

## PORODIČNA ISTORIJA BOLESTI KAO FAKTOR RIZIKA ZA NASTANAK AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Zorana Deljanin, Nataša Rančić, Branislav Todorović, Branislav Petrović, Mirko Ilić, Zoran Veličković i Roberta Marković

Infarkt miokarda (IM) je kompleksna bolest koja nastaje doživotnom interakcijom genetskih i faktora iz okruženja. Cilj ove studije bio je da se dokaže porodična istorija bolesti kao faktor rizika za nastanak akutnog IM u ispitivanoj populaciji grada Niša.

Korišćen je analitički epidemiološki metod rada – anamnestička (case-control) studija koju je činilo 100 obolelih (u periodu 1998-2000. godine) i 100 po polu i godinama ( $\pm 2$  godine) mečovanih kontrola iz grada Niša. Podaci su dobijeni popunjavanjem epidemiološkog upitnika. Od statističkih metoda korišćen je Yates  $\chi^2$  test, količnik šansi ("odds ratio"-OR) i njihov 95% interval poverenja-Ci.

Rezultati su pokazali da se za IM u sva tri stepena krvnog srodstva beleži statistička značajnost, a za hipertenziju (HTA), hiperholesterolemiju i cerebralni infarkt u prva dva stepena krvnog srodstva. Osobe sa porodičnim opterećenjem hiperholesterolemije imale su 12,43 puta veći rizik da obole ( $p = 0,000$ ) a sa dijagnozom IM u porodici pre 55. godine života rizik je bio veći skoro 10 puta ( $p = 0,000$ ). Skoro četiri puta veći rizik da obole imale su osobe sa porodičnom istorijom HTA ( $p < 0,00001$ ) i moždanog infarkta pre 65. godine života ( $p < 0,00005$ ) a dvostruko veći rizik, osobe sa dijagnozama dijabetesa ( $p < 0,05$ ) i drugih KVB (izuzev hipertenzije) pre 55. godine života ( $p < 0,01$ ) kod najbližih srodnika.

Zaključuje se da je porodična istorija bolesti u ispitivanoj populaciji grada Niša predstavljala značajan faktor rizika i to najčešće u I stepenu krvnog srodstva. Genetska epidemiologija je budućnost za sva istraživanja, a naročitu pažnju treba usmeriti na ispitivanje i otkrivanje različitih gena i lokusa koji su bitni za nastanak IM i to među različitom populacijom, što bi omogućilo novi pristup preventivnoj medicini. *Acta Medica Medianae 2006;45(4):5-14.*

**Ključne reči:** porodična istorija, faktor rizika, akutni infarkt miokarda

Institut za zaštitu zdravlja u Nišu

Kontakt: Zorana Deljanin  
Institut za zaštitu zdravlja  
Bulevar dr Zorana Đinđića 50  
18000 Niš, Srbija  
Tel.: 018/ 226 448, lokal 152  
E-mail: zoranam@bankerinter.net

### Uvod

Infarkt miokarda (IM) je kompleksna bolest koja nastaje doživotnom interakcijom genetskih i faktora iz okruženja. Nasledni faktori se mogu posmatrati preko porodične istorije bolesti, podataka o fenotipu i genotipa. Porodična istorija rane ishemijske bolesti srca (IBS) je vrlo važan i nezavisan faktor rizika, naročito kao komponenta u sagledavanju individualnog rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB). Taj rizik može biti stečen zbog života pod istim uslovima ili genetski determinisan. Faktori rizika, koji proističu iz načina života, u pojedinim porodicama, slični su za sve njene članove. Međutim, veća incidencija IBS u

pojedinim porodicama ne bi mogla biti objašnjena samo faktorima iz spoljašnje sredine, već se moraju uzeti u obzir i nasledni činioci. Mnoge epidemiološke studije su pokazale da se neka oboljenja, kao što su ateroskleroza i IBS, javljaju češće u pojedinim porodicama (1,2).

Na osnovu stepena srodstva, može se utvrditi uticaj genetike kao faktora rizika za nastanak akutnog infarkta miokarda (AIM). Redni broj stepena srodstva po Svorcanu određuje se prema redosledu rođenja u jednom lancu rođenja. Tako, prvi stepen srodstva čine deca (sopstvena), majka i otac, drugi stepen čine rođena braća i sestre, i babe i dede iz obe loze, kao i unuke i unuci, a treći stepen srodstva čine tetke po ocu i majci, stričevi, ujaci, sestrići i sestričine, bratanci i bratanice, prauunuke i prauunuci, pradede i prababe i dr (3).

Rizik za nastanak AIM je mnogo veći ako osoba ima članove familije obolele od ove bolesti. Stepenski srodstva je vrlo važan, tako da je rizik veći ako su oboleli članovi I nego II ili III stepena srodstva, zatim, ako ima više obolelih članova

familije, kao i ukoliko su članovi familije oboleli u mlađem životnom dobu, tj. pre svoje 55 godine života (2). Nacionalni edukacioni program za holesterol definisao je pozitivnu istoriju kao postojanje bliskih krvnih srodnika sa IM, mlađih od 55 godina (otac ili brat) ili mlađih od 65 godina (majka ili sestra) (4).

Genetska epidemiologija je budućnost za sva istraživanja, a naročitu pažnju treba usmeriti na nastanak IM. Tobin i sar. su koristeći multi-lokusni pristup otkrili povezanost između dva polimorfizma i haplotipa na 2 lokusa (đ-adducin 460 trp varijanta i holesterol ester transfer protein -CETP 629 A varijanta) sa visoko signifikantnim protektivnim dejstvom za nastanak IM, dok je apolipoprotein C III haplotipa CCTTCG i ATCCCG na poziciji -641-482-455 1100 3175 3206 bio povezan sa povećanim rizikom za nastanak IM (5). Fatini i sar. su svojim rezultatima pokazali da prisustvo ACE gena (angiotenzin 1 konvertirajući enzim) posebno kod osoba DD alela, povećava rizik i od hipertenzije i od IM i prisustvo AT1R gena (angiotenzin II tip 1 receptor) CC alela značajnije povećava rizik od IM nezavisno od drugih faktora rizika (OR = 4,02,  $p < 0,0001$ ) (6). Međutim, dobijeni nalazi opravdavaju tek nova istraživanja i testiranja u budućim studijama, za razvitak genetičke osnove u individualnoj sklonosti ka nastanku IM, što bi omogućilo novi pristup preventivnoj medicini.

Faktori koji doprinose povezanosti porodične istorije i nastanka AIM su porodične dislipidemije, način života i molekularni defekti u vaskularnoj fiziologiji što čini zidove krvnih sudova prijemčivim za razvoj ateroskleroze. Neke merljive osobine (fenotip) su značajno genetski determinisane. Familijarna hiperholesterolemija, čija je učestalost 1/500 u mnogim populacijama, vrlo je značajan faktor rizika za nastanak KVB i povezuje se sa više od 2% KVB koje se javljaju pre 60. godine života u mnogim razvijenim zemljama (1).

Nekoliko prospektivnih studija ukazalo je na porodičnu istoriju IBS (akutnog infarkta miokarda) kao nezavisnom faktoru rizika, čak i kada se i ostali faktori rizika uzimaju u obzir (4). Porodična istorija faktora rizika uključuje i postojanje holesterola, lipoproteina, krvni pritisak, dijabetes i gojaznost. Porodice na visokom riziku za razvoj IBS obično imaju bar jednog člana koji ima hiperlipidemiju, niski HDL, hipertenziju ili pozitivnu porodičnu anamnezu ishemijske bolesti. RASKO studija u basenu Rakovica i komparativnim područjima zapadne Srbije, ispitivala je između ostalog, i porodičnu pojavu KVB i faktora rizika. Dobili su rezultate koji su pokazali da ako je rođak od koga se nasleđuje (proband) imao samo hipertenziju, tada je 75,5% srodnika muškaraca imalo hipertenziju i 43,3% kardiovaskularne poremećaje, a od ženskih srodnika od kojih se nasleđuje, 62,1% srodnika žena imalo hipertenziju (HTA) i 46,0% KVB (7).

Poznavanje porodične istorije je vrlo bitno za prevenciju AIM i KVB uopšte. Reykjavik kohortna studija je pokazala da nasleđe igra vrlo bitnu ulogu, ne samo za nasleđivanje bolesti već i faktora rizika. Osim već pomenutih hipertenzija,

hiperlipidemija i dijabetesa, nasleđuju se i određene navike kao što je na primer pušenje. Članovi porodica mogu otkriti da teško mogu prestati sa pušenjem zbog nasleđene brze konverzije polimorfizma na CYP-2A6 genu, koji kodira citohrom P450 enzim. Ove osobe zahtevaju poseban program prestanka pušenja supstitucionom terapijom nikotinom (8).

## Cilj

Cilj rada bio je da se dokaže porodična istorija bolesti i stanja koja su povezana sa nastankom AIM (povišeni krvni pritisak, povišene koncentracije ukupnog holesterola, šećerna bolest, infarkt miokarda, moždani udar i ostale bolesti kardiovaskularnog sistema) kao faktor rizika za nastanak akutnog infarkta miokarda u ispitivanoj populaciji grada Niša.

## Materijal i metod rada

U radu su korišćeni deskriptivni i analitički epidemiološki metod rada. Istraživanje je sprovedeno po tipu anamnestičke (case-control) studije. Grupu ispitanika činilo je 200 osoba, po 68 muškaraca i 32 žene, životne dobi 37-64 godina, iz grada Niša. Mečovanje je vršeno prema polu i uzrastu ( $\pm 2$  godine). Grupu obolelih (100 osoba) činili su ispitanici čija je dijagnoza AIM postavljena na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra u Nišu i Institutu za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju srčanih i reumatičnih bolesnika "Radon" u Niškoj Banji, u periodu od 1998. do 2000. godine, i to samo obolele osobe iz definisane populacije grada Niša. Pri formiranju grupe obolelih postovani su sledeći principi: kriterijumi na kojima se zasniva dijagnoza bolesti su unapred utvrđeni i jasno definisani i u ispitivanje su uključeni samo novooboleli od AIM. Pripadnici kontrolne grupe (100 zdravih osoba) birali su se u zavisnosti od izbora grupe obolelih, uporedo sa njima - osobe koje nisu obolele od AIM, osobe van zdravstvenih ustanova, slučajno odabrani pripadnici opšte, odnosno odgovarajuće populacije, tj. grada Niša i komšije obolelih, koji odgovaraju po polu i uzrastu obolelima ( $\pm 2$  godine). Podaci su dobijeni popunjavanjem epidemiološkog upitnika.

Od statističkih metoda korišćen je Yates-ov hi-kvadrat (Yates  $\chi^2$ ) test kojim je ispitivana signifikantnost postojanja porodične istorije kao faktora rizika i pojave bolesti i količnik šansi ("odds ratio"-OR) kao osnovna mera efekta mečovane analize i njihov 95% interval poverenja-Ci (granica u kojoj se sa verovatnoćom od 95% nalazi njihova vrednost).

## Rezultati

Genetska predispozicija kao faktor rizika određivana je u odnosu na obolevanje najbližih članova familije od određenih bolesti i stanja koja su na osnovu ranijih ispitivanja dokazana da dovode do nastanka AIM.

**a) Povišeni krvni pritisak kod srodnika kao faktor rizika za nastanak AIM**

Tabela 1. Srodnici sa povišenim krvnim pritiskom

krvno srodstvo	Σ O	Σ K
majka	25	14
otac	18	10
sestra	7	4
tetka	0	2
majka + otac	6	4
majka + brat	4	4
majka + sestra	2	4
majka + otac + brat	2	0
majka + otac + baba	2	0
majka + otac + brat + sestra	8	0
ne	26	58
ukupno	100	100

Tabela 2. Povišeni krvni pritisak kod srodnika kao faktor rizika

ukupno	oboleli	kontrola
da	74	42
ne	26	58

OR = 3,93; Ci = 2,07 < OR < 7,49;  $\chi^2=19,72$ ;  
P = 0,0000089

Povišeni krvni pritisak prisutan kod najbližih srodnika predstavlja faktor rizika za nastanak AIM ispitanika sa signifikantnom statističkom razlikom ( $\chi^2 = 19,72$ ;  $p < 0,0001$ ) i ove osobe su 3,93 puta u većem riziku od nastanka bolesti nego osobe koje nemaju srodnike sa hipertenzijom (Tabele 1,2).

Genetska predispozicija kao faktor rizika dokazana je za hipertenziju koja dovodi do AIM u prvom i drugom stepenu krvnog srodstva sa visokom statističkom značajnošću (Tabela 3).

Tabela 3. Statistička obrada u odnosu na osobe bez hipertenzije srodnika

stepen sr.	k. srodstvo	Σ O	Σ K	OR	Ci	$\chi^2$	p
I stepen	majka	49	26	4,20	2,06<OR<8,65	17,44	0,0000296
	otac	36	14	5,74	2,49<OR<13,42	19,62	0,0000094
	Σ I step.k.s.	85	40	4,74	2,51<OR<9,01	26,22	0,0000000
II stepen	sestra	17	8	4,74	1,66<OR<13,88	9,57	0,0000000
	brat	14	4	7,81	2,11<OR<31,43	11,74	0,0000006
	baba (otac)	1	0	/	/	0,16	0,3176471
	baba (majka)	1	0	/	/	0,16	0,3176471
	Σ II step.k.s.	33	12	6,13	2,56<OR<14,97	19,53	0,0000099
III stepen	tetke (majka)	0	2	/	/	0,03	0,4842681
Ne		26	58				

**b) Povišeni ukupni holesterol kod srodnika kao faktor rizika za nastanak AIM**

Tabela 4. Srodnici sa povišenim holesterolom

krvno srodstvo	Σ O	Σ K
sin	1	0
majka	11	2
otac	18	4
sestra	7	0
brat	5	4
majka + otac	2	0
majka + brat	4	0
otac + sestra	2	0
otac + brat	4	0
otac + deda	2	0
majka + otac + brat	2	0
ne	42	90
ukupno	100	100

Tabela 5. Povišeni ukupni holesterol kod srodnika kao faktor rizika

ukupno	Oboleli	Kontrola
da	58	10
ne	42	90

OR = 12,43; C = 5,48 < OR < 28,86;  $\chi^2 = 49,22$ ;  
p = 0,000

Povišene vrednosti holesterola prisutne kod najbližih srodnika predstavljaju faktor rizika za nastanak AIM ispitanika sa signifikantnom statističkom razlikom ( $\chi^2 = 49,22$ ;  $p = 0,000$ ) i ove osobe su 12,43 puta u većem riziku od nastanka bolesti nego osobe koje nemaju srodnike sa povišenim vrednostima holesterola (Tabele 4, 5).

Genetska predispozicija kao faktor rizika dokazana je za hiperholesterolemiju koja dovodi do AIM u I i II stepenu krvnog srodstva sa visokom statističkom značajnošću (Tabela 6).

Tabela 6. Statistička obrada u odnosu na osobe bez hiperholesterolemije srodnika

stepen sr.	k. srodstvo	$\Sigma O$	$\Sigma K$	OR	Ci	$\chi^2$	p
I stepen	sin	1	0	/	/	0,14	0,3233083
	majka	19	2	20,36	4,26<OR<132,89	23,61	0,0000012
	otac	30	4	16,07	4,95<OR<57,76	32,78	0,0000000
	$\Sigma$ I step.k.s.	50	6	17,86	6,67<OR<50,58	49,69	0,0000000
II stepen	sestra	9	0	/	/	14,14	0,0000650
	brat	15	4	8,04	2,30<OR<30,73	13,76	0,0002080
	deda (otac)	2	0	/	/	4,12	0,0423315
	$\Sigma$ II step.k.s.	33	12	5,89	2,61<OR<13,50	22,02	0,0000027
ne	42	90					

### c) Šećerna bolest kod srodnika kao faktor rizika za nastanak AIM

Tabela 7. Srodnici sa dijagnozom šećerne bolesti

krvno srodstvo	$\Sigma O$	$\Sigma K$
sin	1	0
majka	8	3
otac	9	1
sestra	4	2
majka + otac	0	2
stric	0	2
ne	78	90
ukupno	100	100

Tabela 8. Šećerna bolest kod srodnika kao faktor rizika

ukupno	oboleli	kontrola
da	22	10
ne	78	90

OR = 2,54; Ci = 1,06 < OR < 6,16;  $\chi^2 = 4,50$ ;  
p = 0,0338654

Dijagnoza šećerne bolesti prisutna kod najbližih srodnika predstavlja faktor rizika za nastanak AIM ispitanika sa signifikantnom statističkom razlikom ( $\chi^2 = 4,50$ ; p < 0,05) i ove osobe su 2,54 puta u većem riziku od nastanka bolesti nego osobe koje nemaju srodnike sa dijabetesom (Tabele 7, 8).

Genetska predispozicija kao faktor rizika dokazana je za šećernu bolest koja dovodi do AIM u prvom stepenu krvnog srodstva sa statističkom značajnošću (p < 0,05) (Tabela 9).

Tabela 9. Statistička obrada u odnosu na osobe bez dijabetesa srodnika

stepen sr	k. srodstvo	$\Sigma O$	$\Sigma K$	OR	Ci	$\chi^2$	p
I stepen	sin	1	0	/	/	1,14	0,4674556
	majka	8	5	1,85	0,52<OR<6,82	0,58	0,4455861
	otac	9	3	3,46	0,82<OR<16,77	2,61	0,1064286
	$\Sigma$ I step.k.s.	18	8	2,60	1,00<OR<6,93	4,66	0,0308905
II stepen	sestra	4	2	2,31	0,35<OR<18,70	0,31	0,2882100
III stepen	stric	0	2	0,00	0,00<OR<4,63	1,71	0,2914027
ne		78	90				

**d) IM pre 55. godine života kod srodnika kao faktor rizika za nastanak AIM**

Tabela 10. Srodnici sa infarktom miokarda pre 55. godine života

krvno srodstvo	Σ O	Σ K
sin	1	0
majka	3	6
otac	21	1
sestra	3	1
brat	9	1
tetka	3	0
ujak	3	0
stric	2	2
majka + otac	2	0
otac + brat	1	0
ujak + tetka	1	0
tetka + baba	1	0
majka + otac + brat + sestra	2	0
ne	48	89
ukupno	100	100

Tabela 11. Infarkt miokarda kod srodnika kao faktor rizika

ukupno	oboleli	kontrola
da	52	10
ne	48	89

OR = 9,64; Ci = 4,26 < OR < 22,31;  $\chi^2 = 38,79$ ;  
p=0,0000000

Dijagnoza IM prisutna kod najbližih srodnika predstavlja faktor rizika za nastanak AIM ispitanika sa značajnom statističkom razlikom ( $\chi^2 = 38,79$ ; p = 0,000) i ove osobe su 9,64 puta u većem riziku od nastanka bolesti nego osobe koje nemaju srodnike koji su bolovali od IM (Tabele 10, 11).

Oboleli od IM iz I ( $\chi^2 = 27,23$ , p = 0,0000002), II ( $\chi^2 = 19,44$ , p = 0,0000104) i III stepena ( $\chi^2 = 10,24$ , p < 0,005) krvnog srodstva predstavljaju statistički značajan faktor rizika za nastanak AIM. Genetska predispozicija predstavlja važan faktor rizika što se tvrdi sa verovnošću većom od 99% (Tabela 12).

Tabela 12. Statistička obrada u odnosu na osobe bez infarkta miokarda srodnika

stepen sr.	k. srodstvo	Σ O	Σ K	OR	Ci	$\chi^2$	p
I stepen	sin	1	0	/	/	1,82	0,1777512
	majka	7	6	2,16	0,61<OR<7,79	1,09	0,1484887
	otac	26	1	48,21	6,63<OR<983,66	31,75	0,0000000
	Σ I step.k.s.	34	7	9,01	3,48<OR<24,23	27,23	0,0000002
II stepen	sestra	5	1	9,27	1,00<OR<215,89	3,86	0,0263346
	brat	12	1	22,25	2,86<OR<471,81	13,93	0,0001899
	baba (otac)	1	0	/	/	1,82	0,1777512
	Σ II step.k.s.	18	2	16,69	3,50<OR<108,90	19,44	0,0000104
III stepen	tetke (otac)	3	0	/	/	5,31	0,0211824
	stričevi	2	2	1,85	0,18<OR<19,16	0,38	0,4455973
	tetke (majka)	2	0	/	/	3,59	0,0582688
	ujaci	4	0	/	/	7,00	0,0081689
	Σ III stepena k.s.	11	2	10,20	2,01<OR<69,66	10,24	0,0013733
ne	48	89					

**e) Moždani udar kod srodnika kao faktor rizika za nastanak AIM**

Tabela 13. Srodnici oboleli od moždanog udara pre 65. godine života

krvno srodstvo	Σ O	Σ K
majka	12	3
otac	11	3
sestra	4	2
brat	1	1
tetka	0	1
baba	3	0
deda	2	0
majka + otac	2	2
otac + deda	1	0
majka + otac + brat	2	0
ne	62	88
ukupno	100	100

Tabela 14. Statistička obrada moždanog udara kod srodnika kao faktor rizika

ukupno	oboleli	kontrola
da	38	12
ne	62	88

OR = 4,49; Ci = 2,07 < OR < 9,93;  $\chi^2 = 16,67$ ;  
p = 0,0000446

Dijagnoza moždanog udara prisutna kod najbližih srodnika predstavlja faktor rizika za nastanak AIM ispitanika sa signifikantnom statističkom razlikom ( $\chi^2 = 16,67$ ; p < 0,00005) i ove osobe su 4,49 puta u većem riziku od nastanka bolesti nego osobe koje nemaju srodnike koji su bolovali od moždanog udara (Tabele 13, 14).

Genetska predispozicija kao faktor rizika koja dovodi do AIM dokazana je u prvom i drugom stepenu krvnog srodstva za moždani udar, sa statističkom značajnošću (Tabela 15).

Tabela 15. Statistička obrada u odnosu na osobe bez moždanog udara srodnika

	k. srodstvo	Σ O	Σ K	OR	Ci	$\chi^2$	p
I stepen	majka	16	5	4,54	1,46 < OR < 15,06	7,67	0,0056090
	otac	16	5	4,54	1,46 < OR < 15,06	7,67	0,0056090
	Σ I step.k.s.	32	10	4,54	1,96 < OR < 10,72	14,59	0,0001336
II stepen	sestra	4	2	2,84	0,43 < OR < 23,12	0,66	0,2082220
	brat	3	1	4,26	0,38 < OR < 108,82	0,69	0,2025711
	baba (otac)	2	0	/	/	2,77	0,0961462
	deda (otac)	2	0	/	/	2,77	0,0961462
	baba (majka)	1	0	/	/	1,40	0,2372558
	deda (majka)	1	0	/	/	1,40	0,2372558
	Σ II stepena k.s.	13	3	6,15	1,54 < OR < 28,48	7,76	0,0053443
III step.	tetke (otac)	0	1	/	/	0,70	0,4039187
ne		62	88				

**f) Druge bolesti KVSa (izuzev hipertenzije) pre 55. godine života kod srodnika kao faktor rizika za nastanak AIM**

Tabela 16. Srodnici oboleli od drugih bolesti KVS (izuzev HTA) pre 55. godine života

krvno srodstvo	Σ O	Σ K
majka	24	4
otac	9	4
sestra	3	5
brat	4	2
tetka	0	2
majka + otac	0	2
majka + brat	0	1
majka + sestra	0	2
ne	60	78
ukupno	100	100

Tabela 17. Oboleli od drugih bolesti KVS (izuzev HTA) pre 55. godine života kod srodnika kao faktor rizika

ukupno	oboleli	kontrola
da	40	22
ne	60	78

OR = 2,36; Ci = 1,22 < OR < 4,61;  $\chi^2 = 6,76$ ;  
p = 0,0093460

Druge bolesti KVSa (izuzev HTA) prisutne kod najbližih srodnika predstavljaju faktor rizika za nastanak AIM ispitanika sa statističkom značajnošću ( $\chi^2 = 6,76$ ; p < 0,01) i ove osobe su 2,36 puta u većem riziku od nastanka bolesti nego osobe koje nemaju srodnike koji su bolovali od ovih bolesti (Tabele 16,17).

Genetska predispozicija kao faktor rizika koja dovodi do AIM u prvom stepenu krvnog srodstva dokazana je za druge bolesti KVS (izuzev hipertenzije), sa statističkom značajnošću ( $\chi^2 = 8,12$ , p < 0,05) (Tabela 18).

Tabela 18. Statistička obrada u odnosu na osobe bez drugih oboljenja KVSa srodnika

stepen sr.	k. srodstvo	$\Sigma O$	$\Sigma K$	OR	Ci	$\chi^2$	p
I stepen	majka	24	9	3,47	1,41<OR<8,74	7,98	0,0047208
	otac	9	6	1,95	0,59<OR<6,59	0,90	0,3430711
	$\Sigma$ I step.k.s.	33	15	2,86	1,35<OR<6,10	8,12	0,0043900
II stepen	sestra	3	7	0,56	0,11<OR<2,53	0,25	0,3133218
	brat	4	3	1,73	0,31<OR<10,21	0,10	0,3708747
	$\Sigma$ II step.k.s.	7	10	0,91	0,29<OR<2,79	0,01	0,9372977
III stepen	tetke (otac)	0	1	0,00	0,00<OR<23,10	0,76	0,3834870
	tetke (majka)	0	1	0,00	0,00<OR<23,10	0,76	0,3834870
	$\Sigma$ III stepen k.s.	0	2	0,00	0,00<OR<5,48	1,51	0,2190064
ne		60	78				

Tabela 19. Prikaz svih oboljenja koja su povezana sa nastankom IM najbližih srodnika obolelih i kontrolne grupe

povišene vrednosti holesterola:	OR=12,43,	Ci=5,48-28,86,	$\chi^2=49,22,$	p=0,000
dijagnoza infarkta miokarda pre 55. god.	OR=9,64,	Ci=4,26-22,31,	$\chi^2=38,79,$	p=0,000
povišeni krvni pritisak:	OR=3,93	Ci=2,07-7,49,	$\chi^2=19,72,$	p<0,00001
dijagnoza možd. udara pre 65. god.	OR=4,49,	Ci=2,07-9,93,	$\chi^2=16,67,$	p<0,00005
druge bolesti KVSa pre 55. god. života	OR=2,36,	Ci=1,22-4,61,	$\chi^2=6,76,$	p<0,01
dijagnoza šećerne bolesti	OR=2,54,	Ci=1,06-6,16,	$\chi^2=4,50,$	p<0,05

## Diskusija

Američko društvo kardiologa je na osnovu svih dobijenih podataka navelo da ukoliko neka osoba ima najbliže rođake sa istorijom IM, ili sa istorijom dijabetesa, visokog krvnog pritiska ili povišenog holesterola u serumu, imaće veliki rizik da oboli od IM (9,10). Ukoliko se posmatra prikaz svih oboljenja koja su povezana sa nastankom IM najbližih srodnika obolelih i kontrolne grupe, poređanih po dobijenim statističkim značajnostima, može se zaključiti da je hiperholesterolemija i dijagnoza IM kod najbližih srodnika sa najsigurnijom statističkom razlikom za obolevanje (Tabela 19).

Nezavisan efekat porodične istorije za nastanak AIM potvrđen je brojnim studijama (4,11), sa različitim pristupima statističke obrade podataka, ali svuda je zaključak isti kao i u radu. Porodičnu istoriju IBS, ili obrađivanje samo porodične istorije IM, koja je u vezi sa nastankom AIM dokazali su Yusuf i sar. rezultatima rada INTERHEART anamnestičke studije AIM (OR = 1,55 (99%Ci = 1,44-1,67)) (12), anamnestička studija rađena u Južnoj Aziji (OR=4,84; Ci=1,42-16,53) (13), Messner u Švedskoj (OR = 2,2, Ci = 1,5-3,2) (14), zatim Hippe i sar. u Danskoj (15), Rastogi i sar. u Indiji (OR = 1,9, Ci = 1,4-2,5) (16), Lloyd-Jones i sar. su prospektivnom kohortnom studijom, (čiji su svi učesnici bili iz Framingamske studije (uzrasta  $\geq 30$ ), bez KVB i oba roditelja iz originalne Framingamske kohorte), praćeni 8 godina, a upoređivanje obolelih vršili u odnosu na učesnike čiji roditelji nisu imali KVB (17) i mnogi

drugi. Real i sar. kao i Austin i sar., rezultatima svoga rada došli su do zaključka da je familijarna hiperholesterolemija autosomno dominantno oboljenje i da značajno povećava rizik od AIM (18, 19), a za važnost hiperholesterolemije u porodičnoj istoriji, kao riziku za nastanak AIM, Hopkins i sar. (20) su svojim rezultatima potvrdili rezultate dobijene u ovom radu.

I stepen srodstva je vrlo bitan u nastanku bolesti, tako rezultatima ovog rada, postojanje hipertenzije u prvom (OR = 4,74, p = 0,000) i drugom (OR = 6,13, p < 0,00001) stepenu srodstva, hiperholesterolemije u prvom (OR=17,86, p = 0,000) i drugom (OR = 5,89, p < 0,00001) stepenu krvnog srodstva obolelih, dijagnoza šećerne bolesti prisutna kod najbližih srodnika a naročito u prvom stepenu krvnog srodstva (OR = 2,60, p < 0,05), oboleli od IM pre 55. godine života iz prvog (OR = 9,01, p = 0,000), drugog (OR = 16,69, p = 0,00001) i trećeg stepena (OR = 10,20, p = 0,001) krvnog srodstva, za moždani udar u prvom (OR = 4,54, p = 0,0001) i drugom (OR=6,15, p=0,005) stepenu krvnog srodstva i u prvom stepenu krvnog srodstva dokazana je za druge bolesti KVSa (izuzev hipertenzije) (OR = 2,86, p < 0,005) dokazani su kao faktor rizika sa signifikantnom statističkom razlikom.

Nacionalni edukacioni program za holesterol prikazao je rezultate studija gde je dobijeno da se rizik za nastanak bolesti u prvom stepenu srodstva proteže od 2 pa i do 12 puta nego u populaciji uopšte, a rizik raste sa brojem rođaka u prvom stepenu srodstva kod kojih se bolest javlja u mlađoj životnoj dobi. Osobe čiji su prvi stepen

srodstva, braća i sestre, oboleli, imaju najveći rizik, verovatno jer su zajedno izloženi sociokulturnim, spoljašnjim i genetskim faktorima. Tako da je pozitivna porodična istorija za KVB prvog stepena srodstva (roditelji, braća, sestre i deca) glavni faktor rizika za AIM (4). Silberberg i sar. dobili su da je rizik za nastanak AIM, OR = 2,7 (Ci = 1,8-4,1) kod jednog ili više srodnika prvog stepena obolelih od IBS, bilo koje uzrasne grupe i OR = 5,4 (Ci = 1,7-16,8), kod postojanja 2 ili više srodnika prvog stepena krvnog srodstva obolelih od IBS pre 55. godine života (21). Sintonen-Pohjola i sar. dobili su najsignifikantniju statističku razliku u obolevanju od AIM kod najbližih obolelih od IBS, pre 65. godine života prvog stepena krvnog srodstva, i to više kod ženskih nego kod muških bolesnika ( $p = 0,0026$ ) (22). Roncaglioni i sar., anamnestičkom studijom rađenom u Italiji dobili su da je postojanje porodične istorije IM u prvom stepenu krvnog srodstva (upoređivano sa osobama bez obolelih krvnih srodnika od IM u prvom stepenu) rizik od nastanka AIM 2,0 (Ci = 1,6-2,5), kod osoba sa 1 i 3,0 (Ci = 2,0-4,4) kod onih sa 2 ili više obolelih srodnika ( $\chi^2$  za trend 54,1,  $p < 0,001$ ). Mesner je dokazao da porodična istorija bolesti AIM nosi visoki rizik za IM naročito ukoliko su roditelji ili braća i sestre imali dijagnozu IBS pre 50. godine života (OR = 2,6, Ci = 1,5-4,5) (14). Lloyd-Jones i sar. dobili da osobe koje su imale najmanje jednog roditelja sa prevremenom KVB (< 55 godina otac i < 65 godina majka) imale su veći rizik OR = 2,6 (Ci = 1,7-4,1) za muškarce i 2,3 (Ci = 1,3-4,3) za žene i zaključili da KVB roditelja predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak bolesti u srednjovečnim osoba (17). Porodična istorija je važnija za mlađe osobe upoređivano pojedinačno (12). I Sesso i sar. dokazali su važnost krvnog srodstva u nastanku bolesti, gde ukoliko je majka imala IM, rizik je bio 1,71, ukoliko samo otac 1,40, a ukoliko su oba roditelja imala IM 1,85,  $p < 0,05$ . Ukoliko su roditelji u mlađem životnom dobu imali IM (< 60 godina), rizik je bio mnogo veći (RR = 3,68 (Ci = 2,29-5,93)) nego ukoliko su ga imali u kasnijem životnom dobu (11). Anderesdottir i sar. su dokazali rizik postojanja veze između porodične istorije IM u prvom stepenu srodstva i nastanka AIM u odnosu na osobe bez porodične istorije bolesti i to OR = 1,75 (Ci = 1,59-1,92) kod muškaraca i OR = 1,83 (Ci = 1,60-2,11) kod žena, sa jednim ili više obolelih srodnika u prvom stepenu i zaključili da prosečno oko 15% svih obolelih od AIM mogu biti povezani sa genetskim faktorom rizika (23).

### Prevenција genetske predispozicije

Većina ljudi sa snažnom porodičnom istorijom AIM ima jedan ili više faktora rizika za njegov nastanak. Kao što se ne mogu modifikovati godine života, pol i rasa, tako ne može ni porodična istorija. Ovde je važnije kontrolisati i modifikovati faktore rizika koji već postoje (24). Sveobuhvatna porodična istorija je neophodna u cilju prevencije AIM, sa posebnom pažnjom za hipertenziju, diabetes, dislipidemije, prevremenu

IBS i moždani udar (25). Visoke vrednosti holesterola kod neke osobe, posebno ako ona u porodičnoj istoriji ima IBS, zahtevaju sistematski skrining kod njenih bliskih rodaka. U tim familijama potrebno je vršiti molekularno-genetska ispitivanja. Međutim, ona se vrše samo u nekoliko evropskih zemalja. Jednostavnija mogućnost su epidemiološka i klinička ispitivanja. Neophodno je sistematsko otkrivanje povišenih vrednosti triglicerida i lipoproteina kao i niskih vrednosti HDL holesterola u plazmi srodnika prvog stepena obolele osobe (2). Podatak o KVB roditelja (< 55 godina za muškarce i < 65 godina za žene) je veoma važan i za lekare i za bolesnike u primarnoj prevenciji AIM (17,25). Projekat genoma kod ljudi (The Human Genome Project) sa entuzijazmom pristupa prevenciji, sa mogućnošću korišćenja specifičnih gena za određivanje individualnog rizika za AIM i definisanjem visoko-rizičnih subgrupa. Međutim, to još uvek nema uspeha, sve dok se ne pronađe pravi gen za nasleđivanje AIM (26). Potrebno je veoma kompleksno istraživanje koje zahteva: epidemiologiju, da identifikuje faktore rizika; genetičke studije, da identifikuju procenu limitirajućih vrednosti preduzetih koraka u patogenezi bolesti; *in vitro* studije, da potvrde genetičke studije i studije na životinjama, da stvore nove modele i istražuju terapijske strategije (27).

### Zaključak

1. Sprovedenim istraživanjem i statističkom obradom podataka dokazana je značajna povezanost porodične istorije kao faktora rizika i nastanka akutnog infarkta miokarda u populaciji grada Niša.

2. Porodična istorija svih oboljenja i stanja koja su povezana sa nastankom akutnog infarkta miokarda predstavljaju značajan faktor rizika genetske predispozicije, i to najčešće u prvom stepenu krvnog srodstva. Za infarkt miokarda, u sva tri stepena krvnog srodstva, beležila se statistička značajnost, a za hipertenziju, hiperholesterolemiju i cerebralni inzulit u prva dva stepena krvnog srodstva.

3. Osobe sa porodičnim opterećenjem hiperholesterolemije imale su 12,43 puta veći rizik da obole ( $p = 0,000$ ) a sa dijagnozom infarkta miokarda u porodici pre 55. godine života rizik je bio veći skoro 10 puta ( $p = 0,000$ ). Skoro četiri puta veći rizik da obole imale su osobe sa porodičnom istorijom hipertenzije ( $p < 0,00001$ ) i moždanog inzulita pre 65. godine života ( $p < 0,0005$ ) a dvostruko veći rizik osobe sa dijagnozama dijabetesa ( $p < 0,05$ ) i drugih bolesti KVS (izuzev hipertenzije) pre 55. godine života ( $p < 0,01$ ) kod najbližih srodnika.

4. Genetska epidemiologija je budućnost za sva istraživanja, a naročitu pažnju treba usmeriti na ispitivanje i otkrivanje različitih gena i lokusa koji su bitni za nastanak infarkta miokarda i to među različitom populacijom, što bi omogućilo novi pristup preventivnoj medicini.



## Literatura

1. Heart and Stroke Foundation of Canada, The Changing Face of Heart Disease and Stroke in Canada 2000, Ottawa, Canada, October 1999.
2. Ostojić M. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji, Radna grupa za Kardiovaskularne bolesti, Nacionalni vodič kliničke prakse, Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca, Primarna prevencija ishemijske bolesti srca, Poglavlje 6, Beograd: 2002.
3. Svorcan NS. Nasledno pravo. Kragujevac Pravni fakultet;1998.
4. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Cholesterol Education Program, Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Full Report, NIH Publication No. 02-5215, Bethesda, September 2002.
5. Tobin MD, Braund PS, Burton PR, Thompson JR, Steeds R, Channer K, et al., Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. *Eur Heart J* 2004;25:459-67.
6. Fatini C, Abbate R, Pepe G, Battaglini B, Gensini F, Ruggiano G, et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur Heart J* 2000; 21:633-8.
7. Lazović M. Kliničko epidemiološka studija infarkta miokarda i prognoza u muškaraca mlađih od 40 i žena od 50 godina. Doktorska disertacija, Univerzitet u Nišu, Niš: 1999.
8. Šimon J, Rosolová H, Family history-and independent risk factors for coronary heart disease, it is time to be practical. *Eur Heart J* 2002; 23(21):1637-8.
9. American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update, Dallas, Texas: American Heart Association; 2005. Available from: URL: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1105390918119HDSStats2005Update.pdf>
10. American Heart Association, Heredity as a Risk Factor, AHA Scientific Position, last update: March 28, 2005. Available from: URL: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4610>
11. Sesso DH, Lee I, Gaziano MJ, Rexrode MK, Glynn JR, Buring EJ. Maternal and Paternal History of Myocardial Infarction and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women. *Circulation* 2001;104:393-8.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al., on behalf of the INTERHEART Study Investigators (2004), Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
13. Ismail J, Jafar HT, Jafary HF, White F, Faruqui M A Chaturvedi N. Risk factors for non-fatal myocardial infarction in young South Asian adults. *Heart* 2004; 90:259-63.
14. Messner T. Ischemic Heart Disease In Kiruna - Risk Factors And Sequelae, Umeå University Medical Dissertations, Umeå and Kiruna, Sweden, 1996., New series No 463 - ISSN 0346-6612.
15. Hippe M, Vestbo J, Bjerg MA, Borch-Johnsen K, Appleyard M, Hein OH. Cardiovascular Risk Factor Profile in Subjects with Familial Predisposition to Myocardial Infarction in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51:266-71.
16. Rastogi T, Reddy KS, Vaz M, Spiegelman D, Prabhakaran D, Willett WC, et al. Diet and risk of ischemic heart disease in India *Am J Clin Nutr* 2004; 79(4):582-92.
17. Lloyd-Jones MD, Nam HB, D'Agostino BR, Levy D, Murabito MJ, Wang JT et al. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults: A Prospective Study of Parents and Offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11.
18. Real JT, Chaves FJ, Martinez-Usó I, Garcia-Garcia AB, Ascaso JF, Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/ HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Eur Heart J* 2001; 22:465-71.
19. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, and Humphries SE, Familial Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease: A HuGE Association Review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 421-9.
20. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87(5):547-53.
21. Silberberg J, Wlodarczyk J, Fryer J, Robertson R, Hensley MJ. Risk associated with various definitions of family history of coronary artery disease, The Newcastle family history study II. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1133-9.
22. Pohjola-Sintonen S, Rissanen A, Liskola P, Luomanmaki K. Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age. *Eur Heart J* 1998; 19: 235-9.
23. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002; 23:1655-63.
24. American Heart Association, Risk Factors and Coronary Heart Disease, AHA Scientific Position, last update: March 1, 2005. Available from: URL: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4726>
25. Mancia G, Cifkova R, DeBacker G, Erdine S. For Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
26. Hunt CS, Gwinn M, Adams DT. Family History Assessment: Strategies for Prevention of Cardiovascular Disease. *Am J Prev Med* 2003; 24(2):136-42.
27. Flavell D. The Genetics of Cardiovascular Disease, BHF Intermediate Research Fellow Centre for Cardiovascular Genetics, British Heart Foundation Laboratories, Dept of Medicine, Lecturer of Advanced Human Genetics Course 2005.

## FAMILY HISTORY OF DISEASE AS A RISK FACTOR OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Zorana Deljanin, Natasa Rancic, Branislav Todorovic, Branislav Petrovic, Mirko Ilic, Zoran Velickovic and Roberta Markovic

Myocardial infarction (MI) is a complex disease that begins with a lifelong interaction between genetics and environmental factors. The aim of the study was to identify family history as a risk factor of myocardial infarction in examined population in the Municipality of Nis.

We used a case-control study with 100 patients with a first MI (in the period 1998-2000) and 100 controls, matched with respect to sex and age ( $\pm 2$  years) from the Municipality of Nis.

Data was obtained from the epidemiological questionnaire. The Yates  $\chi^2$  test, odds ratio-OR and their 99% interval of confidence were used as statistical procedures.

The results showed that statistical significance for MI was present among all three degrees of relatives of subjects who have had an acute MI, and for hypertension, hypercholesterolemia and stroke among first and second - degree relatives. The subjects with family history of hypercholesterolemia had 12.43 times higher risk of disease ( $p = 0,000$ ) and in the case of family history of MI before the age of 55, the risk was almost 10 times ( $p = 0,000$ ) higher. Almost 4 times higher risk of disease was registered in subjects with family history of hypertension ( $p < 0,00001$ ) and stroke (before 65 years of age) - ( $p < 00005$ ); a two-fold higher risk was registered in subjects with diagnoses of diabetes ( $p < 0,05$ ) and other cardiovascular diseases (unless hypertension) ( $p < 0,01$ ) in the nearest relatives before the age of 55.

We concluded that family history of diseases on the sample of the Municipality of Nis inhabitants was very important risk factor, mostly in the first-degree relatives. Genetic epidemiology is the future for all investigations between different population, and special attention should be paid to investigations and findings of different genes and loci which are very important for myocardial infarction occurrence, which would allow a new approach to preventive medicine. *Acta Medica Medianae 2006;45(4):5-14.*

**Key words:** family history, risk factor, acute myocardial infarction