potiče negativnom povratnom spregom sintezu, odnosno aktivnost receptora za aterogene LDL-čestice na jetrenim stanicama radi čega se za te receptore veže i u stanicama katabolizira više LDL-čestica bogatih kolesterolom. Tako se smanji koncentracija LDL-kolesterola, ali i ukupnog kolesterola u krvi [29]. Učinci statina snižuju LDL u plazmi za 30 - 50%. Glavne nuspojave inhibitora HMG CoA-reduktaze su miopatija i asimptomatsko te dugotrajno povišenje transaminaza u plazmi [4].

Ne-lipidni učinci statina nazivaju se još i pleiotropni učinci, a obuhvaćaju utjecaj statina na endotelnu disfunkciju, upalnu reakciju, stabilnost plaka i trombogenezu. Navedeni učinci važni su za modifikaciju ateroskleroze, KVB i bolesti središnjeg živčanog sustava. Mevalonat, koji nastaje iz HMG-CoA nije samo prethodnik kolesterola nego i steroidnih izoprenoidnih spojeva. Statini na taj način, inhibirajući izoprenoide, inhibiraju i proteine upalne kaskade te utječu na patogenezu ateroskleroze. Uočeni povoljni ne-lipidni učinci statina su: smanjena sklonost agregacije trombocita, antitrombotsko djelovanje, pojačana fibrinoliza, povećana neovaskularizacija ishemičnog tkiva, imunosupresija. O učincima statina na metabolizam kolesterola u mozgu postoje brojna istraživanja i podaci, a neki od njih ukazuju na protektivni učinak ovih lijekova na razvoj demencije, vjerojatno kroz modulaciju sinteze kolesterola u mozgu te snižavanju njegovih plazmatskih vrijednosti [4, 26].

Ezetimib predstavlja lijek koji je selektivni inhibitor apsorpcije kolesterola u crijevima. Posebno cilja određene receptore koji se nalaze na membranama crijevnih stijenki i u hepatocitima. Vežući se za navedene receptore, ezetimib smanjuje zalihe kolesterola u jetri i povećava ekspresiju LDLR gena, što dovodi do smanjenja razine LDL kolesterola u tijelu. Preporučena dnevna doza ezetimiba je 10 mg, a kod FH se često koristi zajedno sa statinima. Kombiniranje ovih lijekova može rezultirati dodatnim smanjenjem LDL kolesterola za 10 - 15%. Iako ezetimib može uzrokovati privremene nuspojave kao što je primjerice proljev, pokazao se sigurnim za uporabu i kod adolescenata i kod djece starije od 10 godina. Ezetimib se koristi kao monoterapija kod osoba s FH i drugim oblicima hiperkolesterolemija u dobnoj skupini mlađoj od 10 godina bez značajnih kliničkih znakova poremećaja rasta i razvoja. Sveukupno, ezetimib je pokazao dobar sigurnosni profil i važna je pomoćna terapija u kontroli razine [26].

Potrebno je naglasiti da mnogi kalkulatori rizika za KVB, primjerice *Framingham Risk Score* nisu prikladni za osobe s FH, budući da su takve osobe pod znatno većim rizikom zbog cjeloživotno povišene razine LDL kolesterola. Unatoč tome, bez obzira na to kojom metodom je dijagnoza dijagnosticirana, ne razvijaju sve osobe s FH aterosklerozu i KVB u istoj mjeri. Za razvoj bilo koje KVB, drugi čimbenici rizika osim povišenog LDL kolesterola djeluju na određivanje praga za njezin razvoj, a brojanje čimbenika rizika ključno je za procjenu rizika od KVB. Koncept kumulativnog opterećenja LDL kolesterolom (slika 4.5.1.) ilustrira važnost ranog liječenja. Kumulativno opterećenje LDL kolesterolom 55-godišnje osobe bez FH je obično 160 mmol, što je opterećenje dovoljno za razvoj KVB. Za pojedinca s HeFH, ovo opterećenje LDL kolesterolom postiže se u dobi od 35 godina ako se ne liječi, u dobi od 48 ako se liječi od 18. godine i u dobi od 53 godine ako se liječi od 10. godine. Neliječeni pojedinci s HoFH dosegnu će ovu razinu u dobi od samo 12,5 godina [26].



Slika 4.5.1. *Koncept kumulativnog opterećenja LDL kolesterolom kod HoFH i HeFH te bez FH prema dobi*

[Izvor: A. Wiegman i sur.: *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment*, *European heart journal*, 36(36), 2015., 2425-2437 (modificirao autor)]

Muškarci razvijaju KVB prije žena, hipertenzija, pušenje, šećerna bolest i visoki trigliceridi te nizak HDL kolesterol dobro su utvrđeni dodatni čimbenici rizika kod FH. Osim toga, lipoprotein (a) može biti posebno povišen kod klinički dijagnosticiranog HeFH-a ili HoFH-a. Povišeni lipoprotein (a) dobro je utvrđeni uzročni čimbenik rizika za KVB bez obzira na koncentraciju LDL kolesterola. Budući da povišeni lipoprotein (a) značajno povećava rizik od preuranjene KVB kod onih koji su već pod iznimno visokim rizikom zbog FH, potrebno je započeti dodatno, agresivno snižavanje LDL kolesterola statinima i drugim lijekovima. LDL kolesterol primarni je cilj terapije, a smanjenje i kardiovaskularne i ukupne smrtnosti proporcionalno je stupnju smanjenja LDL kolesterola, pri čemu je svako smanjenje od 1 mmol/L povezano s odgovarajućim 22% smanjenjem kardiovaskularne smrtnosti i 12% smanjenjem u ukupnoj smrtnosti tijekom 5 godina. Sve neliječene osobe s FH iznad 40 godina treba smatrati s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, budući da su od rođenja izložene povišenim razinama LDL kolesterola [26].



Nekoliko je angiografskih studija pokazalo da snižavanje kolesterola u plazmi usporava razvoj, a u nekim slučajevima čak izaziva regresiju aterosklerotičnih plakova u koronarnim arterijama kod HeFH, a to je dokazano serijskim koronarografijama tijekom više godina. Ustanovljeno je da liječenje FH znatno smanjuje učestalost infarkta miokarda [4]. Osobe s FH koji imaju znatno veći rizik od bržeg razvoja KVB i njezinih komplikacija zahtijevaju intenzivniju farmakološku intervenciju terapiju. Visoko rizične osobe su one s klinički razvijenom KVB ili aterosklerozom, šećernom bolešću, obiteljskom anamnezom rane KVB (< 45 godina kod muškaraca i < 55 godina kod žena), trenutnim konzumiranjem duhana te visokim vrijednostima lipoproteina [27].

Osobe s HoFH mnogo je teže liječiti zbog činjenice da ne mogu povećati stvaranje LDLR-a. Kombinirano liječenje pravilnom prehranom i statinima ima dosta slab učinak, mlađe osobe s homozigotnim oblikom uglavnom su rezistentne na većinu statina zbog toga što se njihov mehanizam djelovanja oslanja na preostalu funkciju LDLR-a koja kod HoFH nije dovoljna [34]. Jedan od najčešće korištenih načina snižavanja koncentracije LDL-a u plazmi u težim slučajevima kod HoFH je metoda LDL-afereze odnosno afereze lipoproteina, gdje se separirana plazma provodi kroz adsorptivne kolone, obložene LDL antitijelima na sefarozi, dekstranom na celulozi ili heparinom na agarozu, pri čemu ne dolazi do adsorpcije HDL-a ili drugih bjelančevina plazme, već samo čestica koje sadrže LDL, IDL, ili VLDL, a nakon toga se plazma vraća osobi. Aferezom se mogu sniziti koncentracije lipoproteina za 25 - 40% od početne koncentracije, a sama metoda se pokazala korisnom u sprječavanju napretka ateroskleroze i smanjenju stenoze koronarnih arterija, te je jedna od dobrih strana ta što se može uvesti i prije navršene treće godine života [35]. Afereza se obično provodi svakih jedan do dva tjedna, a svaka sesija traje oko tri sata. Smanjenje LDL kolesterola aferezom je privremeno i povezano s povratnim povećanjem razine lipida nakon postupka. Učinkovitost LDL afereze može se poboljšati dodatkom terapije statinima. Liječenje LDL aferezom kod osoba s HoFH produžilo je životni vijek na preko 50 godina. Najčešća ograničenja koja smanjuju široku upotrebu LDL afereze uključuju visoku cijenu i ograničena dostupnost [27].

Pristup ranom liječenju FH može smanjiti opterećenje organizma LDL kolesterolom, poboljšati endotelnu funkciju, ublažiti progresiju ateroskleroze i poboljšati koronarne ishode, što sve naglašava razlog za veću dugoročnu korist s ranim početkom liječenja. Europsko kardiološko društvo navelo je preporuke za liječenje FH kod djece i adolescenata:

- rana identifikacija djece s FH osigurava da se pridržavanje određenih promjena u načinu života uspostavi već prije puberteta;
- djecu s HeFH uputiti na prehranom s modificiranim masnoćama pri postavljanju dijagnoze i započeti sa statinima u dobi od 8 - 10 godina;
- kod HoFH, farmakološko liječenje treba započeti pri postavljanju dijagnoze;
- rano uvođenje zdravog stila života ključno je za osiguravanje dugoročnog pridržavanja;
- djeci s dijagnozom FH potrebno je odrediti lipoproteine radi stratifikacije rizika;
- kod dječaka i djevojčica treba započeti liječenje u istoj dobi;
- za djecu u dobi od 8 - 10 godina, preporučuje da se razina LDL kolesterola smanji za 50% u odnosu na razinu prije početka liječenja;
- za djecu u dobi od  $\geq 10$  godina, osobito ako postoje dodatni čimbenici kardiovaskularnog rizika, uključujući povišene lipoproteine, ciljni LDL kolesterol trebao bi biti  $< 3,5$  mmol/L odnosno 130 mg/dL;
- dobiti smanjenja LDL kolesterola trebaju se uravnotežiti s dugoročnim rizikom od nuspojava liječenja;
- pridržavanje zdravih promjena u načinu života treba provjeriti ako djeca s HeFH ne postignu ciljne vrijednosti LDL kolesterola kombiniranim liječenjem za snižavanje lipida;
- djecu s HoFH treba uputiti i zbrinuti u specijaliziranim centrima [26].

Ekonomsko modeliranje zdravstvene skrbi pokazalo je da postoje znatne ukupne uštede u identificiranju i odgovarajućem liječenju osoba s FH. Za osobe kod kojih je pronađena uzročna mutacija, kaskadno testiranje njihovih srodnika korištenjem genetskog testiranja vrlo je isplativo, jer će otprilike 50% njih naslijediti mutaciju. Zbog cjeloživotnog tereta nakupljanja LDL kolesterola, osobe s FH zahtijevaju intenzivnu terapiju za snižavanje kolesterola, čak i ako se koristi skuplja terapija, ona ostaje isplativa. Trošak po dobivenoj godini života za genetsko kaskadno testiranje i intenzivnu terapiju statinima u FH iznosi 3.000 - 4.000 eura (€), što je vrlo povoljno u usporedbi s mamografijom za probir raka dojke. Terapija statinima visokog intenziteta za snižavanje lipida dovela bi do 101 manje kardiovaskularne smrti na 1.000 liječenih osoba s FH, a ekstrapolacijom na 500 milijuna stanovnika Europske unije, s procijenjenih 1.000.000 osoba s FH, moglo bi se uštedjeti otprilike 470 milijuna eura (€) od izbjegavanja kardiovaskularnih događaja ako su svi rođaci slučajeva identificirani i liječeni optimalno tijekom 55-godišnjeg razdoblja [26].

## 4.6. Kvaliteta života oboljelih

Kvalitetan i zdrav stil života najučinkovitije se postiže formalnim programima preventivne skrbi. Takvi su programi također prikladniji za započinjanje i povećanje terapije statina, postizanje ciljeva liječenja i pridržavanje tijekom dugoročnog razdoblja, što zauzvrat poboljšava preživljenje bez kardiovaskularnih događaja [29]. Unatoč značajnom napretku u razumijevanju FH, ona ipak ostaje jedna od slabo dijagnosticiranih i zbrinutih bolesti u svijetu. Njezino rano otkrivanje i liječenje ne samo da je ekonomski isplativo, već i čuva i produžuje život, no postizanje toga ostaje veliki izazov [21]. The *Bogalusa Heart Study* bila je epidemiološka studija koja je, između ostalog, prikupila veliku količinu informacija o kardiovaskularnim čimbenicima rizika tijekom djetinjstva. Ovo istraživanje je pokazalo da prevalencija i zahvaćenost površine koronarnih arterija masnim prugama raste s dobi, kao i učestalost fibroznih plakova. Masne pruge bile su prisutne u oko 50% osoba u djetinjstvu i u oko 85% osoba u mlađoj odrasloj dobi, dok se prevalencija fibroznih plakova povećala s 8% u djetinjstvu na 69% u mlađoj odrasloj dobi. Ovi podaci navode na činjenicu da proces ateroskleroze započinje već u djetinjstvu s razvojem masnih pruga koje se postupno razvijaju u fibrozne plakove [30].

Kvaliteta života kod osoba oboljelih od FH može biti značajno upitna zbog različitih razloga. Osobe s FH su podložnije ranom razvoju ateroskleroze i povećanom riziku od KVB, što može dovesti do fizičkih ograničenja, komplikacija i straha od ozbiljnih zdravstvenih problema. Sama svjesnost o genetskom poremećaju i povećanom riziku od KVB može uzrokovati stres, anksioznost i depresiju te se osobe mogu suočavati s tjeskobom zbog svojeg zdravlja i budućnosti. Liječenje FH često zahtijeva promjene u načinu života, uključujući pravilnu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost te izbjegavanje pušenja i pretjerane konzumacije alkohola, a te promjene mogu biti izazovne i zahtijevati prilagodbu svakodnevnog života. Svijest o naslijeđenom poremećaju može utjecati na emocionalni aspekt i osjećaj krivnje zbog potencijalnog prenošenja FH na potomke [29].

Trenutno se pretpostavlja da je većina problema povezanih s pridržavanjem stilova života slična onima povezanim s pridržavanjem terapije statinima. Dva najvažnija čimbenika koji pridonose lošem pridržavanju nedvojbeno su što je FH asimptomatska i doživotna bolest. Druge potencijalne determinante pridržavanja mogu biti povezane s: demografskim čimbenicima kao što su dob i obrazovanje, razumijevanjem i percepcijom dislipidemije, načinima liječenja od strane pružatelja zdravstvenih usluga, odnosima

između oboljelih osoba i zdravstvenih djelatnika te složenim i kroničnim režimima lijekova [29].

Nizozemska studija je pokazala da je liječenje statinima propisano za samo 26% djece s FH u dobi od 10,9 godina, dok je samo 62% dobilo savjete o načinu života. Tako, na žalost, u stvarnim životnim okolnostima nisu slijedili smjernice. Mora se naglasiti i da su se svi pokusi obavljali isključivo u djece s FH. Dakle, gotovo nema podataka za djecu s dislipidemijom koja nemaju FH. Danas su potrebne dugoročne studije koje će odgovoriti je li sigurno započeti liječenje u ranoj dobi kako bi se spriječile KVB kasnije u životu i mogu li promjene rizika za KVB kod vrlo rizične dječje populacije stvarno spriječiti prijevremenu pojavu kardiovaskularnog događaja i smrtnosti. Nema kliničkih dokaza da liječenje metaboličkog sindroma i pretilosti kod djece može pomoći sniziti razinu kolesterola u plazmi, niti smanjiti učestalost KVB [30].

Danas statini predstavljaju zlatni standard u liječenju FH, ali povijesno su se često koristili drugi lijekovi ili kombinacije lijekova. Dodatno, liječenje statinima u nekim slučajevima i kod HeFH-a i kod HoFH-a pokazuje obećavajuće rezultate samo ako se kombinira s drugim lijekovima za snižavanje kolesterola [33]. Dijagnoza HeFH može utjecati na psihosocijalno funkcioniranje i kvalitetu života, čak i više za pacijente s HoFH, što implicira potrebu za integracijom psihološke podrške kod rutinske skrbi za osobe. Stoga je od velike važnosti da roditelji i djeca budu odgovarajuće educirani o HoFH, čime se osigurava osnova za zajedničko donošenje odluka u vezi s liječenjem [7]. LDL-afereza ima različite preventivne učinke na progresiju ateroskleroze uz snažno smanjenje LDL kolesterola. U prošlosti je afereza bila jedini način prevencije kardiovaskularnih događaja u bolesnika s teškom FH. Danas, s razvojem novih lijekova za snižavanje lipida, razine LDL kolesterola mogu se kontrolirati puno bolje nego prije [35].

Loš socioekonomski status, nepismenost i nezaposlenost su važni čimbenici rizika za lošu adherenciju prema FH. Drugi važni čimbenici povezani s oboljelima mogu uključivati razumijevanje i prihvaćanje bolesti, percepciju zdravstvenog rizika povezanog s bolešću, svijest o troškovima i koristima liječenja te aktivno sudjelovanje u praćenju i donošenju odluka u vezi s liječenjem bolesti. Dobri odnosi između osoba i njihovih pružatelja zdravstvenih usluga su imperativ za dobro pridržavanje zdravih navika. Empatičan stav i pomoć, spremna dostupnost i kvalitetna komunikacija i interakcija neki su od važnih atributa zdravstvenih djelatnika za koje se pokazalo da određuju adherenciju osoba [29].

Potrebno je odgovarajući način razgovarati o kontracepciji i trudnoći jer je hormonska kontrola kontraindicirana u HoFH te se snažno preporučuju druge metode kontracepcije. Posljedica trudnoće odnosno pogoršanje hiperkolesterolemije zbog prekida farmakoterapije, zajedno s učincima visokih razina estrogena i progesterona na metabolizam lipoproteina, također zahtijevaju individualno razmatranje. U nedostatku odgovarajućih studija i na temelju trenutnih spoznaja, mnoga istraživanja preporučuju potpunu raspravu i detaljnu procjenu kod žena koje žele zatrudnjeti. Ako trudnoća nije kontraindicirana, u većini slučajeva preporučuje se LDL-afereza [7].

Upotreba kontraceptiva s estrogenima može uzrokovati povećano stvaranje VLDL-a u jetri. U mnogih se žena povećava i katabolizam VLDL-a, tako da je i ukupan porast triglicerida u plazmi umjeren. Povišene razine VLDL-a sprječavaju katabolizam hilomikrona pa nastaje sekundarna hiperhilomikronemija, koja može izazvati teški pankreatitis. Uzimanje oralnih kontraceptiva može predstavljati čimbenik rizika za tromboemboličnu bolest u mladih žena, zato je važno odrediti kolesterol i razinu triglicerida u plazmi prije propisivanja oralnih kontraceptiva. Nalaz hiperlipidemije predstavlja kontraindikaciju za uzimanje tih lijekova [4].

Osobe oboljele od FH trebaju razumjeti važnost održavanja kontrole lipida tijekom dana i racionalne upotrebe lijekova uz prepoznavanje nuspojava i reagiranja na njih. Mnoge intervencije, primjerice edukacija o samokontroli, protokoli intervencija medicinskih sestara i farmaceuta, savjetovanje, bihevioralne intervencije i podsjetnici, pokazale su se učinkovitima u značajnom poboljšanju stope pridržavanja. Nekoliko je programa pokazalo dobre rezultate korištenjem timskih pristupa na više razina odnosno postoje odgovarajući dokazi koji podržavaju korištenje inovativnih, modificiranih timova zdravstvenog sustava umjesto tradicionalne, neovisne liječničke prakse i minimalno strukturiranih sustava [29].

Premda je prerana KVB česta i uopće najskuplja rana komplikacija ateroskleroze, čimbenici koji precipitiraju ove kliničke događaje mogu biti neovisni od onih koji dovode do stvaranja plaka i do njegove progresije prema kompliciranoj leziji. Koraci koji se poduzimaju za prevenciju ponovnog infarkta miokarda i fatalnih aritmija, nazvani sekundarna prevencija, ne moraju biti isti kao oni koji se poduzimaju za prevenciju ateroskleroze (primarna prevencija). Budući da su aterosklerotski plakovi otkriveni u koronarnim arterijama Amerikanaca već u drugom desetljeću prigodom autopsije žrtava korejskog i vijetnamskog rata, s primarnom prevencijom ateroskleroze mora se započeti

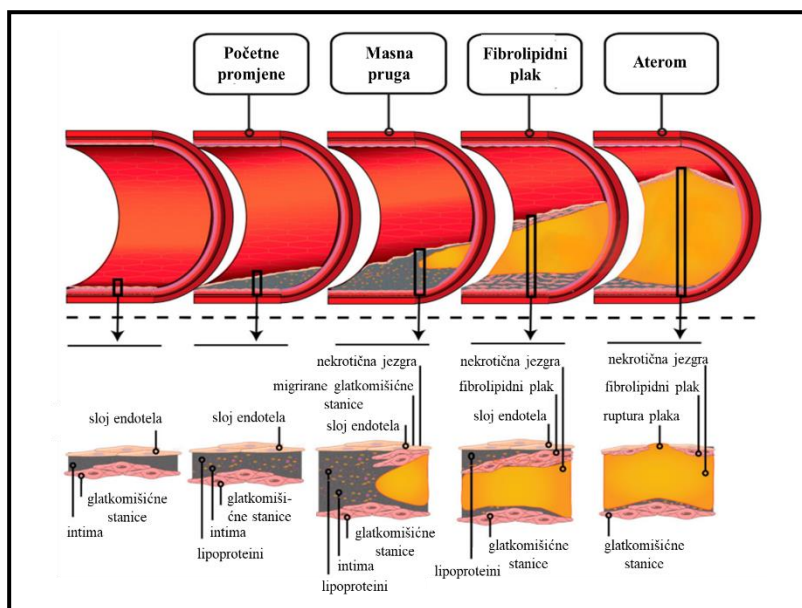
rano u životu, znatno ranije nego što se posumnja na KVB. Dakle, pravi cilj je prevencija ateroskleroze, a ne njeno liječenje. Premda učinkovit program prevencije nije čvrsto uspostavljen, postoje utemeljene preporuke za identifikaciju osoba s višim rizikom kao i nizom konzervativnih mjera koje smanjuju taj rizik. Dakle, danas je prevencija zapravo aktivnost usmjerena na redukciju čimbenika rizika [4].

Smanjenje stope smrtnosti Amerikanaca od KVB koincidira s dvama trendovima u zdravstvenoj praksi. Jedan je sve bolje shvaćanje važnosti otkrivanja i korekcije nekih čimbenika koji koreliraju s aterosklerozom. Drugi je rastuća svijest o dijetnim izvorima kolesterola i zasićenih masti i sklonost javnosti da ih treba smanjiti. Dok bi se o strogim promjenama životnog stila za opću populaciju moglo diskutirati, nedvojbeno valja nastaviti s traženjem i pomaganjem onih koji su najskloniji ranoj aterosklerozi. Uloga zdravstvenih radnika u redukciji čimbenika rizika uključuje liječenje hipertenzije i hiperlipidemije te davanje savjeta za prehranu, tjelesnu težinu, pušenje i tjelovježbu. Terapija hiperlipidemije lijekovima treba biti ograničena na one osobe s visokim rizikom koje ne odgovaraju adekvatno na dijetu. S obzirom na povoljne rezultate kliničkih pokusa, danas se preporučuje dugotrajna primjena antitrombocitnih lijekova za smanjenje incidencije reinfarkta ili smrti u osoba s KVB [4].

## 5. Medicinska sestra u prevenciji i/ili smanjenju ateroskleroze

U pravilu se KVB pojavljuju u odrasloj životnoj dobi, no izlaganje čimbenicima rizika i patofiziološki proces ateroskleroze koji im prethodi započinje u ranom djetinjstvu. Djeca imaju minimalne aterosklerotske promjene na krvnim žilama, a zdravim načinom života razvoj kasnijih kliničkih posljedica ateroskleroze može se usporiti ili čak u potpunosti suzbiti. Čimbenici rizika kao što su pretilost, hipertenzija ili postojanje specifičnih bolesti primjerice FH pridonose ubrzanom razvoju aterosklerotskih promjena u dječjoj dobi i ranoj pojavi KVB. Prepoznavanje djece koja ima povećani rizik nastanka ateroskleroze je iznimno bitno jer pravodobna prevencija sprječava razvoj KVB [6].

Arterioskleroza je naziv koji se koristi za sve bolesti tijekom kojih dolazi do očvršćivanja arterija uz gubitak elastičnosti njihove stijenke. Ateroskleroza je jedan od patoloških entiteta arterioskleroze, a označuje bolest tijekom koje dolazi do odlaganja lipida u stijenku velikih elastičnih arterija i arterija srednje veličine. Ključna i patognomonična promjena u aterosklerozi je pojava ateroma koji se razvijaju kroz nekoliko faza (slika 5.1.) tijekom kojih dolazi do stvaranja triju sukcesivnih promjena: masnih pruga, fibrolipidnih plakova te u konačnici samog ateroma. Masne pruge prve su posljedice odlaganja lipida u intimi arterije, u ranim godinama života vide se kao uzdignuća intime žute boje te su reverzibilne naravi, no ako se odlaganje lipida produži nastat će fibrolipidni plakovi. Plakovi se očituju u obliku žućkastosivih uzdignuća koje intimi daju izborani ili reljefni izgled zbog čega stijenka aorte i većih arterija djeluje kruto i neelastično. Ateromi nastaju iz plakova dodatnim nakupljanjem lipida, a u njihovom središtu nalazi se žuti, zgrušani, grudasti, polumasni materijal koji se sastoji od kristala lipida, amorfni dijelova te ostataka stanica poput glatkomišićnih stanica i makrofaga. Oko središta nalazi se fibrozno vezivo u kojem se često vide žarišta ovapnjenja, a okolna stijenka krvne žile infiltrirana je upalnim stanicama među kojima se ističu pjenušave stanice i limfociti [6, 26, 29].



Slika 5.1. Shematski prikaz stvaranja plaka odnosno ateroma od zdrave arterije do puknuća plaka

[Izvor: S. Jebari-Benslaiman i suradnici: *Pathophysiology of Atherosclerosis*, *International journal of molecular sciences*, 23(6), 2022., 3346 (modificirao autor)]

Ateroskleroza je složena bolest arterija koja nastaje međudjelovanjem više genetskih čimbenika i čimbenika okoliša. Obilježava je stvaranje vezivno-masnih lezija odnosno ateroma u intimi velikih i srednje velikih arterija. Povećanje ateroma uzrokuje atrofiju i fibrozu medije što oslabljuje elastičnost i čvrstoću stijenke krvne žile, a postupnim rastom ateromi mogu prekriti čitav unutarnji promjer arterije. Ateromi najčešće nastaju u aorti te u koronarnim i cerebralnim arterijama. Ateroskleroza koronarnih arterija uzrokuje ishemijsku bolest srca u koju spada infarkt miokarda, angina pectoris, zatajenje srca i iznenadna srčana smrt. Aterotrombotska bolest krvnih žila mozga glavni je uzrok infarkta mozga, jednog od najčešćih oblika neurološke bolesti. U većim krvnim žilama, primjerice aorti, moguć je nastanak aterosklerotičkih aneurizmi koje ponekad rupturiraju i izazivaju smrtonosno masivno krvarenje. Spomenute kliničke posljedice ateroskleroze su KVB koje su glavni uzrok smrti u razvijenim zemljama svijeta [36].

Angiografski prikaz deformiteta lumena žile je najbolji test nijeme ateroskleroze. Koronarna angiografija danas omogućava vizualizaciju i procjenu arterija s promjerom do 0,5 mm, a razvijene su i sofisticirane neinvazivne tehnike. Dopplerove sonde za mjerenje brzine protoka krvi su neinvazivne, a podešene su i za prikaz krvnih žila. Ultrazvučne se



tehnike u klinikama još ne koriste za rutinsko otkrivanje plakova u koronarnim arterijama. Funkcijski testovi, utemeljeni na patofiziologiji ili metaboličkim učincima suženog lumena arterija često daju indirektne podatke. Procjena elektrokardiografskih promjena nakon standardiziranog testa opterećenja relativno je jednostavna neinvazivna pomoć u dijagnostici koronarne ateroskleroze sa značajnim suženjem [4].

Genetski čimbenici, dob, spol i etnička pripadnost pripadaju konstitucionalnim čimbenicima rizika za razvoj ateroskleroze te su nepromjenjivi. Stečeni čimbenici rizika podložni su nadziranju, a tu spadaju nepravilna prehrana, nedovoljna tjelesna aktivnost, pretjerana konzumacija alkohola, izlaganje duhanskom dimu, šećerna bolest, hipertenzija i hiperkolesterolemija [37]. Obiteljska hiperkolesterolemija predstavlja poremećaj koji se nasljeđuje te je ona genetski čimbenik i kao takva je čimbenik koji je nepromjenjiv za razvoj ateroskleroze, no prepoznavanje njezinog intenziteta u smislu preventivnih intervencija od najranije mladosti može odgoditi ili umanjiti klinički učinak ateroskleroze [6].

Uloga medicinske sestre u prevenciji ateroskleroze kod osoba bez nasljednih obiteljskih hiperkolesterolemija te smanjenju ateroskleroze kod osoba s obiteljskom hiperkolesterolemijom očituje se kroz edukaciju osoba, promociju zdravog načina života, praćenje i procjenu rizika, praćenju napretka u smanjenju čimbenika rizika te kroz timski odnosno multidisciplinarni rad [11]. Općenito, preporuke koje se odnose na liječenje dislipidemije u djece, u određenoj mjeri iste su kao i preporuke za liječenje odraslih i trebaju uključivati promjene u načinu života, kao i farmakološku terapiju. Promjene u načinu života kao što su promjene u prehrani i redovito vježbanje trebaju biti preporučene svim osobama. Međutim, zbog razumljivih razloga, puno ih je teže provoditi u djece nego u odraslih [30].

Primordijalna prevencija podrazumijeva edukaciju o zdravom načinu života i podizanje svijesti o problemu hiperkolesterolemije u društvu. Uravnotežena, zdrava prehrana sprječava ili ublažava kako dislipidemije, tako i pretilost, hipertenziju i šećernu bolest. Dojenje dokazano smanjuje dislipoproteinemiju pa je preporuka Svjetske zdravstvene organizacije isključiva prehrana dojenčadi majčinim mlijekom prvih šest mjeseci života, a potom najmanje do 12. mjeseca života majčino mlijeko uz odgovarajuću dohranu prema dobi [11].

Prehrana treba sadržavati oko 30% lipida, 15 - 20% proteina i 50 - 55% ugljikohidrata uglavnom iz žitarica cjelovitog zrna. Od ukupnog unosa lipida 7 - 10% trebale bi biti zasićene masne kiseline (npr. laurinska, miristinska i palmitinska) jer povisuju

koncentraciju ukupnog kolesterola u plazmi te snižavaju ateroprotektivni HDL kolesterol. Preostalih 20% unosa lipida trebalo bi podjednako podijeliti na jednostruko (npr. oleinska kiselina) i višestruko nezasićene masne kiseline (npr. omega-6 i omega-3) koje imaju antiaterogeno djelovanje. Oleinske kiseline ima najviše u maslinovom, suncokretovom, sojinom i repičinom ulju, a omega-6 odnosno linolenske kiseline u suncokretovom, sojinom i kukuruznom ulju. Omega-3 nezasićene masne kiseline nalaze se u ulju i mesu riba i morskih sisavaca [11, 26].

Hranu bogatu aterogenim kolesterolom (npr. meso, jaja i mliječni proizvodi) treba izbjegavati. Antiaterogeno djeluju voće i povrće jer su važni izvori antioksidansa koji sprječavaju oksidaciju LDL čestica što je osnova aterosklerotskih zbivanja u stijenci arterije. Topiva biljna vlakna iz hrane u tankom crijevu ometaju reapsorpciju žučnih kiselina, pa tako snižavaju koncentraciju plazmatskih lipoproteina i kolesterola. Medicinska sestra mora biti svjesna da savjetovanje o prehrani treba biti prilagođeno djetetu i njegovoj obitelji ovisno o razvijenim prehranbenim navikama, socijalnom okruženju i osjetljivosti djeteta [11, 26].

Tjelovježba povećava energetske potrebe i koncentracije HDL kolesterola, snižava koncentracije LDL kolesterola i krvni tlak, povećava osjetljivost na inzulin i djeluje povoljno na sustav zgrušavanja krvi. Razvijena navika svakodnevne tjelovježbe u djetinjstvu nastavlja se i u odrasloj dobi. Od pete godine života djeca bi trebala sudjelovati u umjerenom (npr. lagano trčanje) do jakom (npr. brzo trčanje, igranje tenisa ili nogometa) tjelesnoj aktivnosti barem tri puta tjedno tijekom 60 minuta [11].

Primarnom prevencijom prepoznaju se i nadziru djeca i adolescenti s povećanim rizikom za ubrzan razvoj ateroskleroze, kao kod FH. Za vrijeme redovitih pregleda u pedijatrijskoj ordinaciji ili ordinaciji obiteljske medicine primarne zdravstvene zaštite, medicinska sestra kao član multidisciplinarnog tima sudjeluje u:

- uzimanju anamnestičkih podataka o izloženosti duhanskom dimu, prehranbenim navikama te učestalosti i intenzitetu tjelovježbi;
- otkrivanju obiteljske povijesti bolesti vezanih za prijevremene KVB;
- utvrđivanju specifičnih bolesti i stanja povezanih s ubrzanim razvojem ateroskleroze i ranom manifestacijom KVB;
- mjerenju krvnog tlaka, tjelesne mase i visine;

- izračunavanju i procjenjivanju BMI-a ovisno o spolu i dobi;
- probiru za dislipidemije [11].

Selektivni probir za dislipidemije trebao bi se učiniti prije preporučenog razdoblja života za opći probir lipidnog statusa u slučaju pozitivne obiteljske anamneze za rane KVB, specifične bolesti povezane s ubrzanom aterosklerozom te ako roditelj ima dislipidemiju [11].

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske je na prijedlog niza stručnih društava pokrenulo izradu Nacionalnog programa probira i ranog otkrivanja FH s ciljem smanjenja kardiovaskularnih incidenata i ranu smrt od KVB. Probir se provodi tijekom pregleda za utvrđivanje psihofizičkog stanja djeteta prije upisa u prvi razred. Dijete dobiva uputnicu od nadležnog školskog liječnika za određivanje ukupnog kolesterola u krvi, a pretraga se provodi u biokemijskim laboratorijima bolnica i domova zdravlja. U slučaju pozitivnog nalaza dijete se upućuje pedijatru u bolnicu radi daljnje obrade, a u obradu se uključuju i obiteljski liječnici radi obrade članova obitelji [10].

Nasljedni čimbenici, utjecaj okoline, način prehrane i stil života međusobno se isprepleću i utječu na razvoj ateroskleroze. Ubrzana i preuranjena ateroskleroza razvija se zbog djelovanja različitih bolesti, nasljednih ili stečenih. Rizik ponavljanja FH kao nasljedne bolesti može se relativno jednostavno predvidjeti dedukcijom iz Mendelovih zakona nasljeđivanja za monogenske nasljedne bolesti koje uzrokuju ubrzanu aterosklerozu. Obzirom na to da je uglavnom za razvoj ateroskleroze odgovorno sinergističko djelovanje nekoliko različitih polimorfizma gena i čimbenika okoliša, rizik za ponavljanje u tom slučaju teško je odrediti [6].

Medicinske sestre imaju ključnu ulogu u praćenju i procjeni čimbenika rizika povezanih s aterosklerozom. Redovitim zdravstvenim procjenama identificiraju pojedince koji mogu imati veći rizik od razvoja bolesti. Praćenjem čimbenika kao što su krvni tlak, razina kolesterola i indeks tjelesne mase, medicinske sestre mogu procijeniti razinu rizika pojedinca i provesti odgovarajuće intervencije. U slučaju osoba s FH, genetskim stanjem koje ih predisponira na visoku razinu LDL kolesterola i povećan rizik od ateroskleroze, medicinske sestre pružaju specijaliziranu skrb. Blisko surađuju s drugim zdravstvenim radnicima, poput liječnika i dijetetičara, kako bi razvili personalizirane planove liječenja. To može uključivati kombinaciju modifikacija načina života i farmakološke terapije za

učinkovito upravljanje razinom kolesterola i smanjenje rizika od napredovanja ateroskleroze. Kako bi učinkovito ispunile svoju ulogu, medicinske sestre često se bave timskim ili multidisciplinarnim radom. Suraduju s drugim zdravstvenim radnicima kako bi osigurali sveobuhvatnu i cjelovitu skrb za osobe izložene riziku od ateroskleroze ili pogođene njome. Ta suradnja može uključivati razmjenu informacija, koordinaciju planova skrbi i pružanje stalne podrške pojedincima i njihovim obiteljima. Zaključno, uloga medicinske sestre u prevenciji ateroskleroze i smanjenju ateroskleroze kod osoba s FH obuhvaća edukaciju, promicanje zdravog načina života, procjenu i praćenje rizika te suradnju s drugim zdravstvenim djelatnicima. Njihovi napori ključni su za osnaživanje pojedinaca da preuzmu kontrolu nad svojim kardiovaskularnim zdravljem i smanjenje tereta ateroskleroze i u općoj populaciji i kod onih s genetskim predispozicijama [11, 30].

## 6. Istraživanja na temu obiteljske hiperkolesterolemije

Beheshti i suradnici (2020.) proveli su studiju za otkrivanje svjetske odnosno opće prevalencije FH kod osoba s preuranjenim ishemijskim srčanim bolestima i težim stupnjem hiperkolesterolemije u usporedbi s općom populacijom. Meta-analiza kao metoda odnosno vrsta istraživanja obuhvaćala je objavljene recenzirane radove i sažetke s konferencija o prevalenciji HeFH u određenim populacijama te je ukupno uključivala 104 studije. Procjene prevalencije FH objedinjene su korištenjem meta-analize i iznosile su 33.036 osoba (0,32%) s FH od 10.921.310 u općoj populaciji na temelju 44 studije; 2.703 osoba (3,2%) s FH od 84.479 s ishemijskom bolešću srca na temelju 28 studija; 1.471 osoba (6,7%) s FH od 31.316 s preuranjenom ishemijskom bolešću srca na temelju 32 studije; te 920 osoba (7,2%) s FH od 17.729 s teškom hiperkolesterolemijom na temelju 7 studija. U svijetu 17 od 195 zemalja odnosno 9% njih prijavilo je prevalenciju u njihovoj populaciji, ostavljajući 178 njih (91%) s nepoznatom prevalencijom. Zaključno je istaknuto da u usporedbi 1:313 u općoj populaciji, prevalencija FH je 10 puta veća kod onih s ishemijskim srčanim bolestima, 20 puta veća kod preuranjenih ishemijskih srčanih bolesti te 23 puta veća kod teške hiperkolesterolemije. Najveći problem ipak predstavlja nepoznata prevalencija koja je prisutna u više od 90% zemalja svijeta [38].

Green i suradnici (2016.) u želji da poboljšaju otkrivanje FH u Ujedinjenom Kraljevstvu kroz primarnu zdravstvenu zaštitu razvili su elektroničku reviziju osoba s FH u sklopu ambulanti koje vode registrirane medicinske sestre. Upotrebom softvera za podršku kliničkom odlučivanju razvili su alat za reviziju FH i proveli sustavnu reviziju elektroničkih medicinskih zapisa unutar ordinacija primarne zdravstvene zaštite, prvo identificirajući sve osobe s dijagnozom FH ili mogućom FH, a potom elektronički označavajući osobe sa zabilježenim ukupnim kolesterolom većim od 7,5 mmol/L ili LDL-om većim od 4,9 mmol/L za daljnju procjenu. Nakon dvogodišnjeg razdoblja, uvedena je ambulanta pod vodstvom medicinskih sestara za intenzivniji probir novih slučajeva FH. Medicinske sestre pregledavale su revizijski popis rizičnih i neobrađenih osoba kako bi identificirale kliničke ili nekliničke parametre koji nedostaju u pojedinačnim zapisima osoba. Klinički parametri koji su nedostajali traženi su od relevantnih zdravstvenih djelatnika, a neklinički parametri koji su nedostajali, primjerice nepotpuna obiteljska anamneza, traženi su od promatranih osoba. Početna prevalencija FH bila je 0,13% odnosno 1 na 750 osoba, a revizijom medicinskih sestara koja je trajala devet mjeseci zabilježena

prevalencija osoba s dijagnozom FH porasla je na 0,28% odnosno 1 na 357 osoba, a prevalencija pacijenata koji su bili pod rizikom i neobrađeni smanjena je s 0,58% na 0,14%. Zaključno ovom studijom dokazalo se da se jednostavnim elektroničkim programom za pronalaženje slučajeva FH pod vodstvom medicinskih sestara omogućila identifikacija novih slučajeva, više nego udvostručivši zabilježenu prevalenciju otkrivene bolesti na 1 u 357 osoba (0,28%). Ova studija isto tako pokazuje da primarna zdravstvena zaštita ima važnu ulogu u identificiranju osoba s FH [39].

Groselj i suradnici (2018.) analizirali su retrospektivne podatke od 2012. do 2016. godine kako bi procijenili učinkovitost univerzalnog programa probira FH u Sloveniji. U tom je razdoblju kroz program na daljnju obradu upućeno 280 djece s ukupnim kolesterolom većim od 6 mmol/L ili većim od 5 mmol/L s pozitivnom obiteljskom anamnezom preuranjenih kardiovaskularnih komplikacija na univerzalnom probiru. Od 280 djece, njih 170 (61%) pokazalo se potpuno genotipiziranim za FH, a za svako dijete s potvrđenom FH, jedan roditelj je imao vrlo vjerojatnu FH. U analiziranom razdoblju FH je genetski potvrđena u gotovo polovici upućene djece otkrivene univerzalnim probirom na hiperkolesterolemiju. Na temelju genetske dijagnostike zajedno s kaskadnim probirom članova obitelji zaključuje se da je to snažan pristup ranom otkrivanju FH, no potrebne su daljnje prospektivne studije za određivanje optimalnog vremena i najbolje strategije za provedbu univerzalnog probira na FH, koristeći prošireni panel gena povezanih s FH, a osim toga bila bi potrebna daljnja istraživanja o ekonomskim aspektima univerzalnog probira kao i o perspektivama obitelji o probiru [40].

## **7. Prikaz slučaja obiteljske hiperkolesterolemije**

U sklopu ovog rada prikazana su dva prikaza slučaja obiteljske hiperkolesterolemije, jedan s heterozigotnim oblikom obiteljske hiperkolesterolemije (HeFH) te jedan s homozigotnim oblikom obiteljske hiperkolesterolemije (HoFH).

### **7.1. Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija**

Friedrich (2010.) je prikazala slučaj HeFH u okruženju primarne zdravstvene zaštite uz odgovarajuće smjernice za liječenje kako bi se smanjio mortalitet povezan s ovom nasljednom bolešću. Prikaz slučaja opisuje 32-godišnjeg muškarca M.M. koji dolazi u ambulantu primarne zdravstvene zaštite kao novi pacijent u Kanadi [41].

Muškarac M.M. navodi da nema akutnih zdravstvenih tegoba, ali navodi da se osjeća jako umorno i da je primijetio "čvrste otekline" u području zglobova obje ruke tijekom posljednjih nekoliko godina. Do sad nije teže bolovao te ne uzima nikakve lijekove [41].

Otac mu je umro od infarkta miokarda u 38. godini, djed mu je također rano umro, ali nije siguran za uzrok smrti kod djeda. Majka je dobrog zdravstvenog stanja sa stabilnom hipertenzijom i dijabetesom tipa II. Pregledom njegove obiteljske povijesti bolesti otkriva se da ima krvnog srodnika prve linije s ranim nastankom KVB. Muškarac M.M. je oženjen i ima dvije kćeri, ne puši, alkoholna pića konzumira samo povremeno, otprilike dva puta mjesečno, te negira korištenje bilo kakvih opojnih supstanci [41].

Tijekom fizikalnog pregleda ustanovljeni su sljedeći parametri: težina 102 kilograma, visina 180 centimetara, indeks tjelesne mase 31,2, krvni tlak 134/86 mmHg, te puls 76/min. Kod muškarca su ustanovljeni bilateralni lipidni prstenovi u rožnicama te bilateralni ksantomi na Ahilovim tetivama i tetivama ekstenzora ruku. Od laboratorijskih biokemijskih pretraga, izdvajaju se ukupni kolesterol koji je iznosio 10,2 mmol/L te LDL koji je iznosio 8 mmol/L, ostali parametri bili su u granicama normale. Elektrokardiogram je pokazao patološke T valove, a testom opterećenja odnosno ergometrijom otkrile su se patološke promjene koje upućuju na prehodan infarkt miokarda [41].

U tablici 7.1.1. prikazan je primjer dijagnostičkog kriterija za HeFH prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i MED-PED-a za muškaraca M.M. u ovom slučaju. Muškarac M.M. prema ovim dijagnostičkim kriterijima ima ukupno 18 bodova, a broj bodova > 8 definitivno potvrđuje dijagnozu FH.

Tablica 7.1.1. *Primjer dijagnostičkog kriterija za HeFH kod muškarca M.M. u ovom prikazu slučaja*

<b>KRITERIJ</b>	<b>BODOVI</b>
<b>Obiteljska anamneza</b>	
◦ krvni srodnik prve linije s ranim nastankom KVB (< 55 godina)	<b>1</b>
<b>Klinička anamneza</b>	
◦ osoba ima rani nastanak koronarnih bolesti (< 55 godina)	<b>2</b>
<b>Fizikalni pregled</b>	
◦ tetivni ksantom	<b>6</b>
◦ lipidni prsten u rožnici kod osoba mlađih od 45 godina	<b>4</b>
<b>Biokemijske vrijednosti (LDL - kolesterol)</b>	
◦ 6,5 - 8,4 mmol/L	<b>5</b>

Muškarac M.M. je u prikazanom slučaju zadovoljio kriterije za HeFH. Imao je obiteljsku anamnezu rane KVB prije 55. godine, izrazito visoku razinu LDL kolesterola, rani nastanak koronarne bolesti što je dokazano ergometrijom te ksantome i lipidne prstene u rožnicama.



Liječen je maksimalnim dozama statina te je stavljen na dijetu s vrlo malo zasićenih masnih kiselina uz redovne tjelovježbe. Nakon tri mjeseca izgubio je 10 kilograma i smanjio indeks tjelesne mase na 28, ukupni kolesterol iznosio je 6,8 mmol/L, a LDL 3,8 mmol/L [41].

Tijekom sljedeća tri mjeseca dodatno je izgubio 6 kilograma, ukupni kolesterol iznosio mu je 5,6 mmol/L, dok je LDL ostao 3,8 mmol/L. Kao stalna terapija uveden je rosuvastatin od 40 mg, a sljedeće laboratorijske vrijednosti otkrile su ukupni kolesterol 4,6 mmol/L i LDL 1,8 mmol/L. Razina umora koju je osjećao je nestala te su se izgledi tetivnih ksantoma poboljšali za 50% [41].

Prema kardiologu koji je promatrao napredak muškarca M.M. na temelju Framinghamskog bodovanja, njegov rizik za nastanak KVB smanjen je za otprilike 50%. Genetsko testiranje djece muškarca M.M. nije bilo potrebno jer njegova supruga nije pokazivala kliničke znakove FH, pa mogućnost HoFH u djece nije izražena [41].

## **7.2. Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija**

Wang i suradnici (2022.) prikazali su slučaj HoFH kod osmogodišnjeg dječaka D.D. iz Kine koji je dovezen u bolnicu zbog simptoma akutnog koronarnog sindroma [42].

Tijekom pregleda, dječak D.D. navodi da je unazad dva mjeseca nakon lakših tjelesnih aktivnosti imao pritisak u predjelu prsišta. Elektrokardiogramom je otkrivena sinusna aritmija te zbog sumnje na ishemijsku bolest srca dječak D.D. je hospitaliziran. Kod prijema izmjereni su određeni parametri: krvni tlak 110/60 mmHg, puls 116/min, težina 29 kilograma, visina 130 centimetara uz indeks tjelesne mase 17,2 [42].

Laboratorijske pretrage pokazale su izrazito visoke vrijednosti cijelog lipidnog profila: trigliceridi 1,9 mmol/L; ukupni kolesterol 18 mmol/L; HDL 0,8 mmol/L; te LDL 14 mmol/L. Ostali laboratorijski parametri bili su u granicama normale, srčani enzim odnosno troponin T (cTnT) bio je 11,5 ng/l. Elektrokardiogramom su dodatno dijagnosticirane višestruke patološke promjene, uključujući povećanu lijevu klijetku i aortnu stenozu. Angiografija kompjutoriziranom tomografijom prsnog koša pokazala je stenozu u luku aorte [42].

Dječakova koža ruku, laktova, koljena, gležnjeva i stražnjice bila je bilateralno prekrivena žutim potkožnim čvorovima veličina  $0,5 \times 0,5$  do  $2 \times 6$  cm (slika 7.2.1.), granice čvorova bile su jasne, a površina je bila bez oteklina i ulceracija [42].

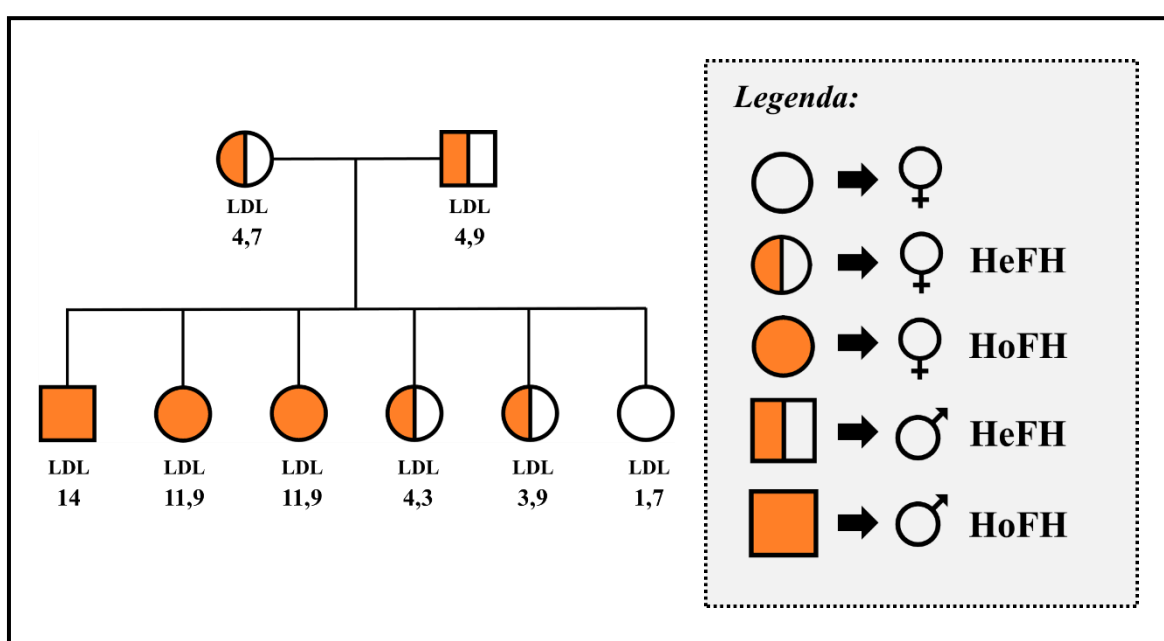


Slika 7.2.1. Tetivni ksantomi kod dječaka D.D. u ovom prikazu slučaja  
[Izvor: N. Wang i sur.: Acute coronary syndrome in an 8-year-old child with familial hypercholesterolemia: a case report, *Journal of medical case reports*, 16(1), 2022., 290-298]

Na temelju smjernica za liječenje akutnog koronarnog sindromom bez ST-elevacije i smjernica za liječenje FH kod dječaka D.D. tijekom hospitalizacije uvedeno je terapiju jedanput dnevno: acetilsalicilna kiselina 50 mg, klopidogrel 50 mg, rosuvastatin 10 mg, ezetimib 10 mg uz kontrolu prehrane za snižavanje razine lipida u krvi [42].

Iako je dječak uzimao rosuvastatin od 10 mg i ezetimib od 10 mg dnevno, razina LDL kolesterola ostala je i dalje visoka (14 mmol/L) te je započeta LDL-afereza kojom je razina LDL-a pala na 3,2 mmol/L. Stenoza u luku aorte korigirana je bioresorptivnim stentovima putem perkutane transluminalne koronarne angioplastike nakon koje su se simptomi angine pektoris značajno smanjili [42].

Obzirom na izraženu jaku hiperkolesterolemiju i preuranjene srčane bolesti napravljen je obiteljski kaskadni probir i genetska analiza s ciljem otkrivanja patogenih FH mutacija. Uzeti su uzorci krvi oboljelog dječaka i ostalih sedam članova obitelji, uključujući roditelje i pet starijih sestara. Sekvenciranje DNA pokazalo je mutaciju u genu koji kodira LDLR u oboljelog dječaka i u šest drugih članova obitelji. Na slici 7.2.2. prikazano je obiteljsko stablo odnosno način nasljeđivanja FH u ovom slučaju s razinama LDL kolesterola za svakog člana obitelji. Na temelju dječakove povijesti bolesti, kliničkih manifestacija, razine lipida u krvi i akutnih koronarnih simptoma, dijagnosticirana mu je tipična HoFH [42].



Slika 7.2.2. Obiteljsko stablo odnosno način nasljeđivanja FH (HeFH i HoFH) u ovom slučaju s razinama LDL kolesterola za svakog člana obitelji izraženog u mmol/L [Izvor: N. Wang i sur.: Acute coronary syndrome in an 8-year-old child with familial hypercholesterolemia: a case report, *Journal of medical case reports*, 16(1), 2022., 290-298 (modificirao autor)]

## 8. Zaključak

Genetika je kao znanost obilježena dinamičnom izmjenom informacija i stalnim usložavanjem problema zahvaljujući velikom znanstveno-tehnološkom napretku medicine. Prepoznavanje i dijagnosticiranje bolesti uzrokovanih poremećajima kromosoma odnosno gena znatno je veće nego prijašnjih desetljeća pa su tako postale i dio svakodnevnog razmišljanja stručnjaka različitih profila koji dolaze u kontakt s osobama i njihovim obiteljima. Genetski poremećaji dokaz su da tijekom događaja u životu nije uvijek u našim rukama, ali način na koji će se ti događaji odvijati u dobroj mjeri ovisi o samom pojedincu. Obiteljska hiperkolesterolemija je genetski uvjetovana nasljedna bolest koja uzrokuje visoku razinu kolesterola u krvi, a to se događa zbog mutacija u genima koji su odgovorni za metabolizam kolesterola. Kao rezultat toga, osobe s obiteljskom hiperkolesterolemijom imaju povećan rizik od razvoja ateroskleroze odnosno nakupljanja plaka na stijenkama arterija. Liječenje obiteljske hiperkolesterolemije obično uključuje kombinaciju promjena u načinu života, kao što su pravilna prehrana, vježbanje i izbjegavanje pušenja, te upotrebu lijekova koji pomažu kontrolirati razinu kolesterola, a najvažniji cilj liječenja je smanjenje rizika od srčanih komplikacija. Medicinska sestra kao član multidisciplinarnog tima ima ključnu ulogu u upravljanju hiperkolesterolemijom u smislu edukacije osoba o promjenama načina života, zdravoj prehrani i promociji aktivnog načina života. Proces ateroskleroze počinje u djetinjstvu, a uz mnoge rizične čimbenike okoline i mnoge nasljedne i stečene bolesti pridonose njenom ubrzanom razvoju. Hiperkolesterolemija, bez obzira je li uzrokovana prekomjernom i nepravilnom prehranom ili nasljednim poremećajima metabolizma lipida, zauzima prva mjesta među rizičnim čimbenicima za razvoj ateroskleroze. Edukacija šire populacije i zagovaranje zdravih životnih navika trebala bi prevenirati rizična ponašanja. Usvojene zdrave životne navike, rano prepoznavanje rizične djece i primjereno liječenje preveniraju ili odgađaju teške kliničke posljedice ateroskleroze i visoku smrtnost od kardiovaskularnih bolesti.

## 9. Popis literature

- [1] D. Čvorišćec i Ivana Čepelak: Štrausova medicinska biokemija, 3. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
- [2] J.E. Hall i M.E. Hall: Medicinska fiziologija, 14. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2022.
- [3] R.H. Nelson: Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease, *Primary care*, 40(1), 2013., 195-211
- [4] D.L. Kasper, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson i J. Loscalzo: Harrison principi interne medicine, 4. hrvatsko izdanje, Placebo, Split, 2019.
- [5] I. Pećin, N. Šućur i Ž. Reiner: Porodična hiperkolesterolemija - mislimo li dovoljno o ovoj teškoj bolesti?, *Liječnički vjesnik*, 135(5-6), 2013., 145-155
- [6] V. Čulić, J. Pavelić i M. Radman: Genetičko informiranje u praksi, Medicinska naklada, Zagreb, 2016.
- [7] M. Cuchel i sur.: Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society, *European heart journal*, 35(32), 2014., 2146-2157
- [8] R.D. Turgeon i sur.: Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment, *Canadian family physician*, 62(1), 2016., 32-37
- [9] R. Henderson i sur.: The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia, *Journal of biomedical science*, 23(39), 2016.
- [10] Hrvatski zavod za javno zdravstvo - Probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije; dostupno na: <https://www.hzjz.hr/news-2/probir-i-rano-otkrivanje-porodicne-hiperkolesterolemije/>
- [11] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents i National Heart, Lung, and Blood Institute: Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report, *Pediatrics*, 128(5), 2011., 213-256

- [12] B. Mathew i R. Daniel: Cholesterol: a century of research and debate, *The Libyan journal of medicine*, 3(2), 2008., 63
- [13] V.A. Cortes i sur.: Physiological and pathological implications of cholesterol, *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 19(3), 2014., 416-428
- [14] D. Kamino i sur.: Plasma cholesterol levels and brain development in preterm newborns, *Pediatric research*, 85(3), 2019., 299-304
- [15] K.R. Feingold: Lipid and Lipoprotein Metabolism, *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 51(3), 2022., 437-458
- [16] Cleveland Clinic - Cholesterol Numbers and What They Mean  
dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/11920-cholesterol-numbers-what-do-they-mean>
- [17] G.S. Kelly: Seasonal variations of selected cardiovascular risk factors, *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 10(4), 2005., 307-320
- [18] P. Greenland i sur.: Blood cholesterol concentration: fingerstick plasma vs venous serum sampling, *Clinical chemistry*, 36(4), 1990., 628-630
- [19] J. Hančević i sur.: Dijabetičko stopalo, Medicinska naklada, Zagreb, 2002.
- [20] L.B. Jorde, J.C. Carey i M.J. Bamshad: Medical genetics, 5. izdanje, Elsevier, Philadelphia, 2016.
- [21] O. Najam i R. Kausik: Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management, *Cardiology and therapy*, 4(1), 2015., 25-38
- [22] M. Sharifi i sur.: Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia, *Current cardiology reports*, 19(5), 2017., 44-52
- [23] R.G. Lewis i B. Simpson: Genetics, Autosomal Dominant, *StatPearls* [Internet], 2023.  
dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491444/>
- [24] M.J. Varghese: Familial hypercholesterolemia: A review, *Annals of pediatric cardiology*, 7(2), 2014., 107-117
- [25] M. Macchiaiolo i sur.: Corneal Arcus as First Sign of Familial Hypercholesterolemia, *The journal of pediatrics*, 164(3), 2014., 670

- [26] A. Wiegman i sur.: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment, *European heart journal*, 36(36), 2015., 2425-2437
- [27] V.E. Bouhairie i A.C. Goldberg: Familial hypercholesterolemia, *Cardiology clinics*, 33(2), 2015., 169-179
- [28] A. Balenović i Z. Ožvačić Adžić: Uloga obiteljskog liječnika u unaprjeđenju zdravlja i sprječavanju bolesti, Medicinska naklada, Zagreb, 2021.
- [29] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation i sur.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *European heart journal*, 32(14), 2011., 1769-1818
- [30] I. Šimić i sur.: Liječenje hiperkolesterolemije u djece, *Paediatrica Croatica*, 61(1), 2017., 251-257
- [31] A.C. Sturm i sur.: Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel, *Journal of the American College of Cardiology*, 72(6), 2018., 662-680
- [32] G. Klančar i sur.: Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children, *Journal of the American College of Cardiology*, 66(11), 2015., 1250-1257
- [33] B.V. Asier i sur.: Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease, *International journal of molecular sciences*, 19(11), 2018., 3426-3447
- [34] D. Lui i sur.: Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives, *Journal of the Endocrine Society*, 5(1), 2021., 1-14
- [35] H. Makino i sur.: Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis, *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 26(8), 2019., 679-687
- [36] A.K. Pandey i sur.: Family history of coronary heart disease and markers of subclinical cardiovascular disease: where do we stand?, *Atherosclerosis*, 228(2), 2013., 285-294
- [37] M. Juonala i sur.: Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study, *European heart journal*, 31(14), 2010., 1745-1751

- [38] S.O. Beheshti i sur.: Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects, *Journal of the American College of Cardiology*, 75(20), 2020., 2553-2566
- [39] P. Green i sur.: Improving detection of familial hypercholesterolaemia in primary care using electronic audit and nurse-led clinics, *Journal of evaluation in clinical practice*, 22(3), 2016., 341-348
- [40] U. Groselj i sur.: Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review, *Atherosclerosis*, 277, 2018., 383-391
- [41] D.A. Friedrich: Heterozygous familial hypercholesterolemia case study, *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 22(10), 2010., 523-526
- [42] N. Wang i sur.: Acute coronary syndrome in an 8-year-old child with familial hypercholesterolemia: a case report, *Journal of medical case reports*, 16(1), 2022., 290-298



## Popis slika

Slika 2.1.1. <i>Strukturna formula kolesterola</i> .....	4
Slika 4.2.1.1. <i>Nasljeđivanje heterozigotnog oblika FH (HeFH)</i> .....	17
Slika 4.2.2.1. <i>Nasljeđivanje homozigotnog oblika FH (HoFH)</i> .....	18
Slika 4.3.1. <i>Specifične kliničke osobitosti kod FH</i> .....	19
Slika 4.3.2. <i>Usporedba vrijednosti LDL kolesterola kod normalne hiperkolesterolemije te kod HeFH-a i HoFH-a</i> .....	20
Slika 4.5.1. <i>Koncept kumulativnog opterećenja LDL kolesterolom kod HoFH i HeFH te bez FH prema dobi</i> .....	30
Slika 5.1. <i>Shematski prikaz stvaranja plaka odnosno ateroma od zdrave arterije do puknuća plaka</i> .....	38
Slika 7.2.1. <i>Tetivni ksantomi kod dječaka D.D. u ovom prikazu slučaja</i> .....	48
Slika 7.2.2. <i>Obiteljsko stablo odnosno način nasljeđivanja FH (HeFH i HoFH) u ovom slučaju s razinama LDL kolesterola za svakog člana obitelji izraženog u mmol/L</i> .....	49

## Popis tablica

Tablica 2.2.1. <i>Optimalne, granične i visoke (rizične) vrijednosti lipida</i> .....	9
Tablica 4.4.1. <i>Dijagnostički kriteriji za HeFH prema sažetim smjernicama za liječenje dislipidemija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i MED-PED-a</i> .....	23
Tablica 7.1.1. <i>Primjer dijagnostičkog kriterija za HeFH kod muškarca M.M. u ovom prikazu slučaja</i> .....	46



### 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, MARINA MINDEK (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom OBITELJSKA HIPERKOLESTEKOLEMJA (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Marina Mindek  
(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.