Familiární kombinovaná hyperlipidemie – nejčastější familiární dyslipidemie v běžné populaci i u pacientů s časným výskytem aterotrombotických kardiovaskulárních příhod

Helena Vavrková, David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Familiární kombinovaná hyperlipidemie (FKH) je nejčastější vrozená dyslipidemie (DLP) s vysokým rizikem časně manifestace aterosklerózy. Je charakterizována současnou přítomností zvýšených triglyceridů $\geq 1,5$ mmol/l a apolipoproteinu B $\geq 1,2$ g/l (hyper-TG/hyper-ApoB fenotyp) alespoň u 2 členů jedné rodiny. Hladiny celkového a LDL-cholesterolu (LDL-C) jsou u FKH obvykle zřetelně nižší než u familiární hypercholesterolemie (FH) a DLP se většinou plně manifestuje až v dospělosti, nicméně riziko časných klinických manifestací aterosklerózy je u obou těchto familiárních DLP srovnatelné. Je to dáno pravděpodobně výskytem dalších aterogenních lipidových i nelipidových rizikových faktorů, jako jsou zmnožení remnantů lipoproteinů (LP) bohatých na triglyceridy a malých hustých LDL, snížení HDL-cholesterolu (HDL-C), přítomnost inzulinové rezistence s poruchou glukózové homeostázy, steatóza jater, hypertenze arteriální, hyperurikemie, i přítomnost zvýšených známek systémového zánětu. Název familiární obvykle naznačuje monogenní genetický znak, což u FKH prakticky téměř nikdy neplatí, neboť dle současných poznatků je DLP u FKH ve většině případů polygenní, s různou mírou účasti genů s velkým účinkem, kumulace běžných variant genů s malým účinkem na hladiny cholesterolu a triglyceridů, i faktorů zevního prostředí (dieta, fyzická aktivita, obezita, diabetes). FKH možno tedy chápat spíše jako syndrom se společnými klinickými projevy ale vícečetnými genetickými příčinami. Název „familiární kombinovaná hyperlipidemie“ je však všeobecně vžitý a není třeba ho zavrhnout, neboť přímo nabádá k vyšetření prvostupňových příbuzných postižených probandů, což může pomoci identifikovat velký počet rizikových jedinců, kteří zasluhují intenzivní léčbu.

Klíčová slova: apolipoprotein B – familiární kombinovaná hyperlipidemie – genetika – inzulinová rezistence – předčasná ateroskleróza – triglyceridy

Familial combined hyperlipidemia – the most common genetic dyslipidemia in population and in patients with premature atherothrombotic cardiovascular disease

Summary

Familial combined hyperlipidemia (FCH) is the most frequent genetic dyslipidemia (DLP) with high risk of early atherosclerosis manifestation. It is characterized by elevated both triglycerides ≥ 1.5 mmol/l and apolipoprotein B ≥ 1.2 g/l (hyper-TG/hyper-ApoB phenotype), with at least two affected family members. Despite the fact that plasmatic levels of total cholesterol and LDL-C are usually lower than in familial hypercholesterolemia and full expression of DLP in FCH occurs in adulthood, risk of premature manifestation of atherosclerosis is similar in both these familial DLP. It is probably due to the presence of other atherogenic lipid and non-lipid risk factors, such as increased levels of triglyceride rich lipoprotein remnants, presence of small dense LDL, reduction of HDL-C, presence of insulin resistance with impaired glucose homeostasis, hepatic steatosis, arterial hypertension, hyperuricemia and presence of increased markers of systemic inflammation. The term “familial” usually implicates a monogenic trait. However, FCH is almost always nonmendelian. According to recent knowledge FCH is mostly polygenic with variable presence of large effect mutations, accumulation of several small-effect polymorphisms and some environmental influences. Therefore, FCH is rather a syndrome with common clinical presentation but multigenic causes. The term „familial combined hyperlipidemia” is embedded in clinical practice and so it is not necessary to abandon it, as it nearly urges to examination of first degree relatives. This might help to identify a great number of risk subjects who deserve appropriate management.

Key words: apolipoprotein B – familial combined hyperlipidemia – genetics – insulin resistance – premature atherosclerosis – triglycerides

Úvod

Familiární kombinovaná hyperlipidemie (FKH) je nejčastější vrozenou dyslipidemií. Vyskytuje se s prevalencí 0,5–2 % u jedinců běžných populací. Je spojena s vysokým rizikem časně manifestace aterosklerózy [1–5]. U osob s infarktem myokardu (IM) ve věku do 60 let byla diagnostikována v 10–20 % [1] a ve věku ≤ 40 let až ve 40 % [3]. Ve vysokém procentu (32 %) byla FKH nalezena i v rodinách jedinců s ischemickou cévní mozkovou příhodou ve věku < 55 let [5].

Poprvé byla popsána Goldsteinem et al v roce 1973 jako jeden ze 3 nejčastěji se vyskytujících dyslipidemických (DLP) fenotypů v rodinách osob s předčasným IM (176 probandů a 2 520 jejich příbuzných) [1]. Tři z těchto fenotypů – familiární hypercholesterolemie, familiární hypertriglyceridemie a familiární kombinovaná hyperlipidemie – sejevily na základě distribuce lačných hladin plazmatického cholesterolu a triglyceridů jako dominantní exprese tří různých autozomálních genů. Zatímco genetická determinace familiární hypercholesterolemie (FH) pouze na základě biochemických znaků byla predikována se zázračnou přesností několik desetiletí před zavedením DNA technologií, včetně odhadu asi 4% výskytu FH u pacientů s časným IM, definovat genetické pozadí FKH se přes více než 40 let intenzivního výzkumu dosud nepodařilo. Situace je o to komplikovanější, že lipoproteinový obraz FKH není jednotný – v jedné rodině se mohou vyskytovat různé dyslipidemické fenotypy (čistá hypercholesterolemie s obrazem typu 2a, čistá hypertriglyceridemie s obrazem typu 4, ale i kombinovaná hyperlipidemie typu 2b) a dyslipidemický fenotyp se může měnit i u jednotlivých členů těchto rodin v průběhu života [2,6–8]. Původní definice charakterizovala FKH zvýšením plazmatické koncentrace celkového cholesterolu (TC) anebo triglyceridů (TG) nad 90. percentil pro daný věk, pohlaví a populaci alespoň u dvou prvostupňových příbuzných dané rodiny, zvýšením jak TC, tak TG v těchto rodinách, a zvýšeným rizikem časně manifestace ICHS [1,9–11].

V současnosti byla diagnostika FKH pozměněna na současnou přítomnost zvýšených TG $\geq 1,5$ mmol/l a apolipoproteinu B (apoB) $\geq 1,2$ g/l (hyper-TG/hyper-apoB fenotyp) alespoň u 2 členů jedné rodiny [10–12]. Tato diagnostická kritéria dávají předpoklad konzistentnějšího obrazu této DLP v průběhu času a mohou usnadnit genetické studie.

Patogeneze FKH

Pochopení metabolických pochodů podílejících se na fenotypickém obrazu DLP u FKH je důležitý pro výběr kandidátních genů. Patogeneze FKH je přehledně zpracována v práci Brouwerse et al [7]. Dosud identifikované metabolické defekty přispívající k fenotypickému

obrazu DLP u FKH zahrnují dysfunkční tukovou tkáň, jaterní steatózu, nadprodukcí VLDL s poruchou jejich clearance, porušené odbourávání LDL s tvorbou malých hustých LDL a změny složení HDL. Přispívajícím faktorem je též inzulinová rezistence.

Dysfunkční tuková tkáň vede ke zvýšené nabídce volných mastných kyselin, což má za následek nadměrnou produkci triglyceridů v játrech. Ta vede jednak k nadprodukcí VLDL, jednak k akumulaci TG v játrech, k čemuž přispívá i porucha β -oxidace volných mastných kyselin a de novo syntéza TG v játrech. TG nesené VLDL částicemi jsou hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou, jejíž snížená aktivita bývá popisována až u třetiny pacientů s FKH. ApoCII a apoE slouží jako kofaktory LPL, zatímco apoCIII působí jako inhibitor. U pacientů s FKH byla popsána porušená clearance chylomikronových remnantů a VLDL částic, která dále přispívá ke vzniku hypertriglyceridemie. Přítomná hypertriglyceridemie spolu se zvýšenou aktivitou cholesterol ester transfer proteinu (CETP) vede ke zvýšené tvorbě malých hustých LDL, které jsou charakteristickým a konzistentním rysem FKH. CETP se účastní na výměně triglyceridů za cholesterol estery mezi VLDL a LDL. To vede ke vzniku LDL ochuzených o cholesterol a zbylé TG v LDL jsou pak štěpeny jaterní lipázou, přítomnou v jaterních sinusoidách. Takto vzniklé LDL částice jsou malé, mají větší hustotu, jsou špatně rozpoznávány LDL receptory, dlouho setrvávají v cévní stěně, jsou náchylnější k oxidativní modifikaci, indukují zánět a jsou dychtivě vychytávány scavenger receptory makrofágů v arteriální stěně za vzniku pěnových buněk. Obdobným mechanismem jsou i HDL částice ochuzovány o cholesterol výměnou triglyceridů za cholesterol estery, což vede ke snížené koncentraci HLD-C. K lipidovému fenotypickému obrazu FKH mohou přispívat i genetické defekty LDL receptoru (LDLR), které jsou podle definice kompatibilní s diagnózou familiární hypercholesterolemie. Překryv těchto dvou diagnóz stanovených na základě lipidových kritérií FKH byl popsán až ve 20 % [13]. I plazmatické hladiny PCSK9 jsou dědičné a mohou mít vztah k FKH fenotypu [14].

Genetický podklad FKH

Vazebné a asociční studie i genome wide association studies (GWAS) identifikovaly řadu genů, které by mohly vysvětlit některé části dyslipidemického fenotypu FKH [7,9,15,16]. Jejich podrobný přehled je podán v práci Brouwerse, v níž jsou popsány téměř 4 desítky genů asociovaných s diagnózou FKH nebo jejími diagnostickými znaky [7], včetně lokusu na chromozomu 1q21–23, kde sídlí gen kódující upstream stimulating factor 1 (USF1), popsaný u FKH Pajukantou et al [17]. Tento transkripční faktor reguluje transkripci více než 40 genů, které mají vztah ke kardiometabolickým onemocněním. Mutace v tomto

genů by mohly sice vysvětlit různorodost lipidového fenotypu FKH, vysvětlit mohou však pouze malé procento postižených rodin [7]. S vazbou na FKH a její jednotlivé fenotypické projevy byl dále nalezen např. genový cluster apoA1/apoC3/apoA4, dále geny apoA5, lecitin cholesterol acyl transferázy (LCAT), hepatální lipázy (LIPC), lipoproteinové lipázy (LPL), retinoid X receptoru γ (RXRG), cellular retinoic acid-binding proteinu 2 (CRABP2), fatty acid desaturase 3 (FADS3) a řada dalších [7].

Nejpravděpodobnější je, že DLP fenotyp u FKH je heterogenní onemocnění, každá rodina je složena z různých podskupin genetických rizikových faktorů, které se částečně překrývají s těmi, které jsou vyjádřeny v dalších rodinách. Ve většině případů je polygenní, s různou mírou účasti genů s velkým účinkem, kumulace běžných variant genů s malým účinkem na hladiny cholesterolu a triglyceridů, i faktorů zevního prostředí (dieta, alkohol, fyzická aktivita, obezita, diabetes).

Podle Brahma a Hegele [15] mohou vést k fenotypickému vyjádření DLP různé scénáře:

- jedna mutace s velkým účinkem nebo 2 mutace pro recesivní rys jsou schopny vysvětlit celý lipoproteinový obraz (nejčastěji FH), to se u rodin s fenotypickým obrazem FKH vyskytuje velmi vzácně; v malém procentu se však mohou vyskytovat mutace v LDLR v heterozygotním stavu nebo mutace v genu pro lipoproteinovou lipázu (LPL)
- heterozygotní stav pro jednu mutaci s velkým účinkem v kombinaci s několika polymorfizmy s malým účinkem a s přispíváním faktorů zevního prostředí (špatná dieta, obezita, diabetes)
- vysoká zátěž vícečetnými polymorfizmy s malým účinkem, které zvyšují LDL-C nebo triglyceridy, s přispíváním faktorů zevního prostředí
- průměrná genetická predispozice s vysokou zátěží faktory zevního prostředí

Důsledkem shlukování těchto různých genetických faktorů v rodinách je též familiární výskyt FKH. Tyto mnohočetné genetické faktory však segregují nezávisle na různých chromozomech, což vysvětluje různý fenotypický obraz DLP v jednotlivých rodinách s FKH i u jednotlivých jejích členů. Schematicky to znázorňuje graf.

Klinický obraz FKH

I když hladiny TC a LDL-C jsou u FKH obvykle zřetelně nižší než u FH a DLP se většinou plně manifestuje až v dospělosti, zatímco zvýšení TC a LDL-C je u FH přítomno již od narození, riziko předčasných klinických manifestací aterosklerózy je obdobné u obou těchto familiárních dyslipidemií [4,5,18]. Šlachové xantomy nejsou přítomny, dle našich zkušeností se občas mohou vyskytovat ojedinělé malé fibroxantomy na horních či dolních končetinách. Xantelazmata a arcus lipoides corneae se vyskytují vzácně. U klinicky asymptomatických jedinců FKH rodin byla prokázána progresse aterosklerózy pomocí měření tloušťky intimy-medie společné karotidy (IMT) a ve srovnání s kontrolním souborem zdravých osob toto navý-

šení odpovídalo akceleraci klinicky němé aterosklerózy o 8–14 let [19–21]. U hyperlipidemických asymptomatických členů FKH rodin byla popsána též endoteliální dysfunkce, pro což svědčí nižší flow-mediated dilatation brachiální tepny (FMD) a zvýšení některých humorálních ukazatelů endoteliální dysfunkce (vWF, PAI1, sICAM1) [22,23]. Zajímavé je, že snížená FMD byla nalezena i u normolipidemických členů těchto rodin a nezávislými rizikovými faktory byly kromě věku a pohlaví markery inzulínové rezistence (C-peptid a hraniční glykemie), nikoliv markery lipidové. To by znamenalo, že inzulínová rezistence předchází plnému vyjádření DLP nebo že sklon k inzulínové rezistenci se dědí nezávisle na hodnotách lipidů.

Inzulínová rezistence je u FKH na rozdíl od HF velmi častá, včetně abdominální obezity, poruchy glukózové hemostázy, nealkoholické jaterní steatózy, metabolického syndromu a hypertenze arteriální [18,20,26,27]. Častá je též hyperurikemie [6,18]. V rodinách s FKH se také často vyskytuje diabetes mellitus 2. typu.

Léčba FKH

Doporučení pro léčbu FKH vycházejí ze zhodnocení lipidového a klinického obrazu a řídí se doporučeními

Graf. Podíl genetické determinace a faktorů zevního prostředí na fenotypickém obraze dyslipidemie u FKH. Upraveno podle [15]

kategorie 1: jedna mutace s velkým účinkem nebo dvě mutace pro recesivní rys jsou schopny vysvětlit celý lipoproteinový obraz (nejčastěji u familiární hypercholesterolemie); to se u rodin s fenotypickým obrazem FKH vyskytuje velmi vzácně, v malém procentu se však mohou vyskytovat mutace v LDL receptoru v heterozygotním stavu nebo mutace v genu pro lipoproteinovou lipázu

kategorie 2: heterozygotní stav pro jednu mutaci s velkým účinkem v kombinaci s několika polymorfizmy s malým účinkem a s přispíváním faktorů zevního prostředí (špatná dieta, obezita, diabetes)

kategorie 3: vysoká zátěž vícečetnými polymorfizmy s malým účinkem, které zvyšují LDL-C nebo triglyceridy, s přispíváním faktorů zevního prostředí

kategorie 4: průměrná genetická predispozice s vysokou zátěží faktory zevního prostředí

pro léčbu dyslipidemií [28]. Pacienti s velkým podílem faktorů zevního prostředí obvykle velmi dobře reagují na režimová opatření (dieta, snížení nadváhy či obezity, pravidelná fyzická aktivita), většina z nich však vyžaduje farmakoterapii. Při hodnocení rizika podle SCORE u osob dosud bez přítomnosti KV onemocnění musíme brát v potaz faktory navyšující riziko, především pozitivní rodinnou anamnézu předčasné aterosklerózy (zvyšuje riziko zhruba 2krát), přítomnost abdominální obezity a metabolického syndromu, zvýšené hladiny apoB a TG, snížené hladiny HDL-C, poruchu glukózové tolerance (především u žen), případně zvýšený hs CRP. U těchto osob je též vhodné pátrat po přítomnosti subklinické aterosklerózy: pláty na USG karotid, ankle/brachial (A/B) index < 0,9, případně pozitivní CT kalciové skóre.

V současnosti nejsou k dispozici data z velkých, randomizovaných a placebem kontrolovaných studií, které by testovaly účinnost a bezpečnost různých léků přímo na jedincích s FKH. Doporučení tedy vycházejí z analýz nemocných se smíšenou dyslipidemií, metabolickým syndromem či diabetem, kteří se takových studií účastnili.

Podle 2016 ESC/EAS jsou léky první linie statiny, pro které existuje nejvíce dat pro snížení kardiovaskulárního rizika [28]. U hypertriglyceridemických jedinců volíme atorvastatin nebo rosuvastatin, které mají největší hypotriglyceridemický potenciál [28]. U pacientů ve vysokém riziku a TG $\geq 2,3$ mmol/l, zejména se snížením HDL-C, můžeme přidat ke statinu fibráty, pro což hovoří metaanalýza fibrátových studií u pacientů s aterosenní dyslipidemií [29]. Pokud je v popředí zvýšení LDL-C, můžeme volit kombinaci statinu s ezetimibem. Ezetimib snižuje nejen TC a LDL-C, ale ovlivňuje i celou řadu dalších metabolických změn, často přítomných u FKH: snižuje postprandiální lipemii [30], množství malých hustých LDL [31], viscerální obezitu (hodnocenou dle CT břicha) [32], jaterní steatózu a s ní svázanou inzulinovou rezistenci [33,34] i ukazatele zánětu hsCRP [35]. U diabetiků snižuje kombinace statin + ezetimib LDL-C, non-HDL-C a apoB více než u nediabetiků [36]. Ve studii IMPROVE IT byl ezetimib přidán ke statinu účinnější na snížení KV příhod u diabetiků než u nediabetiků [37]. U všech pacientů bychom se však měli snažit dosáhnout cílových hodnot především nejvýše tolerovanou dávkou statinu. U jedinců ve velmi vysokém riziku při nedosažení cílových hodnot připadá v úvahu i použití PCSK9 inhibitorů [28]. Důležité je dosáhnout při léčbě nejen cílových hodnot LDL-C, ale i non-HDL-C, a v případě FKH i apoB, je-li k dispozici [28].

Závěr

FKH patří mezi nejčastější familiární dyslipidemie. Název familiární obvykle naznačuje monogenní genetický znak, což u FKH prakticky téměř nikdy neplatí, neboť je ve většině případů polygenní. Název familiární kombinovaná hyperlipidemie je však všeobecně vžitý a není třeba ho zavrhat. Název implikuje určitý typ dyslipidemie s vysokým rizikem předčasné ateroskle-

rózy (podobně jako u FH), který se vyskytuje v mnoha rodinách a přímo nabádá k vyšetření prvostupňových příbuzných postižených probandů. Tento přístup nám pomůže identifikovat velký počet rizikových jedinců, kteří zasluhují intenzivní léčbu.

Podpořeno MZČR RVO (FNOL, 00098892)–87–62.

Literatura

- 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 new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52(7): 1544–1568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI107332>>.
- Hazzard WR, Goldstein JL, Schrott MG et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. 3. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52(7): 1569–1577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI107333>>.
- Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J* 2009; 30(9): 1073–1079. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp051>>.
- Vaverková H, Weinbergová O, Horčíčka V et al. Rodinná kombinovaná hyperlipidemie. II. Riziko ischemické choroby srdeční. *Vnitř Lék* 1986; 32(9): 887–893.
- Vaverková H, Ficker L, Vlachová I et al. Familiární dyslipidemie v rodinách po předčasné ischemické cévní mozkové příhodě. *Čs Neurol Neurochir* 1992; 55/88(4): 129–134.
- Vaverková H, Weinbergová O, Horčíčka V et al. Rodinná kombinovaná hyperlipidemie. I. Rozmanitost lipoproteinového obrazu. *Vnitř Lék* 1986; 32(9): 878–886.
- Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD et al. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(6): 352–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.15>>.
- van Greevenbroek MM, Stalenhoef AF, de Graaf J et al. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(3): 176–182. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.000000000000068>>.
- Gaddi A, Galetti C, Paucillo 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(6): 304–311.
- 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-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 274–282.
- 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(24): 2980–2985. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000130646.93255.86>>.
- Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11(4): 259–273. Erratum in *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11(6): 412.
- Civeira F, Jarauta E, Cenarro A et al. Frequency of low-density lipoprotein receptor gene mutations in patients with a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia in a clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1546–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.050>>.
- Abifadel M, Bernier L, Dubuc G et al. A PCSK9 variant and familial combined hyperlipidaemia. *J Med Genet* 2008; 45(12): 780–786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2008.059980>>.
- Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(2): 131–140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000270>>.

16. Sharma K, Baliga RR. Genetics of Dyslipidemia and Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(5): 46. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-017-0855-9>>.
17. Pajucanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36(4): 371–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng1320>>.
18. Vaverková H, Novotný D, Karásek D et al. Familiární kombinovaná hyperlipidemie: asociace s dalšími rizikovými faktory aterosklerózy. Šobrova přednáška : IX. kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn, 1.-3.12.2005. *DMEV* 2005; 8(Suppl 3): 5–11.
19. Halenka M, Vaverková H, Hutýra 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. *Intern Angiol* 2004; 23(3): 230–237.
20. Keulen ET, Kruijschoop M, Schaper NC et al. Increased intima-media thickness in familial combined hyperlipidemia associated with apolipoprotein B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 283–288.
21. Ylitalo K, Syväne M, Salonen R et al. Carotid artery intima-media thickness in Finnish families with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 171–178.
22. Karásek D, Vaverková 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(4): 418–426.
23. Karásek D, Vaverková H, Halenka M et al. Soluble cell adhesion molecules s-VCAM-1 in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149(1): 101–108.
24. Keulen ET, Kruijschoop M, Schaper NC et al. Increased intima-media thickness in familial combined hyperlipidemia associated with apolipoprotein B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 283–288.
25. Ylitalo K, Syväne M, Salonen R et al. Carotid artery intima-media thickness in Finnish families with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 171–178.
26. Jackuliaková D, Vaverková H, Karásek D. Relationship between familial combined hyperlipidemia and insulin resistance. *Vnitř Lék* 2008; 54(11): 1045–1053.
27. Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO et al. Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6): 877–886.
28. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [Authors/Task Force Members; Additional Contributor]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
29. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination of lipid therapy in type 2 diabetes. *NEJM* 2010; 363(7): 692–694.
30. Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J et al. The effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol* 2012; 60(5): 395–400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.07.010>>.
31. Winkler K, Jacob S, Müller-Schewe T et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012; 220(1): 189–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.043>>.
32. Takase H, Dohi Y, Okado T et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(12): 1287–1294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/eci.12000>>.
33. Ushio M, Nishio Y, Sekine O et al. Ezetimibe prevents hepatic steatosis induced by a high-fat but not a high-fructose diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(2): E293–E304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00442.2012>>.
34. Simon TG, Corey KE, Chung RT et al. Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Potential Role of Ezetimibe. *Dig Dis Sci* 2016; 61(12): 3425–3435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4330-z>>.
35. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and LDL-cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe addend to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 369–374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.090>>.
36. Vaverková H, Farnier M, Aversa M et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. *Cardiovasc Ther* 2012; 30(2): 61–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00181.x>>.
37. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.

prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc.
✉ helena.vaverkova@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
www.fnol.cz

Doručeno do redakce 9. 11. 2017

Přijato po recenzi 5. 1. 2018