

Familiární kombinovaná hyperlipidemie

MUDr. David Karásek, Ph.D.¹, prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc.¹, MUDr. Dagmar Jackuliaková¹,
doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹, MUDr. Milan Halenka, Ph.D.¹, MUDr. Dalibor Pastucha, Ph.D.²

¹III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

²Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace, FN a LF UP Olomouc

Familiární kombinovaná hyperlipidemie je nejčastější familiární hyperlipidemie s vysokým rizikem časně manifestace aterosklerózy. Autoři v přehledném článku uvádějí současné poznatky týkající se prevalence, etiopatogeneze, laboratorních nálezů, diagnostických kritérií, klinického obrazu a možností léčby familiární kombinované hyperlipidemie.

Klíčová slova: familiární kombinovaná hyperlipidemie, apolipoprotein B, inzulinová rezistence, metabolický syndrom.

Familial combined hyperlipidemia

Familial combined hyperlipidemia is the most common genetic hyperlipidemia with a high risk of early atherosclerosis manifestation. Authors of the review present current knowledge concerning to prevalence, etiology, pathogenesis, laboratory findings, diagnostic criteria, clinical manifestation and management of familial combined hyperlipidemia.

Key words: familial combined hyperlipidemia, apolipoprotein B, insulin resistance, metabolic syndrome.

Interní Med. 2010; 12(6): 308–311

Prevalence familiární kombinované hyperlipidemie

Familiární kombinovaná hyperlipidemie (FKH) je nejčastější familiární hyperlipidemií. Vyskytuje se asi u 0,5–2 % jedinců běžných populací. V Evropské unii je postiženo touto chorobou více než 3,5 milionů obyvatel, v USA počet postižených dosahuje asi 2,7 milionů. FKH je spojena s vysokým rizikem časně manifestace aterosklerózy. Udává se, že u osob s prvním akutním infarktem myokardu do 60 let věku ji můžeme diagnostikovat v 10–20 %. V některých souborech nemocných s anamnézou infarktu myokardu bez věkového omezení byla nalezena až ve 40 % případů. Udává se, že ročně FKH způsobí asi 30–70 tisíc infarktů v zemích EU (více méně stejný počet je udáván i v USA) (1–4).

FKH byla poprvé popsána v roce 1973 Goldsteinem (5). Je charakterizovaná zvýšenými hladinami apolipoprotein B (apoB) obsahujících lipoproteinů – lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), střední (IDL) a nízké hustotě (LDL) – a přítomností malých denzních LDL. Často je asociovaná se snížením lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) a alterovaným metabolismem volných mastných kyselin. Bývá přítomna inzulinová rezistence a vyšší výskyt arteriální hypertenze (5–11).

Patogeneze a genetický podklad FKH

Základním patogenetickým mechanismem je zvýšená produkce apoB obsahujících lipoproteinů, eventuálně spojená s jejich sníženým od-

bouráváním. Primární je zřejmě nadměrná produkce VLDL v játrech, která souvisí se zvýšenou nabídkou volných mastných kyselin z periferie, především z tukové tkáně, a pravděpodobně i se zvýšenou aktivitou mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (4, 10–12). Nedávné studie prokázaly, že díky snížené oxidaci mastných kyselin dochází u nemocných s FKH k nadprodukcí triglyceridů v játrech (13).

Kromě zvýšené produkce apoB obsahujících lipoproteinů se na patogenezi FKH u některých jedinců podílí i jejich snížené odbourávání. To může být způsobeno sníženou aktivitou lipoproteinové lipázy (14). Snížená aktivita lipoproteinové lipázy bývá popisována až u 36 % nemocných s FKH (15). Může to být důsledkem mutací genu pro lipoproteinovou lipázu, zvýšenou hladinou jejího inhibitoru – apolipoproteinu C III, případně i rezistencí lipoproteinové lipázy vůči stimulačnímu vlivu inzulinu v rámci často přítomné inzulinové rezistence (9, 10). Inzulinová rezistence je také provázena nedostatečnou inhibicí hormon-senzitivní lipázy, štěpící v tukové tkáni triglyceridy na volné mastné kyseliny. Zvýšené hladiny volných mastných kyselin jednak inhibují inzulinem zprostředkovaný přesun glukózy do svalů a dále představují substrát pro nadprodukcí VLDL v játrech (4, 10–12).

Jelikož VLDL jsou prekurzorem IDL respektive LDL, je zvýšená produkce VLDL provázena zvýšenou koncentrací i těchto lipoproteinů. Přítomná hypertriglyceridemie se spolu se zvýšenou aktivitou cholesterol ester transfer proteinu, která byla popsána u části nemocných s FKH

(4, 10), účastní na intenzivní výměně triglyceridů za cholesterol ester mezi VLDL a HDL, resp. LDL. Triglyceridy se tak přesouvají výměnou za cholesterol ester z VLDL do HDL a do LDL. To vede ke snížení HDL-cholesterolu a ke vzniku LDL obsahujících málo cholesterol esteru. Zbýlé triglyceridy v LDL jsou štěpeny jaterní lipázou, přítomnou v jaterních sinusoidách. Jakmile LDL projdou játry, triglyceridy jsou z větší části odstraněny. Tyto LDL jsou chudé na cholesterol ester a triglyceridy, mají vysoký poměr apoB/cholesterol. Částice jsou malé, mají větší hustotu. Malé denzní LDL nejsou tak dobře vázány LDL receptorem jako velké, buoyantní LDL částice, a jsou tedy pomaleji odstraňovány z cirkulace. Jsou navíc náchylnější k oxidaci a lépe pronikají do cévní stěny. Oxidované malé denzní LDL mají vysokou afinitu ke scavengerovému receptoru a mohou být snadno vychytány makrofágy v arteriální stěně. Tento proces vede k tvorbě pěnových buněk a iniciuje vznik časných aterosklerotických lézí (1, 2).

Zvýšená koncentrace malých denzních LDL je také asociovaná se sníženou hladinou HDL-cholesterolu (HDL-C). Nízká hladina HDL-C, častý nález u jedinců s FKH, negativně koreluje s hladinou triglyceridů. HDL bohaté na triglyceridy jsou vychytávány v játrech a štěpeny jaterní lipázou. Nízká hladina HDL-C je často provázena nízkou koncentrací apolipoproteinu A I (apo AI), resp. nízkým poměrem apoAI/apoB (1, 4, 7, 10).

Genetický podklad a dědičnost FKH dosud nejsou jednoznačně určeny. Onemocnění bylo Goldsteinem původně popsáno jako autosomál-

ně dominantně dědičné (5). Výsledky následných studií svědčily spíše pro polygenní způsob dědičnosti. Na základě několika segregáčních analýz rodin s FKH se v současné době předpokládá ústřední role hlavního genu s dominantní dědičností a jeho interakce s dalšími geny (16, 17). Hlavní gen zřejmě určuje produkci VLDL v játrech a tím i hladiny apoB, triglyceridů a malých denzních LDL. Tento gen nebyl doposud identifikován. Slibná se však jeví jeho lokalizace na dlouhém raménku I. chromozomu (1q21-q23). Identický lokus nesoucí gen Hyplip-1 byl lokalizován na distální části 3. chromozomu u myši. Myš s mutací v Hyplip-1 genu měla dyslipidemii identickou s FKH (18). Bílkovinný produkt tohoto genu, podílející se na vzniku lipidových abnormalit, není znám. Dále se předpokládá účast malých, tzv. modifikujících genů, např. genu pro lipoproteinovou lipázu, clusteru genu pro apolipoprotein AI–CIII–AIV, genu pro cholesterol ester transfer protein, genu pro lecitin cholesterol acyltransferázu, genu pro jaterní lipázu, genu pro apolipoprotein AV a dalších, které se mohou podílet na sníženém odbourávání apoB obsahujících lipoproteinů, či tvorbě malých denzních LDL a tím na manifestaci onemocnění či modifikaci konkrétního lipidového profilu (4, 11, 14, 16, 17, 19, 20). Nově byla nalezena asociace FKH s genem pro upstream transcription factor 1 (USF 1). USF 1 kóduje transkripční faktor, který se podílí na regulaci několika genů kontrolujících glycidový a lipidový metabolismus. Tento nález by mohl vysvětlit zdánlivě monogenní typ dědičnosti a velkou interindividuální variabilitu ve fenotypu nemocných s FKH (21).

Laboratorní nálezy
a diagnostická kritéria FKH

Fenotypicky je FKH vyjádřena zvýšenou koncentrací celkového cholesterolu a/nebo triglyceridů, zvýšenou koncentrací apoB a přítomností malých denzních LDL. Může být přítomna snížená koncentrace HDL-C. Na přítomnost malých denzních LDL často upozorní kombinace hypertriglyceridemie a nízkého HDL-C (1, 2, 4, 7, 10). Původní definice charakterizuje FKH: a) zvýšením plazmatické hladiny celkového cholesterolu a/nebo triglyceridů (nad 90. percentil pro daný věk, pohlaví a populaci) alespoň u dvou prvostupňových příbuzných dané rodiny, b) variabilitou lipidového fenotypu a c) zvýšeným rizikem časně manifestace ICHS (4, 5, 22). Hodnoty 90. percentilů celkového cholesterolu a triglyceridů v české populaci v roce 2000 udává tabulka 1. Koncentrace celkového cholesterolu a LDL cholesterolu bývají u FKH nižší než u familiární

hypercholesterolemie (FH) a lipidové abnormality bývají plně vyjádřeny až ve věku kolem 30 let, zatímco u FH jsou přítomny již od narození (1). U prvostupňových příbuzných v jedné rodině mohou být přítomny různé lipoproteinové obrazy (čistá hypercholesterolemie, smíšená hyperlipidemie, čistá hypertriglyceridemie) (1, 2, 4–7, 11). Vysvětlení pro izolované zvýšení celkového resp. LDL-cholesterolu, bez současného zvýšení sérových triglyceridů (čistá hypercholesterolemie) u některých jedinců s FKH může spočívat v rychlé konverzi VLDL do LDL a navíc u někoho může VLDL obsahovat relativně méně TG a více cholesterolu. Naopak u jedinců, kteří nemohou rychle konvertovat nadprodukované VLDL do LDL, je výsledkem smíšená hyperlipidemie nebo izolovaná hypertriglyceridemie. Zároveň se předpokládá, že hypertriglyceridemie reflektuje přítomnost inzulinové rezistence (1, 4, 9–11).

Je třeba zdůraznit, že existuje velká variabilita ve fenotypovém vyjádření (tzn. v konkrétním lipidovém spektru) nejen mezi jednotlivými rodinami a členy rodin s FKH, ale i u týchž jedinců, pokud jsou vyšetřeni opakovaně v delším časovém intervalu (7, 11). To ve své studii ukázali i Veerkamp, et al. (23). V souboru 299 jedinců z 32 rodin s FKH, kde byla v roce 1994 stanovena diagnóza FKH u 93 jedinců (na základě koncentrace celkového cholesterolu a/nebo TG > 90 percentil pro daný věk a pohlaví), byla za 5 let tatáž diagnóza stanovena jen u 69 (74%). Z 206 členů rodin, kteří byli původně bez diagnózy FKH, zůstalo normolipidemických jen 178 (86%). Naopak 28 (14%) těchto jedinců mělo v roce 1999 diagnostikovanou FKH. Tyto nálezy dokumentují velkou intraindividuální variabilitu plazmatických koncentrací celkového cholesterolu, resp. triglyceridů u nemocných s FKH a snižují validitu diagnózy stanovenou pouze na základě koncentrací lipidů. Zjištění vedlo k hledání dalších parametrů, které by diagnózu FKH zpřesnily a zjednodušily.

Jako jednoduše stanovitelný, v současné době standardizovaný parametr s relativně vysokou senzitivitou a specificitou se ukázala

koncentrace apoB. Zvýšení apoB může být přítomno i u pacientů bez zvýšeného celkového cholesterolu, kteří mají čistou hypertriglyceridemii, anebo příležitostně i u lidí bez zjevného zvýšení celkového cholesterolu i triglyceridů (1, 4). Vysvětlení spočívá v tom, že každá VLDL, resp. LDL částice obsahuje jednu molekulu apoB, přičemž množství obsaženého cholesterolu či triglyceridů může velmi kolísat (1, 2, 4). ApoB je tedy daleko přesnějším ukazatelem počtu aterogenních lipoproteinových částic než celkový cholesterol nebo LDL-cholesterol. Opakovaně bylo prokázáno, že jedinci s FKH mají ve srovnání s normolipidemickými příbuznými zvýšené hladiny apoB a že hlavně u mladých jedinců včetně dětí mohou být koncentrace apoB zvýšené, zatímco koncentrace lipidů jsou ještě normální (4, 23). Jako optimální cut-off point určující diagnózu FKH byla stanovena hladina apoB > 1,2 g/l (22, 23). Bylo zjištěno, že u jedinců s touto hladinou také signifikantně narůstá riziko ICHS (11, 24, 25).

Pravděpodobnost diagnózy FKH také zvyšuje přítomnost malých denzních LDL. Stanovení jednotlivých frakcí LDL se běžně neprovádí, nicméně je známo, že hladina triglyceridů (TG) silně koreluje s heterogenitou LDL částic. U nemocných s FKH bylo zjištěno, že hodnoty TG > 1,5 mmol/l svědčí pro přítomnost malých denzních LDL (4, 6, 10, 25). Na základě výše uvedených skutečností pak v roce 2001 skupina expertů navrhla redefinovat FKH jako stav se simultánní elevací triglyceridů a apoB (TG > 1,5 g/l a apoB > 1,2 g/l, hyper-TG/hyper-apoB fenotyp) u nejméně dvou rodinných příslušníků, přičemž alespoň jeden člen rodiny musí mít předčasnou manifestaci ICHS a musí být vyloučena jiná příčina dyslipidemie, včetně diabetes mellitus (DM) (22).

V roce 2004 Veerkamp, et al vypracovali nomogram, který stanovuje pravděpodobnost diagnózy FKH podle součtu bodů získaných na základě určení koncentrace apoB a zjištění percentilů celkového cholesterolu, resp. triglyceridů pro daný věk a pohlaví v určité populaci (26).

Tabulka 1. Hodnoty 90. percentilů české populace pro celkový cholesterol a triglyceridy v roce 2000 (získáno laskavostí prof. MUDr. Renaty Cífkové, CSC., post-MONICA study)

Věk (roky)	Muži		Ženy	
	CH (mmol/l)	TG (mmol/l)	CH (mmol/l)	TG (mmol/l)
< 35	6,75	3,11	5,97	1,65
35–44	7,28	3,64	6,64	2,05
45–55	7,32	3,83	7,31	2,75
> 55	7,43	3,64	8,04	3,13

CH = celkový cholesterol, TG = triglyceridy

Výhoda percentilů spočívá v tom, že zohledňuje věk a pohlaví nemocného. Opět platí, že alespoň jeden další prvostupňový příbuzný musí mít obdobný FKH fenotyp jako proband a alespoň jeden člen rodiny má předčasnou manifestaci ICHS. Podle autorů nomogramu jeho použití zpřesňuje diagnózu FKH ve srovnání s diagnózou stanovenou na základě hyper-TG hyper-apoB fenotypu ($R^2=69\%$ versus 50%) (26). Nicméně použití nomogramu je dosti složité a naráží na skutečnost, že mnohé populace nemají jednotlivé percentily pro koncentrace celkového cholesterolu a triglyceridů vůbec stanoveny. V běžné klinické praxi se proto nomogram zatím neuplatnil (4).

Klinický obraz a diferenciální diagnostika FKH

Klinický obraz FKH je poněkud odlišný od familiární hypercholesterolemie (FH). Šlachové xantomy nejsou přítomny. Jejich přítomnost u pacienta se smíšenou hyperlipidemií poukazuje na to, že se jedná o jednoho z neobvyklých pacientů s FH, který má kromě zvýšeného LDL-cholesterolu zvýšené i triglyceridy většinou proto, že je obézní. Obezita je na rozdíl od FH u FKH častá, častá je také přítomnost inzulinové rezistence, nealkoholické jaterní steatózy a arteriální hypertenze (1, 2, 4, 8–11). Xantelazmata či arcus cornealis se vyskytují u všech typů hypercholesterolemie bez ohledu na její etiologii, nicméně u FKH se vyskytují vzácně. Přítomnost tuberoeruptivních či pruhovitých dlaňových xantomů u pacienta s kombinovanou hyperlipidemií svědčí pro to, že pacient má nejspíš hyperlipidemii III. typu (1, 2). Jak již bylo uvedeno, stejně jako u FH se u FKH setkáváme s předčasnou manifestací aterosklerózy. Mimo ICHS bývá také častý výskyt ischemické choroby tepen dolních končetin a ischemických cévních mozkových příhod (1, 4, 5, 8, 11). Podle některých autorů je kardiovaskulární riziko u nemocných s FKH srovnatelné s rizikem heterozygotů pro FH (27). Spolu s ostatními jsme zjistili akceleraci aterosklerózy u nemocných s FKH pomocí měření tloušťky intimy-medie společné karotidy (28, 29). Prokázali jsme u nich také přítomnost endoteliální dysfunkce, která je považována za iniciální krok ve vývoji aterosklerózy (30, 31).

Obtížné je jednoznačné odlišení FKH od metabolického syndromu (MS). Klinické a laboratorní nálezy se překrývají. MS byl identifikován u 34–65 % nemocných s FKH (4, 11). Mezi společné klinické nálezy u FKH a MS patří abdominální obezita, steatóza jater, hypertenze a časná manifestace aterosklerózy. Společnými laboratorními nálezy jsou hypertriglyceridemie,

nízká koncentrace HDL-C, porucha glukózové tolerance a inzulinová rezistence (1, 2, 8–11). Dá se říct, že u FKH spíše dominuje elevace hladin lipidů a apoB, je vždy přítomná pozitivní rodinná anamnéza, kdežto u MS je konstantním nálezem inzulinová rezistence s poruchou glukózové tolerance či již DM (4).

Léčba FKH

V současné době nejsou k dispozici data z velkých, randomizovaných a placebem kontrolovaných studií, které by testovaly účinnost a bezpečnost léčby různých léků či intervencí životního stylu přímo na jedincích s FKH. Doporučení tedy vycházejí z analýz nemocných se smíšenou hyperlipidemií, metabolickým syndromem, sekundární dyslipidemií (u DM atd.), kteří se takových studií zúčastnili. Nefarmakologická léčba spočívá v dietních opatřeních a zvýšení pohybové aktivity – viz Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu (32) – a je určena všem nemocným. Dieta a fyzická aktivita by měly vést k redukci tělesné hmotnosti, která bývá spojena s redukcí inzulinové rezistence a poklesem krevního tlaku. Samozřejmě je abstinence kouření a eventuálně léčba přítomné arteriální hypertenze.

Při rozhodování o zahájení farmakoterapie musíme mít na paměti, že většina jedinců s manifestní FKH má vysoké riziko kardiovaskulární příhody. Pro určení rizika fatální kardiovaskulární příhody u osob s FKH v primární prevenci je vhodné použít tu variantu tabulek SCORE, která zohledňuje poměr celkový cholesterol/HDL cholesterol. Odečtené riziko je třeba dále navýšit u těch osob, u kterých se již manifestovaly ty další rizikové faktory, které tabulky SCORE nezohledňují (zvýšené triglyceridy, zvýšený apoB, porucha glukózové tolerance a zvýšený CRP). Pokud takto upravená hodnota rizika dosáhne nebo převyší 5 %, je indikováno zahájení celoživotní farmakoterapie hypolipidemiky (32).

Léky první linie jsou statiny, jelikož jsou k dispozici jednoznačná data potvrzující jejich efekt na snížení kardiovaskulárního rizika (1, 2, 4, 32, 33). U FKH s výhodou používáme statiny, které mají větší potenciál na snížení hladin triglyceridů (atorvastatin, rosuvastatin). Léčba statiny je vysoce efektivní při snižování celkového a LDL-cholesterolu. Nicméně jejich triglyceridy snižující efekt, který je dán především zvýšením zpětného vychytávání apoB obsahujících lipoproteinů v játrech, většinou při monoterapii nevede k dosažení optimálních hodnot trigly-

ceridemie. Proto je doporučována kombinovaná léčba statinů s fibráty, které snižují hladinu triglyceridů zvýšením aktivity lipoproteinové lipázy mechanismem zahrnujícím aktivaci PPAR (peroxisome proliferators activator receptors) alfa. Fibráty navíc zvyšují snížené hladiny HDL-cholesterolu a podílejí se na zlepšení inzulinové rezistence. Alternativou fibrátů může být kyselina nikotinová, zvláště její tabletová forma s pomalým uvolňováním, či podání v kombinaci s laropirantem, což podstatně snižuje její nežádoucí účinky. Zatím není na našem trhu k dispozici, očekává se, že by měla být k dispozici od září tohoto roku. Signifikantního snížení TG lze dosáhnout i podáváním omega 3-mastných kyselin. U pacientů s FKH, kde dominuje hypercholesterolemie, může být alternativou monoterapie statiny jejich podávání v kombinaci s ezetimibem. Tato kombinace se u některých jedinců ukázala být účinnější i v případě smíšené hyperlipidemie (1, 2, 4, 32, 33).

Závěr

Lze tedy shrnout, že FKH patří mezi nejčastější familiární hyperlipidemie s vysokým rizikem časně manifestace aterosklerózy. Přesto nebývá v běžné klinické praxi často diagnostikována a většinou ji označíme jen za smíšenou hyperlipidemii či dyslipidemii v rámci metabolického syndromu. Pro definitivní diagnózu FKH je nutné vyšetření rodiny, neboť genetická příčina tohoto onemocnění nebyla zatím jednoznačně identifikována. V poslední době se objevila nová laboratorní kritéria, která by mohla diagnostiku FKH zjednodušit ($TG > 1,5 \text{ g/l}$ a zároveň $apoB > 1,2 \text{ g/l}$, tzv. „hyper-TG/hyperapo-B fenotyp“, přičemž alespoň jeden další prvostupňový příbuzný musí mít obdobný fenotyp jako proband a alespoň jeden člen rodiny musí mít předčasnou manifestaci aterosklerózy). Nicméně důraz na provedení podrobné rodinné anamnézy nadále trvá. Následné vyšetření rodinných příslušníků navíc často odhalí další doposud asymptomatické jedince, jejichž léčba může zabránit časně manifestaci aterosklerózy.

Vzniklo s podporou grantu
IGA MZCR NS/10284

Literatura

1. Šimon J, a kol. Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Praha: Grada Publishing 2001: 264 s.
2. Česka R, a kol. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha: Triton 2005, 343 s.
3. Gaddi A, Galetti C, Pucillo P, et al. Familial combined hyperlipoproteinemia: experts panel position on diagnostic criteria for clinical practice. Committee of experts of the Atherosclerosis and Dysmetabolic Disorders Study Group. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1999; 9: 304–311.

4. Gaddi A, Cicero AF, Odoio FO, et al. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 877–886.
5. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a now inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544–1568.
6. Hokanson JE, Austin MA, Zambon A, et al. Plasma triglyceride and LDL heterogeneity in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 427–434.
7. Vavřková H, Weinbergová O, Horčíčka V, et al. Rodinná kombinovaná hyperlipidemie I. Rozmanitost lipoproteinového obrazu. *Vnitř Lék* 1986; 32: 878–886.
8. Keulen ETP, Voors-Pette C, de Bruin TWA. Familial dyslipidemic hypertension syndrome: Familial combined hyperlipidemia, and the role of abdominal fat mass. *Am J Hypertens* 2001; 14: 357–363.
9. Jackuliaková D, Vavřková H, Karásek D. Vztah mezi familiární kombinovanou hyperlipidemií a inzulinovou rezistencí. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1045–1053.
10. de Graaf J, Stalenhoef AF. Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 189–196.
11. Vavřková H, Novotný D, Karásek D, et al. Familiární kombinovaná hyperlipidemie: asociace s dalšími rizikovými faktory aterosklerózy. *DMEV* 2005; (suppl 3/8): 5–11.
12. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 110–118.
13. Evans K, Burdge GC, Wootton SA, et al. Tissue-specific stable isotope measurements of postprandial lipid metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2008; 197: 164–170.
14. Campagna F, Montali A, Baroni MG, et al. Common variants in the lipoprotein lipase gene, but not those in the insulin receptor substrate-1, the beta3-adrenergic receptor, and the intestinal fatty acid binding protein-2 genes, influence the lipid phenotypic expression in familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2002; 51: 1298–1305.
15. Babirak SP, Brown BG, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1176–1183.
16. Cullen P, Farren B, Scott J, et al. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1233–1249.
17. Aouizerat BE, Allayee H, Bondar J, et al. Novel genes for familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 113–122.
18. Castellani L, Weinreb A, Bodnar J, et al. Mapping a gene for combined hyperlipidaemia in a mutant mouse strain. *Nat Genet* 1998; 18: 374–377.
19. Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, et al. Linkage of a candidate gene locus to familial combined hyperlipidemia: lecithin: cholesterol acyltransferase on 16q. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2730–2736.
20. Pihlajamäki J, Karjalainen L, Karhapää P, et al. G-250A substitution in promoter of hepatic lipase gene is associated with dyslipidemia and insulin resistance in healthy control subjects and in members of families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1789–1795.
21. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36: 371–376.
22. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia – third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 71–73.
23. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 274–282.
24. Lamarche B, Després JP, Moorjani S, et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1189–1195.
25. Demacker PN, Veerkamp MJ, Bredie SJ, et al. Comparison of the measurement of lipids and lipoproteins versus assay of apolipoprotein B for estimation of coronary heart disease risk: a study in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2000; 153: 483–490.
26. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JC, et al. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation* 2004; 109: 2980–2985.
27. Skoumas I, Masoura C, Pitsavos C, et al. Evidence that non-lipid cardiovascular risk factors are associated with high prevalence of coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Int J Cardiol* 2007; 121: 178–183.
28. Halenka M, Vavřková H, Hutyrá M, et al. Detection of early atherosclerosis using the ultrasound parameter of the intima-media thickness of the common carotid artery in families with familial combined hyperlipidemia. *Int Angiol* 2004; 23: 230–237.
29. Keulen ET, Kruishoop M, Schaper NC, et al. Increased intima-media thickness in familial combined hyperlipidemia associated with apolipoprotein B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 283–288.
30. Karásek D, Vavřková H, Halenka M, et al. Brachial endothelial function in subjects with familial combined hyperlipidemia and its relationships to carotid artery intima-media thickness. *Int Angiol* 2006; 25: 418–426.
31. Karásek D, Vavřková H, Halenka M, et al. Endothelial haemostatic markers in members of families with familial combined hyperlipidemia. *Thromb Res* 2009; 123: 466–475.
32. Vavřková H, Soška H, Rosolová, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2007; (Suppl. 11/49): 47–60.
33. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, et al. Optimal management of combined dyslipidemia: what have we behind statins monotherapy? *Adv Cardiol* 2008; 45: 127–153.

MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

david.karasek@fnol.cz
