

UČESTALOST I ZNAČENJE FAMILIJARNIH HIPERLIPIDEMIJA U INFARKTU MIOKARDA

Vučković-Rapačić, Slobodanka; Radojčić Badovinac, Anđelka

Source / Izvornik: **Medicina, 2003, 41, 192 - 197**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:772394>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



UČESTALOST I ZNAČENJE FAMILIJARNIH HIPERLIPIDEMIJA U INFARKTU MIOKARDA

PREVALENCE AND SIGNIFICANCE OF FAMILIAL HYPERLIPIDEMIAS IN MYOCARDIAL INFARCTION

Slobodanka Vučković-Rapaić¹, Anđelka Radojčić Badovinac²

SAŽETAK

Ovim se radom želio utvrditi udio nasljednih hiperlipidemija: familijarne hipertrigliceridemije, heterogene familijarne hiperkolesterolemije i familijarne kombinirane hiperlipidemije u osoba koje su preživjele infarkt miokarda, te analizirati osobitosti skupina s nekom od hiperlipidemija. Prospektivnom studijom analizirana su 154 pacijenta koji su 20–30 dana nakon infarkta miokarda liječeni u *Thalassoterapiji* u Opatiji. Žene su statistički značajno starije (60,0:51,5 godina) od muškaraca. Analizirani su parametri: ukupni lipoproteini, trigliceridi, ukupni kolesterol u serumu, HDL (% i g/l), HDL-kolesterol, HDL-kol/kol, VLDL, LDL (% i g/l), LDL-kolesterol, LDL-kolesterol/kolesterol i Q-indeks (LDL+VLDL/HDL). Ispitanici su podijeljeni u test-skupine po spolu onih s hiperlipidemijom (MhL i ŽhL) i onih koji su preboljeli infarkt miokarda, ali nemaju poremećaj lipida u krvi (Mn i Žn). 76% ispitanika ima neki nasljedni poremećaj lipida, dok je u skupini pacijenata mlađih od 40 godina učestalost 83,3%. Najučestaliji (42,9%) tip poremećaja je IIB-kombinirana hiperlipidemija. I muškarci i žene s poremećajem lipida u prosjeku su deset godina mlađi od ispitanika bez poremećaja lipida (MhL:Mn = 42,3:52,3; $p < 0,00001$; ŽhL:Žn = 51,1:62,8; $p = 0,0014$). MhL skupina se u mnogo čemu razlikuje od ostalih testiranih skupina. Ti muškarci imaju statistički značajno više vrijednosti ukupnih lipida, kolesterola, triglicerida, VLDL (g/l) i svih vrijednosti LDL-a, te značajno niži HDL-kolesterol/kolesterol od ispitanika bez nasljednog poremećaja lipida. Postoji razlika u pobolu od infarkta miokarda srodnika I. stupnja ispitivanih skupina osoba koje imaju poremećaj lipida, prema ispitanicima koji nemaju poremećaj lipida (48,7%:40,5%), ali ta razlika nema statističku značajnost. Vrlo velik genetički rizik, slično kao i rizik od dominantno nasljedne bolesti (50%), za infarkt miokarda imaju relativno mlade osobe (42±4 godine) s nekom familijarnom hiperlipidemijom i srodnikom I. stupnja, koji je prebolio infarkt miokarda.

Rad pokazuje da su nasljedne hiperlipidemije glavni čimbenici rizika infarkta miokarda, posebno mlađih muškaraca kojima svakako treba posvetiti veću pozornost.

KLJUČNE RIJEČI: hiperlipidemije, kardiovaskularne bolesti, infarkt miokarda

Ustanova: ¹Thalassoterapia Opatija, M. Tita 188/1, Opatija, ²Medicinski fakultet Sveučilište u Rijeci, Braće Brancheta 20, Rijeka

Prispjelo: 12. 8. 2003.

Prihvaćeno: 1. 9. 2003.

Adresa za dopisivanje: Slobodanka Vučković-Rapaić, Thalassoterapia Opatija, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća, reumatizma - Referentni centar za zdravstveni turizam i medicinski programirani odmor Ministarstva zdravstva RH, M. Tita 188/1, 51410 Opatija. Tel. + 385 51 202 600, faks + 385 51 271424
Thalassoterapia-Opatija@ri-htnet.hr

ABSTRACT

The aim of this study was to analyse hereditary hyperlipoproteinemias: family hypertriglyceridemia, primary hypercholesterolemia and combined hyperlipidaemia in the patients who had survived the cardiac infarction. 20-30 days after the heart attack, 154 (128 male and 26 female) patients of the Thalassoterapia, Opatija, were divided in several age groups. The female group was statistically older (60.0: 51.5) than male patients. We analysed the serum level of total lipoproteins, triglycerides, total cholesterol, HDL, HDL-cholesterol, HDL-cholesterol/cholesterol, VLDL, LDL, LDL-cholesterol, LDL-cholesterol/cholesterol and index Q (LDL+VLDL/HDL).

The patients were also divided in female and male test groups of those with myocardial infarction and hereditary hyperlipidaemias (FhL and MhL) and those with myocardial infarction without hyperlipidaemias (Fn and Mn). 76% of patients had some kind of a hereditary lipid disorder and the frequency is 83.3 % for those who are 40 years old and younger. The most common type (42.9%) is the IIB-combined hyperlipidaemia.

Both male and female patients with hereditary hyperlipidaemias are in average 10 years younger than the patients with a normal serum lipid level (MhL:Mn = 42.3:52.3; $p < 0.00001$; FhL:Fn = 51.1:62.8; $p = 0.0014$).

The MhL test group has a statistically significant higher total serum lipids, higher cholesterol serum level, triglycerides, VLDL level (g/l) and all values of serum LDL, while there is a significantly lower level of HDL cholesterol /cholesterol than in the Mn group. The frequency of the first-degree relatives with myocardial infarction of Mn and MhL groups is 40.5% and 48.7% respectively, but the difference is not statistically significant. A very high genetic risk of the myocardial infarction, similarly to a risk of a dominantly inherited disease (50%), have patients of a relatively young age (42±4) with a kind of familial hyperlipidaemia and a first-degree relative who had suffered the myocardial infarction. This study has showed that hereditary hyperlipidaemias are the most important risk factors for the cardiac infarction, especially for the younger males.

KEY WORDS: hyperlipidaemias, cardiovascular disease, myocardial infarction

UVOD

Familijarne hiperlipidemije su bolesti koje se nasljeđuju autosomno dominantno, s vrlo velikim rizikom nasljeđivanja od 50%. Prema WHO-u, to su tip IIA (hiperkolesterolemija), tip IIB (kombinirana nasljedna hiperlipi-

demija) i tip IV (hipertrigliceridemija). U istraživanim populacijama pokazalo se da je pojavljivanje tih bolesti 1:500, 1:700 i 1:1500.^{1,4}

Familijarna hiperkolesterolemija (FhK) autosomno je dominantan poremećaj uzrokovan izostankom ili poremećenom funkcijom LDL-receptora koji posreduje unos i razgradnju LDL-a u stanici.^{5,6} Iznimka je tek nekoliko recesivnih slučajeva familijarne hiperkolesterolemije.⁷

Heterozigotna forma FhK-a u većini populacije pojavljuje se 1/500² osoba. U FhK-u homozigotne forme vrijednosti razine kolesterola su i šest puta više od normalnih vrijednosti. Klinički znakovi za obje forme identični su, samo što se i u homozigotnoj bolesti javljaju puno prije i jače su izraženi.⁸

Klinička dijagnoza FhK-a može biti komplicirana. Utvrđivanjem molekularnog defekta na LDL-receptor genu postavlja se nesumnjiva dijagnoza koja je veoma važna u planiranju terapije snižavanja lipida, detekcije nosioca u zahvaćenim familijama i moguće genske terapije.⁹ No, unatoč već dokazanoj deleciji na LDL-receptoru u obitelji, hiperlipoproteinemija se ne mora nasljeđivati uz mutirani gen.¹⁰ Drugim riječima, pokazano je da članovi familija u kojoj je dokazana delecija gena, iako nemaju deleciju, imaju hiperlipidemiju i visok rizik za ishemičnu bolest srca.¹¹ To pokazuje da molekularna genetska dijagnoza ima ograničenja pa se klinička dijagnoza nikako ne smije zanemariti.

Postoji značajna razlika u ekspresiji FhK.¹² Uz to, varijacije u drugim genima, kao što su apoE i apoB, sumnja na oksidativnu modifikaciju LDL-a, reaktivnost makrofaga i lipoprotein (a) (Lp(a)) nivoa, mogu također imati važnu ulogu u kliničkoj manifestaciji FhK-a.¹³ 37% pacijenata prosječne starosti 46,8 godina s FhK-om ima povijest koronarne bolesti.¹⁴ Visok rizik pacijenata s FhK-om nije samo zbog povećanog LDL-kolesterola već i smanjenog HDL-kolesterola. Novija istraživanja pokazuju da je lokus na 6. kromosomu (6p) povezan s povišenim HDL-kolesterolom i predstavlja zaštitu od prijevremene ateroskleroze u obitelji s FhK-om.¹⁵

Patološke ehokardiografske promjene nađene su u 59% heterozigota s FhK-om¹⁶ i za sve homozigote. U heterozigota se skleroza korijena aorte pojavi već nakon 30 godine i progresivno raste s godinama, dok se u homozigota promjene mogu vidjeti već sa 10 godina starosti.¹⁶ Pacijenti s FhK-om dokazane mutacije LDL-receptora ili ApoB-gena, u usporedbi s onima sa samo povišenim lipidima, ali bez naslijeđene bolesti, imaju statistički značajno češće kalcifikacije koronarnih arterija i pozitivan test opterećenja.¹⁷ Usprikoš sličnom fenotipu, pacijenti s nasljednom mutacijom imaju veći rizik od pacijenta samo s povišenim lipidima, ali bez nasljedne mutacije.

Premda ženske osobe imaju višu razinu ukupnog kolesterola, LDL- i HDL-kolesterola, oba spola imaju značajno nižu razinu HDL-a u usporedbi s kontrolom. Srednja starost žena s početnom bolesti koronarnih arterija je 55, dok za muškarce iznosi 48 godina.¹⁸ Veći rizik za razvoj bolesti koronarnih arterija u muškarca je

opažen u korelaciji s niskim HDL-om i pušenjem cigareta, a za žene su dodatni rizici povišeni trigliceridi i hipertenzija.

Familijarna kombinirana hiperlipidemija (FKhL) čest je nasljedni poremećaj metabolizma lipida s prevalencijom od 0,5 do 2,0%^{1,3,4} udružen s povišenim trigliceridima plazme i kolesterolom, ili oboje. Posebnost je takva poremećaja u povišenoj sekreciji VLDL-a i apo B. Premda je danas FKhL najčešći uzrok prijevremene bolesti koronarnih arterija i do 20%,¹ njezina etiologija nije posve jasna. Karakteristike su joj iznimno pleomorfna manifestacija, čak i među srođnicima. Otprilike trećina aficiranih ima hiperkolesterolemiju (povišen LDL), trećina hipertigliceridemiju (povišen VLDL), a trećina ima i jedan i drugi poremećaj. Tako pacijent može imati tip IIa, IIb, IV. ili, iznimno, tip V. fenotipske manifestacije, a nakon nekog vremena može biti spontano promijenjen fenotip bolesti u ispitivane osobe. Osnovni metabolički i genetski defekt u FKhL-u nije identificiran, ali populacijske studije sugeriraju vezu između FKhL-a i promjena u AI-CIII-AIV apolipoproteinske grupe gena. Ta se grupa gena nalazi na kromosomu 11 (pruga 11q 23-q24).⁴

Familijarna hipertrigliceridemija (FhT) poremećaj je odraslih, ali samo u 10–20% odraslih koji nose gen za familijarnu hT, bolest se razvije prije 20 godina starosti. Poremećaj u djece iznimno je rijedak. Karakteristika bolesti je blago povišenje triglicerida u VLDL-u.⁵ Elektroforeza lipoproteina pokazuje tip IV., rijetko tip V. poremećaja. FhT je udružen s diabetes melitusom i debljinom. Obiteljske studije osoba s FhT-om i diabetesom pokazuju da se poremećaj nasljeđuje odvojeno i neovisno. Izračunata frekvencija poremećaja je 2–3/1000.⁵

ISPITANICI I METODE

U ovom su radu prospektivno ispitivana 154 nasumce izabrana pacijenta, 20 do 30 dana nakon infarkta miokarda. U grupi ispitanika bilo je 128 muškaraca i 26 žena u dobi do 70 godina starosti. Svi ispitanici su klinički i dijagnostički obrađeni, analiziran je lipidogram vrijednosti ukupnih lipida, kolesterola, triglicerida, LDL, HDL, VLDL, Q-indeks, LDL-kolesterol, LDL-kolesterol/kolesterol, HDL-kolesterol, HDL-kolesterol/kolesterol i na osnovi dobivenih rezultata određen je tip hiperlipidemije prema Fredericksonu (I., IIa, IIb, III., IV., V.), odnosno prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) hiperlipidemija i hiperlipoproteinemija. Svakom pacijentu uzeta je familijarna anamneza i urađena geneološka stabla u 3–5 uzastopnih generacija. Statistička obrada podataka provedena je na osobnom računaru PC Pentium korištenjem sljedećih programa: STATISTICA for Windows 4,0 (Statsoft, Inc., SAD), Sigma Plot for Windows, Microsoft Excel for Windows 95 (Microsoft Corporation, SAD). U svim statističkim analizama značajnim se smatralo $p < 0,05$.

REZULTATI

Ispitanici su prema spolu i godinama starosti podijeljeni u 5 skupina (tablica 1.). Žene liječene nakon infarkta

Tablica 1. Dobne skupine i broj ispitanika koji su preživjeli infarkt miokarda

Table 1 Age groups and number of the analyzed patients with myocardial infarction

DOBNE SKUPINE	OZNAKA GRUPE	SREDNJA STAROST GRUPE X±SD	BROJ ISPITANIKA
Muškarci do 45	M1	40,5±4,96	34
Muškarci od 46-60	M2	54,0±4,66	62
Muškarci stariji od 60	M3	64,2±2,27	32
Žene do 60	Ž1	54,7±6,70	12
Žene starije od 60	Ž2	64,5±3,52	14
UKUPNO			154

M:Ž p<0,001

Tablica 2. Broj i učestalost poremećaja lipida u ispitanika s preboljelim infarktom miokarda

Table 2 Number and frequencies of the patients with hereditary hyperlipidaemias and myocardial infarction

GRUPA ISPITANIKA	UKUPNO ISPITANIKA	ISPITANICI S HIPERLIPIDEMIJOM			
		Ila br.	Iib br.	IV br.	br. (%)
M1	34	2	18	3	23 (67,6)
M2	62	10	29	14	53 (85,5)
M3	32	7	9	7	23 (71,9)
Ž1	12	2	4	2	8 (66,7)
Ž2	14	2	6	2	10 (71,4)
UKUPNO	154	23(14,9%)	66(42,9%)	28(18,2%)	117 (76,0)

Tablica 3. Srednje vrijednosti lipida i lipoproteina u krvi i razina statističke značajnosti (p) u muškaraca s hiperlipidemijom (MhL) i bez hiperlipidemije (Mn)

Table 3 Serum level of the lipids and lipoproteins and the level of statistically significant difference (p) of the analyzed patients with (MhL) and without (Mn) hyperlipidaemia

Lipidi i lipoproteini u krvi ispitanika	MhL X±SD	Mn X±SD	p
ukupni lipoproteini (g/L)	9,68±1,30	6,82±0,79	0,00001
trigliceridi (mmol/L)	1,97±0,99	1,19±0,28	0,0002
kolesterol (mmol/L)	7,44±1,26	4,70±0,57	0,00001
HDL (%)	15,11±3,84	17,13±7,00	—
HDL (g/L)	2,00±0,41	2,33±3,7	—
LDL (%)	53,19±8,13	48,08±5,43	0,02
LDL (g/L)	4,82±1,19	3,11±0,65	0,000001
VLDL (%)	31,73±8,86	34,771±6,19	—
VLDL (g/L)	2,53±0,87	1,98±0,43	0,005
Q	3,83±1,24	3,48±1,36	—
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,91±0,20	1,01±0,48	—
HDL-kolesterol/kolesterol	0,13±0,02	0,19±0,05	0,00001
LDL-kolesterol (mmol/L)	5,67±1,34	3,37±0,79	0,00001
LDL-kolesterol/kolesterol	0,77±0,04	0,67±0,05	0,00001

miokarda statistički su značajno ($p < 0,001$) starije od muškaraca. Prema analizi lipidograma i geneološkim ispitivanjima, utvrđeno je koliko pacijenata ima mogući nasljedni poremećaj lipida tipa IIa, IIb ili IV. u pojedinoj dobnoj skupini. Od ukupnog broja pacijenata, 76% (117/154) ima neki od poremećaja lipida (tablica 2.). Nema statistički značajne razlike među spolovima ili dobnim skupinama pacijenata. Najučestaliji poremećaj je hiperlipidemija tipa IIb (42,9%) – kombinirana nasljedna hiperlipidemija.

Muškarci s infarktom miokarda i bez poremećaja lipida srednje su starosti 52,3 godina ($\pm 11,2$), a muškarci s poremećajem lipida 42,3 god ($\pm 4,6$). Ta je razlika statistički značajna ($p < 0,00001$). Srednja starost žena s infarktom i nasljednim poremećajem lipida je 51,1 ($\pm 8,1$) godina, a onih bez poremećaja lipida je 62,8 ($\pm 4,5$) godina.

Razlike u srednjim vrijednostima lipida i lipoproteina u krvi u muškaraca s hiperlipidemijom (MhL) i bez hiperlipidemije (Mn) prikazane su u tablici 3. Isto testiranje za ispitanice ne pokazuje statističke značajnosti.

RASPRAVA

Nasljedne primarne hiperlipidemije daleko su veći rizik za kardiovaskularnu bolest i infarkt miokarda od nenasljednog poremećaja lipida u krvi.¹⁷

Prema nekim autorima, 46% onih koji su preživjeli infarkt miokarda ima hiperlipidemiju, za mlađe pacijente glavni rizik je hiperlipidemija.¹⁹ 76% naših ispitanika ima jedan od nasljednih poremećaja lipida. Selekcioniране grupe pacijenata, npr. mlađi od 55 godina, koji su preboljeli infarkt miokarda, pokazuju i u više od 80% slučajeva neki od nasljednih poremećaja lipida.²⁰ Srednja starost naših ispitanika je 51,5 godina i stoga ne začuđuje visok postotak hiperlipidemija. Vidljivo je da muškarci oboljevaju statistički značajno prije (tablica 1.). Već otprije se zna da žene u prosjeku desetak godina kasnije oboljevaju od akutnog infarkta miokarda.²¹ Prema preporukama internacionalnog MED-PED programa (engl. Make Early Diagnosis – Prevent Early Death; rana dijagnoza – sprječava ranu smrt),²⁰ danas se istražuju populacije djece s familijarnom anamnezom bolesti koronarnih arterija i kao test probira za svu djecu.²²⁻²⁴ Pokazalo se da 53% potomaka muškaraca s infarktom prije 55 godine ima neku od primarnih hiperlipidemija.²³ Razina LDL-kolesterola dovoljna je za identifikaciju familijarne hiperkolesterolemije u djetinjstvu, ali povećan LDL-kolesterol i lipoprotein (a), te smanjen HDL-kolesterol već u djetinjstvu upućuje na familijarnu hiperlipidemiju s najvećim rizikom za kardiovaskularnu bolest.²⁴

Naši su ispitanici s infarktom miokarda i nasljednim poremećajem lipida u prosjeku 10 godina mlađi od onih koji nemaju nasljedni poremećaj ($p < 0,00001$), a i ispitanice ($p = 0,0014$). Rezultati drugih istraživanja pokazuju da su žene heterozigoti za hiperlipidemiju i početkom bolesti koronarnih arterija u prosjeku u dobi od 55, a

muškarci u dobi od 48 i 46,8 godina.^{14,18} To potvrđuje hipotezu da je glavni rizik infarkta mlađe dobi hiperlipidemija.^{3,14,20} S druge strane, nisu utvrđene statistički značajno češće hiperlipidemije u oboljelih bilo koje dobne skupine (tablica 2.). I prema drugim autorima, učestalost hiperlipidemija ne varira s godinama starosti pacijenata.¹⁹

Rezultati pokazuju da su ukupni lipidi (g/L), trigliceridi (mmol/L), kolesterol (mml/L), VLDL (g/L) i sve vrijednosti LDL-a u krvi ispitanika s familijarnom hiperlipidemijom statistički značajno veće od ispitanika s infarktom, ali bez poremećaja lipida (tablica 3.). Također je vidljivo da su vrijednosti HDL-a u pacijenata s hiperlipidemijom smanjene, dok je omjer HDL-kolesterol/kolesterol i statistički značajno snižen. Ta statistička značajnost ide na račun povećanja kolesterola oboljelih od infarkta miokarda s hiperlipidemijom, a ponešto i na smanjenu razinu HDL-a. Zna se da smanjena razina HDL-kolesterola i u djetinjstvu upućuje na FhK s najvećim rizikom.²⁴ U pacijenata koji su preboljeli infarkt miokarda, pronađeno je tek 10% normalnih vrijednosti HDL-a,¹⁹ dok je inače HDL znatno snižen u oba spola u usporedbi s kontrolom.¹⁸

Geneološkim ispitivanjem nismo mogli potvrditi niti jednog homozigota za nasljedni poremećaj. Premda klinička slika heterozigotne forme hiperlipidemija može uvelike varirati od pseudohomozigotne do blagih kliničkih slika,²⁵ homozigotne kliničke slike su fulminantne s višestrukim povećanjem kolesterola i aterosklerotičnim promjenama već u 10 godini života.⁸ Istraživanja pokazuju da homozigoti mogu imati i teške razvojne poremećaje, npr. hipoplaziju aorte,²⁶ to može biti jedan od razloga zbog kojih u ovoj razmjerno čestoj bolesti (1:500)¹² u populaciji srećemo homozigote iznimno rijetko (1:milijun). Tip IIa primarne hiperkolesterolemije predstavlja nekoliko monogenskih autosomno dominantno naslijeđenih bolesti: familijarne hiperkolesterolemije uzrokovane su sa do danas opisanih 350 mutacija¹ LDL-receptor gena i familijarnog defekta apolipoproteina B-100.^{22,25} Učestalost je to poremećaja u našem uzorku ispitanika koji su preživjeli infarkt mioakrda, 14,9% (23/154), što u postotku odgovara drugim istraživanjima,¹⁹ ali u našem uzorku učestalije je tip IIb poremećaja sa 42,9% (66/154), dok drugi autori govore da 10–12% ili 20% oboljelih od infarkta miokarda ima taj poremećaj.^{1,4,19} Jedno je objašnjenje da je ova bolest češća u našoj populaciji i stoga ima i češći udio u pobolu od infarkta miokarda.

Familijarna hipertrigliceridemija – FhT poremećaj je opisan u 5% – 14% osoba s infarktom miokarda mlađih od 60 godina.¹⁹ dok je u naših ispitanika 18,2% (tablica 2.). Ukupna frekvencija hiperlipidemija u našem uzorku je daleko veća od navedenih istraživanja, ali iz nekih istraživanja mediteranskih populacija, npr. Grčke, mogu se razlučiti slični postotci sva tri poremećaja zajedno.²⁰ Rezultati pokazuju da 48,7% srodnika prvog stupnja (roditelji, braća/sestre) također oboljevaju od in-

Tablica 4. Broj oboljelih od infarkta miokarda u prvom stupnju srodstva sa ispitanicima
 Table 4. Number of the first-degree relatives with myocardial infarction

		SRODNICI I STUPNJA				
		S INFARKTOM MIOKARDA				
		RODITELJI	BRAT/SESTRE	UKUPNO		
Ispitanici s hiperlipidemijom	Ila	23	5 (21,7%)	7 (30,4%)	2 (52,2%)	57 (48,7%)
	I Ib	66	14 (21,2%)	17 (25,7%)	31 (47,0%)	
	IV	28	8 (28,6%)	6 (21,4%)	14 (50,0%)	
Ispitanici bez poremećaja masti		37	9 (24,3%)	6 (16,2%)	15 (40,5%)	
UKUPNO		154	36 (23,4%)	36 (23,4%)	72 (46,7%)	

farkta miokarda (tablica 4.). Najčešće su zahvaćeni srodnici ispitanika s poremećajem Ila (52,2%) premda nema statistički značajne razlike u pobolu srodnika za pojedine grupe ispitanika, one s hiperlipidemijom ili bez poremećaja lipida (tablica 4.). Drugim riječima, niti jedna od hiperlipidemija ne pokazuje veći rizik za srodnike I. stupnja u pobolu od infarkta miokarda. Ispitanici s infarktom miokarda i bez poremećaja lipida imaju također 40,5% srodnika I. stupnja, oboljenih od infarkta miokarda, što govori u prilog velike heritabilnosti infarkta miokarda bez poremećaja lipida, gotovo također kao monogenska bolest.

ZAKLJUČAK

Naši su ispitanici s infarktom miokarda u prosjeku 10 godina mlađi od ispitanica. I pacijenti s infarktom i nasljednom hiperlipidemijom 10 su godina mlađi od onih bez nasljednog poremećaja lipida. Učestalost nasljednog poremećaja lipida u krvi ispitanika je 76,5%. U muškaraca s hiperlipidemijom (MhL) statistički značajno su povišeni ukupni lipidi, kolesterol, trigliceridi, VLDL i sve vrijednosti LDL-a, za razliku od muškaraca s infarktom i bez hiperlipidemije (Mn). MhL ima statistički značajno snižen HDL-kolesterol/kolesterol. 48,7% MhL-srodnika I. stupnja i 40,5% Mn-srodnika ima infarkt miokarda. Ta razlika nije statistički značajna. U našoj grupi ispitanika vrlo velik rizik za infarkt miokarda, gotovo kao i rizik nasljeđivanja autosomno dominantne bolesti (50%), ima muškarac star 42,3 (\pm 4,6) godina, nekim po-

remećajem lipida (IIa, I Ib ili IV.) i jednim srodnikom I. stupnja, oboljelim od infarkta miokarda, bez obzira na druge čimbenike rizika.

LITERATURA

1. Castellani LW, Weinreb A, Bodnar J, Goto AM, Doolittle M, Mehrabien M, Demant P, Lusic AJ. Mapping a gene for combined hyperlipidemia in a mutant mouse strain. *Nat. Genet.* 1998; 18(4): 374-377.
2. Defesche JC, Van Ree MA, Kastelein JJ, Van Diermen DE, Janssens NWE, Va Doormal JJ and Hyden MR. Detection of the Pro-Leu mutation in the low density lipoprotein receptor and its relation to lipoprotein(a) levels in patients with familial hypercholesterolemia of Dutch ancestry from the Netherlands and Canada. *Genet.* 1992; 42: 273-280.
3. Pajukanta P, Nuotio L, Terwillinger JD, Porkka KV, Ylitalo K, Pihlajmaki J, Soumalainen AJ, Syvanen AC, Lehtimaki T, Viikari JS, Laakso M, Taskinen MR, Ehnholm C, Peltone L. Linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet.* 1998; 18: 369-373.
4. Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, Wilson TM, Bayliss JD, Farren B, Griffin BA, Caslake MJ, Packard CJ, Shepard J. Familial combined hyperlipidemia linked to the apolipoprotein AI-C II- A IV gene cluster on chromosome 11 q 23-q 24. *Nature* 1991; 349: 161-164.
5. Varret M, Rabes JP, Thiart R, Kotze MJ, Baron H, Cenarro A, Descamps O, Ebhardt M, Hondelijn JC, Kostner GM, Miyake Y, Pocovi M, Schmidt H, Schuster H, Stuhman M, Yamamura T, Junien C, Beroud C, Boileau C. LDLR Database (second edition): New addi-

- tions to the database and the software and results of the first molecular analysis. *Nucleic. Acids. Res.* 1998; 25: 248-252.
6. Vega GL, Denke MA, Grundy SM. Metabolic basis of primary hypercholesterolemia. *Circulation* 1991; 84: 118-128.
 7. Babagallo CM, Emmanuele G, Cefalò AB, Fiore B, Natto D, Mazzarino MC i sur. Autosomal recessive hypercholesterolemia in a Sicilian kindred harbor the 432. insA mutation of the ARH gene. *Atherosclerosis* 2003; 166: 395-400.
 8. Kotze MJ, Langenhoven E, Kriek JA, Oosthuizen CJJ and Retief AE. DNA screening of hyperlipidemic Afrikaners for familial hypercholesterolemia. *Genet* 1992; 42: 43-46.
 9. Shichiri M, Tanaka A, Hirata Y. Intravenous gene therapy for familial hypercholesterolemia using ligand facilitated transfer of a liposome: LDL receptor gene complex. *Gene Ther.* 2003; 10: 827-831.
 10. Schuster H, Richter S, Stratmann G, Keller C, Wolfram G, Zollner N. Identification of a silent point mutation in the LDL-receptor gene by direct DNA sequencing. *Klin. Wochenschr.* 1991; 69: 517-521.
 11. Rudiger NS, Heinsvi EM, Hansen FA, Faergeman O, Bolund L, Gregersen N. DNA deletions in the low density lipoprotein (LDL) receptor gene in Danish families with familial hypercholesterolemia. *Clin. Genet.* 1991; 39: 451-462.
 12. Goldstein JL, Brown MS., *Familial hypercholesterolemia. The metabolic basis of inherited disease.* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D New York: Mc. Graw Hill 1989; 1215-1251.
 13. Witztum JL, Steinberg D., Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1785-1792.
 14. de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ, Hutten BA, Lansberg PY, Kastelo. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 161-168.
 15. Canizales – Quinteros S, Aguilar – Salinas CA, Reyesc - Rodriguez E, Riba L, Rodriguez Torres M, Ramirez – Jimenez S i sur. Locus on chromosome 6p linked to deviated HDL cholesterol serum level and protection against premature atherosclerosis in a kindred with familial hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2003; 92: 569-576.
 16. Tato F, Keller C, Schewe S, Pinter W, Wolfram G., Echocardiographic changes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: correlation with clinical findings. *Bildgebung* 1991; 58:22-25.
 17. Descamps OS, Glbeau JP, Luwaert R, Heller FR. Impact of genetic defects on coronary atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 :1-9.
 18. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Pritchard PH. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb.*1991; 11:290-297.
 19. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Becker P. Lipid and lipoprotein abnormalities in South African Indian men with myocardial infarction. *Cardiology* 1991; 78:348-356.
 20. Rallidis LS, Papageorgakis NH, Megalou AA, Ekadaxtylos NJ, Tsotouris GK, Papasteriadis EG. High incidence of dyslipidaemia in the offspring of Greek men with premature coronary artery disease. *Eur. Heart.J.* 1998; 19:395-401.
 21. Becker RC, Terrin M, Ross R. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. *Ann. Int. Med.* 1994; 120:638-644.
 22. Kalina A, Czeizel E, Romics L, Pados G, Reiber I, Dosa ZA, Heranayi I, Lakatos Z, Tarjan J, Kollega-Tarsoly-E, Kovacs M, Scalai C, Csaszar A. Incidence of familial defective apolipoprotein B-100 in cases of patients diagnosed with familial hypercholesterolemias. *Orv. Hetil.* 1998; 138(13): 755-759.
 23. Marks D, Thoragood M, Neil HA. Ubnderling D, Humphrie SE. Comparing costs and benefits over a 10 years period of strategies for familial hypercholesterolemia screening. *J Public Health Med.* 2003; 25: 47-52.
 24. Wiegman A, Rodenburg J, De Yongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJ i sur. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolema: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003; 107: 1473-1478.
 25. Brugger D, Schuster H, Zollner N, Familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B 100: comparison of the phenotypic expression in 116 cases. *Eur. J. Med. Res.* 1996; 1: 383-6.
 26. Jones E, Feuerstein IM, Tucker E, Summers RM, Spray TL, Hoeg JM. Aortic hypoplasia in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am.J. Cardiol.* 1998; 81:1242-1243.