

## Stanovisko k problematike familiárnych hyperlipoproteinémií a riziku kardiovaskulárnych ochorení v Slovenskej republike

<sup>1</sup>KATARÍNA RAŠLOVÁ, <sup>2</sup>LUBOMÍRA FÁBRYOVÁ  
Bratislava, Slovenská republika

RAŠLOVÁ K, FÁBRYOVÁ L. **Stanovisko k problematike familiárnych hyperlipoproteinémií a riziku kardiovaskulárnych ochorení v Slovenskej republike.** Cardiol 2008;17(1):9–14

Familiárne hyperlipoproteinémie majú vždy genetickú predispozíciu. Pri familiárnej hypercholesterolémii sú známe mutácie génov, ktoré ich spôsobujú. Väčšina familiárnych hypercholesterolémií má multifaktoriálnu etiológiu s polygénovým typom dedičnosti. Využitím metódy genealógie, podrobného klinického vyšetrenia, klasifikácie dyslipoproteinémie a niektorých špecifickejších laboratórnych testov sa veľmi často podarí klasifikovať familiárnu hypercholesterolémiu na základe etiopatogenézy. Začiatkom 90. rokov vznikol medzinárodný projekt MED-PED FH (*Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees – Urob Včasnú Diagnostiku – Urob Prevenciu Včasného Úmrtia v Rodinách*), ktorého cieľom je identifikovať postihnutých členov rodiny s familiárnou hypercholesterolémiou a poskytnúť im efektívnu primárnu a sekundárnu prevenciu ischemickej choroby srdca. Slovensko je zapojené do tejto aktivity a má zavedený trojstupňový systém zdravotníckej starostlivosti o pacientov a rodiny s familiárnou hypercholesterolémiou. Cieľom je prostredníctvom skriningu praktickými lekármi, sieťou špecializovaných lipidových ambulancií a cez Národné referenčné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie vyhľadávať, edukovať a dispenzarizovať pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou a FDB, identifikovať postihnutých členov rodiny s vytvorením registra a DNA banky.

**Kľúčové slová:** familiárna hypercholesterolémia – familiárny defektný apo-B-100 – familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia – projekt MED-PED – primárna prevencia

RASLOVA K, FABRYOVA L. **Viewpoint on the topic of familial hyperlipoproteinemias and the risk of cardiovascular diseases in the Slovak Republic.** Cardiol 2008;17(1):9–14

Familial hyperlipoproteinemias are metabolic diseases which are characterised by genetic predisposition: therefore most of them have multifactorial etiology and polygenic inheritance. However, familial hypercholesterolemia is a disorder with an autosomal dominant mode of inheritance. Most of the familial hyperlipidemias can be classified according to their etiopathogenesis when combinations of clinical examination, genealogy and specific laboratory methods are used. The international project, MED-PED FH (*Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees*), started in the early 90s with the objective to identify all affected members of families with familial hyperlipidemias and thus enable effective therapy and prevention of coronary heart disease. In Slovakia, a three-level health care system has been established with respect to the MED PED Familial hyperlipoproteinemias project. It includes screening which is carried out by general practitioners, a network of specialised out-patient lipid clinics and National reference centre for familial hyperlipidemias. This cooperation is designed to achieve not only efficient diagnosis, education and dispensarisation of patients with familial hypercholesterolemia and familial defective apo-B-100, but also to make a register and DNA bank.

**Key words:** Familial hypercholesterolemia – Familial defective apo-B-100 – Familial combined hyperlipoproteinemia – MED-PED project – Primary prevention

Intenzívny záujem o poznanie štruktúry a funkcie lipoproteínov súvisí s výsledkami prác, ktoré dokázali ich vzťah k riziku ischemickej choroby srdca a aterosklerózy. V ostatnom desaťročí dvadsiateho storočia sa začala éra

klinických štúdií, ktoré priniesli vedecké dôkazy o tom, že liečba, ktorá znižuje hladinu aterogénnych lipoproteínov nielen významne znižuje riziko infarktu myokardu, ale dokáže vyvolať aj regresiu aterosklerózy.

Poruchy metabolizmu lipoproteínov – dyslipoproteinémie (DLP) – predstavujú závažný medicínsky a socioekonomický problém vo vyspelých krajinách po celom svete. Manažment rôznych foriem DLP sa často dotýka viacerých medicínskych odborov a nadobúda interdisciplinárny charakter. Liečba DLP je dlhodobá až celoživotná a nákladná. Ak je nesprávne indikovaná, môže zapríčiniť nielen zhoršenie klinického priebehu daných ochorení, ale súčasne sa môže odraziť v negatívnych farmakoeko-

Z Národného referenčného centra pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave a 1 Ambulancie pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, FNŠP Milosrdní bratia, v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 30. novembra 2007; prijaté dňa 11. januára 2008

**Adresa pre korešpondenciu:** doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc., Národné referenčné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, Bratislava, Slovenská republika, e-mail: katarina.raslova@nexta.sk

nomických ukazovateľoch. Diagnostika a liečba DLP je špecifická a príslušné algoritmy sa odlišujú od manažmentu iných interných ochorení.

Familiárne hyperlipoproteinémie (FHLP) majú vždy genetickú predispozíciu. U niektorých je známa mutácia génu, ktorá ich vyvoláva (napríklad familiárna hypercholesterolémia, primárna chylomikronémia). Väčšina FHLP má multifaktoriálnu etiológiu s polygénovým typom dedičnosti. Využitím metódy genealógie, podrobného klinického vyšetrenia, klasifikácie DLP a niektorých špecifických laboratórnych testov sa často podarí klasifikovať FHLP na základe etiopatogenézy.

## Primárne hypercholesterolémie

Približne 50 % interindividuálnej variability v hladine LDL je podmienená geneticky (1). To vysvetľuje častý výskyt primárnych hypercholesterolémií vo všeobecnej populácii, u ktorých ide zväčša o polygénovo podmienené ochorenia s multifaktoriálnou etiológiou, kde majú exogénne faktory (najmä diéta, hmotnosť a fyzická aktivita) významnú úlohu pri manifestácii ochorenia. V slovenskej populácii štyridsaťročných sa zistili hladiny LDL cholesterolu nad 3 mmol/l u 40 % vyšetrených osôb, z toho predstavovala závažná hypercholesterolémia 7 % (2). Menšia časť primárnych hypercholesterolémií je monogénovo dedičná.

## Monogénovo dedičné hypercholesterolémie

V roku 1938 opísal Carl Müller ochorenie s familiárnym výskytom, šlachovou xantomatózou, vysokou hladinou cholesterolu a výskytom infarktu myokardu v mladom veku. Toto ochorenie nazval familiárna hypercholesterolemická xantomatóza, pričom pre jednoduchosť sa neskôr začal používať názov familiárna hypercholesterolémia (FH) (3, 4).

V osemdesiatych rokoch minulého storočia sa začali v medicíne intenzívne využívať možnosti molekulovej diagnostiky, predovšetkým pri ochoreniach, ktoré majú monogénový typ dedičnosti. V **tabulke 1** je uvedený prehľad monogénových hypercholesterolémií, pričom prvé štyri z nich majú rovnaký fenotypový prejav (klinický a lipidový profil) a keďže ako prvá bola opísaná FH, považujú sa ostatné tri za jej *fenokópie* (5).

## „Klasická“ familiárna hypercholesterolémia

Práce, ktoré boli publikované v období, v ktorom nebola možnosť efektívnej hypolipemickej liečby ukázali, že bez farmakoterapie je priemerný vek nástupu ischemickej choroby srdca (ICHS) u mužov s FH vo štvrtej dekáde života, kým u žien sa ICHS vyskytuje asi o 10 – 15 rokov neskôr. U muža s FH je pravdepodobnosť prekonania infarktu myokardu vo veku do 30 rokov asi 5 %, do 50 rokov

**Tabuľka 1** Autozómovo monogénovo podmienené hypercholesterolémie  
**Table 1** Autosomal monogenic hypercholesterolemias

| Ochorenie<br>(Disease)                                                                             | Génový defekt<br>(Genetic defect) | Výskyt<br>(Prevalence)                                   | LDL cholesterol  | Metabolický defekt<br>(Metabolic defect)                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Autozómovo dominantné</b><br>(Autosomal dominant)                                               |                                   |                                                          |                  |                                                                       |
| Familiárna hypercholesterolémia<br>(Familial hypercholesterolemia)                                 | LDLR                              | 1 : 500 heterozygot<br>1 : 10 <sup>6</sup> homozygot     | +++<br>++++++    | ↓ LDL clearance<br>↑ LDL tvorba (LDL production)                      |
| Familiárny defektný apo B-100 – FDB<br>(Familial defective apoB-100)                               | apo B-100                         | 1 : 1 000 heterozygot<br>1 : 4X10 <sup>6</sup> homozygot | ++ (+)<br>+++++  | ↓ LDL clearance                                                       |
| FH3                                                                                                | PCSK9                             | < 1 : 2 500 heterozygot                                  | +++              | ↓ LDL clearance                                                       |
| <b>Autozómovo recesívne</b> (Autosomal recessive)                                                  |                                   |                                                          |                  |                                                                       |
| Autozómovo recesívna hypercholesterolémia- ARH<br>(Autosomal recessive hypercholesterolemia – ARH) | ARH                               | < 1 : 5X10 <sup>6</sup>                                  | +++++            | ↓ LDL clearance                                                       |
| Sitosterolémia<br>(Sitosterolemia)                                                                 | ABCG5/<br>ABCG8                   | < 1 : 5X10 <sup>6</sup>                                  | - až (to) ++++++ | ↓ exkrécie cholesterolu<br>(Cholesterol excretion)<br>↓ LDL clearance |

LDLR – LDL receptor, heterozygot (heterozygote), homozygot (homozygote)

50 % a vo veku do 60 rokov 85 %. U žien s FH je kardiovaskulárne riziko 1 % do 30 rokov, 15 % do 50 a 50 % do 60 rokov. Preto neprekvapuje, že frekvencia FH je 20 – 30-krát vyššia u pacientov s včasnou ICHS. Neliečení pacienti s týmto ochorením majú vo veku 20 – 39 rokov 100-krát vyššiu úmrtnosť na ICHS ako všeobecná populácia (6).

FH je autozómovo dominantne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou v géne pre LDL receptor, ktorá spôsobuje syntézu receptora, ktorý má defekt vo svojej funkcii, alebo úplne chýba. Pacienti, ktorí majú tento genetický defekt, sú heterozygotmi FH, majú funkčný len jeden gén a syntetizujú len polovičný počet receptorov. Polovičný počet receptorov nestačí dostatočne efektívne metabolizovať plazmatické LDL, čo vedie až k dvojnásobne zvýšenej hladine celkového a LDL cholesterolu a ateroskleróze. Pacienti, ktorí zdedili mutovaný gén LDL receptora od oboch rodičov, nesyntetizujú žiaden LDL receptor, sú homozygoti FH a ich plazmatické LDL sa metabolizujú prevažne nereceptorovou cestou a scavengerovým mechanizmom pomocou makrofágov. Majú od narodenia niekoľkonásobne vyššiu hladinu LDL a infarkt myokardu prekonávajú často už v detskom veku.

Dodnes bolo publikovaných vyše 800 rôznych mutácií v géne pre LDL receptor. V krajinách, kde pôsobí tzv. *efekt zakladateľa (founder effect)*, sa vyskytujú niektoré mutácie častejšie a umožňujú skrining pomocou génovej diagnostiky (6).

Heterozygotná FH je častým monogénovým ochorením. Vo väčšine krajín je jeho výskyt 1 : 500, takže viac ako 10 miliónov ľudí na svete má túto vážnu metabolickú poruchu a asi 10 tisíc v Slovenskej republike. Riziko postihnutia pre prvostupňových príbuzných probanda s FH je 50 %, pre druhostupňových a treťostupňových príbuzných 25 % a 12,5 %.

Diagnostika FH u dospelých je založená na klinickom a laboratórnom vyšetrení probanda a príbuzných, na genealogickom vyšetrení a na metódach DNA diagnostiky.

Klinickým patognomickým znakom FH sú šlachové xantómy (lokalizované infiltráty lipidy obsahujúcich penových buniek, histologicky pripomínajúce aterómy). Ich prítomnosť indikuje diagnózu FH, pokiaľ ich však nenájde, neznamená to, že FH nie je prítomná (6, 7). Rodinná anamnéza a vyšetrenie v rodine sú kľúčové na vyhľadávanie a včasnú liečbu ďalších vysokorizikových osôb.

### Familiárny defektný apoB-100

Familiárny defektný apoB-100 (FDB) je autozómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré je spôsobené

missence mutáciou v géne apoB-100 v oblasti, ktorá obsahuje väzbovú oblasť pre LDLR. R3500Q je najčastejšou a najlepšie preštudovanou mutáciou v géne apoB-100 u kaukazskej populácie. V porovnaní s väzbovou schopnosťou apoB-100 u zdravých osôb je väzbová afinita R3500Q len 3 – 5 % u homozygotov a asi 32 % u heterozygotov FDB. Výsledkom je znížený klírens LDL častíc a hypercholesterolémia, ktorá bola opísaná v niektorých prácach ako menej závažná než hypercholesterolémia pri „klasicknej“ FH, ale v iných prácach sa rozdiely medzi závažnosťou hypercholesterolémie nepotvrdili (8, 9). Homozygoti s FDB však majú nižšie koncentrácie celkového a LDL cholesterolu a menej závažné prejavy aterosklerózy ako homozygoti s mutáciou v géne pre LDLR (8).

Diagnostika a klinické vyšetrenie sa neodlišujú od FH (šlachové xantómy, arcus corneae, xantelazmy, význam rodinnej anamnézy, riziko ICHS). Definitívna diagnóza FDB je postavená na detekcii FDB mutácie apoB metódou PCR (polymerase chain reaction), v centrách zameraných na DNA diagnostiku je dostupnou metódou (6, 8, 10).

Terapia pacientov s FH a FDB je veľmi náročná. Diétna opatrenia vedú len k minimálnemu (5 – 10 %) poklesu hladiny celkového cholesterolu, čo je pri priemerných hodnotách okolo 10 mmol/l absolútne nedostačujúce. Z predpokladaných 10 000 postihnutých FH na Slovensku 50 % tvoria tí, ktorí potrebujú farmakologickú liečbu statínami, zvyšných 50 % tvoria deti a ženy vo fertilnom veku, u ktorých sa liečba indikuje individuálne. Zdôvodnenie pre aktívnu farmakologickú liečbu s dosiahnutím adekvátnej kontroly hladín cholesterolu nachádzame vo výsledkoch mnohých intervenčných štúdií, ktoré poukazujú na regresiu aterosklerózy, zmenšenie xantómov a pokles kardiovaskulárnej i celkovej mortality. Farmakoterapia je celoživotná, často kombinovaná [statíny v kombinácii so selektívnymi blokátormi vstrebávania cholesterolu (ezetimibe) alebo sekvestrantami žlčových kyselín]. U pacientov s heterozygotnou formou nereagujúcou na farmakoterapiu, ako aj u vzácnych homozygotných foriem FH a FDB využívame extrémne nefarmakologické postupy (extrakorporálna aferéza LDL, plazmaferéza, HELP systém, distálny ileálny by-pass, portokaválna spojka).

V súčasnosti sa dá FH (a jej fenokópia) efektívne liečiť, preto vyzvala Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) expertov, aby vypracovali komplexný systém liečby a prevencie tohto relatívne častého, geneticky podmieneného ochorenia. Začiatkom 90. rokov vznikol medzinárodný projekt MED PED FH (*Make Early Diagnosis – Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees – Urob Včasnú*

*Diagnostiku – Urob Prevenciu Včasného Úmrtia v Rodinách*), ktorého cieľom je identifikovať postihnutých členov rodiny a poskytnúť im efektívnu primárnu a sekundárnu prevenciu ischemickej choroby srdca. Slovensko je zapojené do tejto aktivity a používa uvedený systém zdravotníckej starostlivosti o pacientov a rodiny s FH. Cieľom je prostredníctvom siete vytvorených špecializovaných centier vyhľadávať, edukovať a dispenzarizovať pacientov s FH a FDB, identifikovať postihnutých členov rodiny s vytvorením registra a DNA banky (10, 11).

### **Familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia**

*Familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKH)* je častá geneticky heterogénna skupina primárnych – familiárnych DLP, ktorá sa spája s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a výskytom diabetes mellitus 2. typu.

FKH bola opísaná v roku 1973 na základe analýzy výskytu DLP v rodinách probandov s ICHS a kombinovanou hyperlipoproteinémiou a čoskoro sa potvrdila v mnohých ďalších štúdiách na celom svete (12).

Kritériá pre diagnózu FKH sa zakladajú na prítomnosti rôznych lipidových fenotypov: kombinovanej DLP, hypercholesterolémie a hypertriacylglycerolémie u probanda a/alebo jeho prvostupňových príbuzných. U tej istej osoby sa môžu lipidové fenotypy meniť v rôznom časovom období.

Vo všeobecnej populácii sa odhaduje výskyt FKH na 1 – 2 % (13). V slovenskej populácii pacientov s DLP sa zistil výskyt FKH v 24 % (14). Vo Švédsku sa zistila FKH u 18 % rodín detí, keď sa použila koncentrácia apo B ako marker tejto DLP (15).

Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení sú pre FKH typické normálne alebo zvýšené koncentrácie celkového cholesterolu a cholesterolu v LDL časticiach (6,5 – 9,0 mmol/l), zvýšené koncentrácie triacylglycerolov (TAG) (2,8 – 6,0 mmol/l) a nízke koncentrácie HDL cholesterol. Tieto metabolické abnormality sú spojené s produkciou malých denzných LDL a HDL častíc, ktoré sú zmenené nielen kvantitatívne, ale najmä kvalitatívne (aterogénny typ DLP).

V rodinách so včasným výskytom ICHS sa FKH vyskytuje u tretiny až polovice probandov, v rodinách s prekonaným infarktom myokardu (IM) do 60 rokov až u 30 % osôb (16). Zvýšené riziko ICHS pretrváva aj pri izolovanej hypertriacylglycerolémii. Súčasťou klinického obrazu je prítomnosť obezity s prejavmi hyperinzulinémie, porucha glukózovej tolerancie, ktoré prispievajú k ďalšiemu zvyšovaniu triacylglycerolov. Pri nedostatočnom efekte režimových opatrení (diéta, redukcia hmot-

nosti, zvýšená pohybová aktivita, reštrikcia alkoholu) pristupujeme k individuálnej farmakologickej liečbe (vzhľadom na prítomnosť rôznych fenotypov podľa konkrétnej metabolickej odchýlky), často je nevyhnutná kombinovaná hypolipidemická liečba (statín a fibrát).

### **Zabezpečenie špecializovanej liečebno-preventívnej starostlivosti v rámci diagnostiky a liečby pacientov s familiárnymi hyperlipoproteinémiami (FHLP)**

Slovenská asociácia aterosklerózy (SAA) predložila Ministerstvu zdravotníctva SR návrh starostlivosti o pacientov s FHLP, ktorý vychádzal z medzinárodného projektu MED PED FH, na ktorom SAA participuje. Výsledkom spoločných stretnutí bol v rámci primárnej prevencie kardiovaskulárnych ochorení v SR prijatý Ministerstvom zdravotníctva SR trojstupňový systém na úrovni primárnej a špecializovanej zdravotnej starostlivosti. Podrobne uvedený je vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva SR (11).

Na úrovni *primárnej zdravotnej starostlivosti majú praktickí lekári povinnosť* robiť preventívnu prehliadku zameranú na výskyt DLP u svojich pacientov vo veku 40 rokov. V rokoch 2003 a 2006 sa uskutočnil spoločný koordinovaný projekt s praktickými lekármi v ôsmich mestách, kde pracujú špecializované ambulancie pre familiárne hyperlipoproteinémie. Výsledky boli prezentované a publikované v odborných časopisoch a na podujatiach, ako aj orgánom zodpovedným za zdravotnú politiku a v médiách.

Zriadili sa *Špecializované ambulancie pre familiárne hyperlipoproteinémie*, ktoré vykonávajú komplexnú zdravotnú starostlivosť. Ide o 11 pracovísk, ktoré sa nachádzajú v Bratislave, Nitre, Zvolene, Žiline, Banskej Bystrici, Poprade, Košiciach, Prešove a Humennom.

Náplň práce Špecializovanej ambulancie pre familiárne hyperlipoproteinémie:

#### **Vo vzťahu k pacientovi**

1. Do MED PED centra odosielajú pacientov s podozrením na familiárnu formu hypercholesterolémie (odosielajú tak praktickí, ako aj odborní lekári)
2. Kompletné interné vyšetrenie pacienta (probanda)
3. Kompletné biochemické vyšetrenie, vrátane diferenciálnej diagnostiky sekundárnych foriem DLP, štítnej žľazy, biomarkerov špecifických pre určenie celkového rizika (hs-CRP, homocystein atď.)
4. EKG

5. Podľa potreby tiež Holterovské monitorovanie krvného tlaku, Holter EKG, záťažová ergometria, ultrazvukové vyšetrenie karotíd a periférneho arteriálneho systému, ultrazvukové vyšetrenie (USG) abdomenu
6. Odber vzoriek na vyšetrenie apoB-100, polymorfizmu apo E
7. Vyplnenie osobného dotazníka so zaradením do databázy
8. Vyplnenie rodinného dotazníka (genealogické vyšetrenie) s objednaním rodinných príslušníkov na komplexné vyšetrenie, vrátane vyšetrenia DNA
9. Vysvetlenie významu projektu MED PED
10. Dispensarizácia
11. Edukácia vzhľadom na diétne a režimové opatrenia
12. Liečba
13. Kontrola liečby a monitorovanie možných nežiaducich účinkov liečby
14. Návrh konziliárnych vyšetrení

#### **Vo vzťahu ku Národnému referenčnému centru pre familiárne hyperlipoproteinémie**

1. Zabezpečenie odoslania biologického materiálu na DNA analýzu
2. Zaradenie a zadanie údajov o pacientovi a jeho rodine do registra

#### **Vo vzťahu k praktickým a odborným lekárom**

1. Poskytovanie odborných konziliárnych služieb
2. Vzdelávanie odbornej verejnosti vo vyhľadávaní a manažmente vysokorizikových pacientov s FH  
Koordinujúcim pracoviskom je *Národné referenčné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie* (NRC pre FHLP) na Slovenskej zdravotníckej univerzite, je orgánom rezortu MZ SR.

#### **NRC pre FHLP**

- a) zabezpečuje a koordinuje: špecializované laboratorne vyšetrenia vrátane molekulovej diagnostiky, DNA banku a register, zber dát a zber biologického materiálu na DNA analýzu
- b) usmerňuje činnosť univerzálneho skríningu hyperlipoproteinémie v 40. roku života
- c) zabezpečuje spoluprácu s regionálnymi ambulanciami pre familiárnu hyperlipoproteinémiu v dospelom veku a praktickými lekármi

- d) zabezpečuje pre pacientov so zriedkavými FHLP alebo závažnými formami FHLP odborné diagnostické vyšetrenia na zahraničných pracoviskách
- e) zabezpečuje pre pacientov so zriedkavými FHLP alebo závažnými formami FHLP terapiu
- f) v spolupráci s klinickým partnerom zabezpečuje LDL aferézu a plazmaferézu ako terapeutickú metódu u homozygotov s FH, heterozygotov rezistentných na liečbu, ktorí majú vysoké kardiovaskulárne riziko v sekundárnej prevencii, plazmaferézu u pacientov s primárnou chylomikronémiou a akútnou pankreatitídou
- g) realizuje postgraduálne vzdelávanie lekárov, farmaceutov, stredných zdravotníckych pracovníkov v odbore lipidológia
- h) predkladá vedecko-technické projekty, zabezpečuje prednáškovú činnosť, webovú stránku
- i) poskytuje know how pre osvetové projekty pre pacientov a laickej verejnosti
- j) informuje Ministerstvo zdravotníctva SR o poznatkoch získaných pri svojej činnosti a navrhuje opatrenia

NRC pre FHLP je samostatným oddelením Vedeckovo-výskumnej základne Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU), ktorá je príspevkovou organizáciou podriadenou Ministerstvu zdravotníctva SR. SZU je svojimi príjmami a výdavkami napojené na štátny rozpočet prostredníctvom Ministerstva zdravotníctva SR. Sídлом NRC pre FHLP je Bratislava, Limbová 12. NRC pre FHLP bolo zriadené zákonom.

#### **Problémy, ktoré je potrebné doriešiť**

1. Bolo by potrebné, aby vznikli centrá aj na juhu SR a tým, sa zabezpečila lepšia dostupnosť pre pacienta
2. Taktiež chýba spolupráca so špecializovanými kardiologickými pracoviskami, v ktorých by sa uskutočňovala diferenciálna diagnostika a kardiologická liečba pacienta s FHLP a rizikom aterosklerózy  
Činnosť, ktorú u nás špecializované ambulancie pre FHLP a NRC pre FHLP vykonávajú, presahuje bežný rozsah daný ich odbornosťou, a preto nie je v plnom rozsahu hrazená zdravotnými poisťovňami.  
Ide predovšetkým o nasledovné:
  1. Genealogické vyšetrenie (základná metóda pre depistáž DLP v rodinách probandov). Ide o ekonomicky najefektívnejšiu prevenciu
  2. Diagnostické výkony, ktoré predstavujú základ vyšetrenia vysokorizikového pacienta s familiárnou dyslipoproteinémiou: EKG, Holterovské monitorovanie

- krvného tlaku.... (ak je poskytovateľ kardiológ alebo kardiológa zamestnáva uhrádzať výkony spojené s diagnostikou kardiálnych funkcií, napríklad USG, záťažová ergometria...). Problém je aj s uhrádzaním výkonov, ktoré sa týkajú edukácie týchto vysokorizikových pacientov a ich príbuzných
3. Laboratórna diagnostika špecifických biomarkerov porúch lipidového metabolizmu
  4. Národné referenčné centrum pre FHLP zabezpečuje koordináciu činnosti, vedie register a génovú banku a vykonáva DNA diagnostiku. V súčasnosti má len jedného pracovníka a všetky činnosti sa financujú zo zdrojov nadácií a sponzorskej podpory projektu MED PED

## Záver

V SR je vytvorený systém starostlivosti o pacientov s familiárnymi hyperlipoproteinémiami, ktorý vychádza z modelu medzinárodného projektu MED-PED. Jeho podstata sa zakladá na tom, že zabezpečuje najefektívnejšiu formu primárnej prevencie, ktorou je vyhľadávanie – depistáž chorých v rodinách postihnutých probandov. Umožňuje tiež spoluprácu praktických lekárov a špecialistov. V súčasnosti však celý systém, ktorý je súčasťou liečebného poriadku, závisí od entuziazmu finančnej podpory z nadácií a grantov.

## Literatúra

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795–1803.
2. Rašlová K, Gašparovič J, Fábryová L, et al. For Slovak MED PED group. Dyslipidemia, metabolic syndrome and global risk assessment in quadragenarian Slovak population. *Atherosclerosis* 2005;(Suppl.):6:138.
3. Rašlová K, Ivaničová M. Familiárna hypercholesterolémia a prevencia jej komplikácií. WHO MED PED projekt. *Cardiol* 2000;9:19–23.
4. Fábryová L, Rašlová K, Kováč G. Familiárna hypercholesterolémia – WHO MED-PED projekt na Slovensku. Čo sme dosiahli – výsledky pilotnej štúdie za rok 2000. *Medicinky monitor* 2001;5:36–38.
5. Attie AD. The mystery of PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;4:1337–1339.
6. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. *Metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1995:1981–2030.
7. Vohnout B, Raslova K, Gasparovic J, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2001;26;357(9269):1712.
8. Češka R, Vrablik M, Hořínek A. Familial defective apolipoprotein B-100: a lesson from homozygous and heterozygous patients. *Physiol Res* 2000;49(Suppl. 1):S125–30.
9. Gašparovič J, Bašistová Z, Fábryová L, et al. Familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? *Atherosclerosis* 2007;194:e95–e107.
10. Vohnout B, Rašlová K, Gašparovič J, et al. Lipid levels and their genetic regulation in patients with familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B-100: the MED PED Slovakia Project. *Atherosclerosis* 2003;(Suppl)4:3–5.
11. Metodický pokyn na primárnu prevenciu srdcovo-cievnych ochorení u detí a dospelých. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. 2004;52 (čísť 49–51), normatívna časť 87.
12. 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 disease, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544–1568.
13. Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP: Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. *Hum Mol Genet* 2004;13: R149–R160.
14. Rašlová K, Mongiellová V, Hučková M. Diagnóza primárnej hyperlipoproteinémie pri preventívnej prehliadke. *Čas Lek Česk* 1993;132:37–41.
15. Sveger T, Nordborg K. Apolipoprotein B as a marker of familial hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:286–292.
16. Rašlová K, Smolková B, Vohnout B, et al. Risk factors for atherosclerosis in survivors of myocardial infarction and their spouses: comparison to controls without personal and family history of atherosclerosis. *Metabolism* 2001;50:24–29.