proLékaře.cz | 25.11.2026

Kardiovaskulárne riziko u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou. Posudzujeme ho správne?

Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. Do we rate it correctly?

Ľubomíra Fábryová

[1]MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava
[2]Biomedicínske centrum Slovenskej Akadémie Vied, Bratislava
[3]Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Ústav zdravotníckych disciplín, Bratislava

✉ **MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.** | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 4. 2020
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 27. 4. 2020

Abstrakt
Familiárna hypercholesterolémia (FH) je najčastejšie autosomálne dominantné genetické ochorenie definované expozíciou vysokými hodnotami LDL-cholesterolu (LDL-C) od narodenia, so zvýšeným celoživotným rizikom rozvoja aterosklerózou podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia (AS KVO). Klinické skúsenosti nám ukazujú, že riziko rozvoja AS KVO je u pacientov s FH vysoko variabilné, dokonca aj u osôb patriacich do jednej rodiny alebo zdieľajúcich tú istú mutáciu. Tradičné rizikové faktory používané pri hodnotení kardiovaskulárneho rizika vo všeobecnej populácii nezohľadňujú dostatočne toto riziko v populácii s FH. V súčasnosti nemáme jednoznačnú odpoveď, prečo „rovnaká veľkosť nevyhovuje všetkým“. Snáď v blízkej budúcnosti prinesie výsledky intenzívne prebiehajúci výskum v oblasti rôznych nových biomarkerov, ďalších rizikových faktorov, ako aj neinvazívnych zobrazovacích technológií. Nástrojom predikcie rizika u pacientov s FH by sa mohli stať nedávno publikované stratifikačné modely (SAFEHEART Risk Equation, Montreal-FH-SCORE). AS KVO, kvalitu života, ako aj očakávanú dĺžku života pacientov s FH významne zlepšuje včasná diagnostika ochorenia, včasná a dôsledná redukcia LDL-C kombinovanou hypolipidemickou liečbou, ako aj lepšia kontrola ďalších rizikových faktorov. Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika v rodine pacientov s FH predstavuje obrovskú výzvu, presnejšia predikcia rizika (vrátane využitia klinických aj genetických premenných) umožní lekárom identifikovať špecifickú populáciu pacientov vyžadujúcich intenzifikovanú personalizovanú starostlivosť (tab, schéma 3) [25].

Kľúčové slová: aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie – familiárna hypercholesterolémia – modely pre stratifikáciu rizika – nové biomarkery – rizikové faktory

Abstract
Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common autosomal dominant genetic disease defined by exposure to high LDL-cholesterol levels from birth, with an increased lifetime risk of developing atherosclerosis-related cardiovascular disease (AS CVD). Clinical experience shows that the risk of developing AS CVD is highly variable in patients with FH, even in individuals belonging to the same family or sharing the same mutation. Traditional risk factors used in assessing cardiovascular risk in the general population do not take sufficient account of this risk in the FH population. We currently don´t have a clear answer why “the same size doesn´t fit everyone”. Perhaps in the near future, the results of intensive research in the field of various new biomarkers, other risk factors, as well as non-invasive imaging technologies will yield results. The recently published stratification models (SAFEHEART Risk Equation, Montreal-FH-SCORE) could become a risk prediction tool in FH patients. Atherosclerosis-related cardiovascular disease, quality of life, and life expectancy in patients with FH significantly improve early disease diagnosis, early and consistent reduction of LDL-C by combined hypolipidemic treatment, as well as better control of other risk factors. Stratification of cardiovascular risk in the family of patients with FH represents a huge challenge, more accurate risk prediction (including the use of both clinical and genetic variables) will allow physicians to identify a specific population of patients requiring intensive personalized care (tab, fig. 3) [25].

proLékaře.cz | 25.11.2026

Key words: atherosclerosis-related cardiovascular disease – familial hypercholesterolaemia – new biomarkers – risk factors – risk stratification models

Úvod

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je najčastejšie autozomálne dominantné genetické ochorenie definované expozíciou vysokými hodnotami cholesterolu v lipoproteíne s nízkou hustotou (LDL-C) od narodenia, so zvýšeným celoživotným rizikom rozvoja aterosklerózou podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia (AS KVO) [1].

FH je spôsobená mutáciami v génoch, ktoré regulujú katabolizmus LDL-receptora (LDLR, v súčasnosti popísaných asi 1 500 mutácií), apolipoproteínu B (apoB), ako aj funkciu proproteín konvertázy subtilizín kexín typu 9 (PCSK9). Familiárna hypercholesterolémia je jednou z najčastejších a najbežnejších monogénovo podmienených porúch metabolizmu lipidov. Prevalencia heterozygotnej formy FH (HeFH) je 1 : 250 vo všeobecnej populácii, čo predstavuje celosvetovo asi 30 miliónov jedincov (na Slovensku pri uvedenej frekvencii predpokladáme asi 20 000 osôb s HeFH). Homozygotná forma FH (HoFH) je raritnejšia, genetický defekt vedie k absencii alebo dysfunkcii LDLR, s minimálnou odpoveďou na existujúcu farmakologickú liečbu. Očakávaná prevalencia je 3,25–6,00 ku 1 miliónu. V európskom regióne je identifikovaných približne 1 000 jedincov s HoFH, na Slovensku sme doposiaľ geneticky identifikovali 3 homozygotov s FH.

Veľmi zlou správou je, že celosvetovo väčšina osôb s FH je v súčasnosti poddiagnostikovaná a podliečená [2–4]. Podľa aktuálne platných európskych odporúčaní pre manažment dyslipidémií pacientov s FH zaraďujeme do kategórie veľmi vysokého (pacienti s FH s AS KVO alebo s aspoň jedným ďalším veľkým rizikovým faktorom aterosklerózy, s cieľovou hodnotou LDL-C ≤ 1,4 mmol/l) alebo vysokého kardiovaskulárneho rizika (pacienti s FH bez ďalších veľkých rizikových faktorov, s cieľovou hodnotou LDL-C ≤ 1,8 mmol/l) [5]. Musíme podotknúť, že uvedenú stratifikáciu rizika rozvoja AS KVO v populácii pacientov s FH robíme na základe stratifikácie rizika platnej pre všeobecnú populáciu (SCORE, Framinghamské rizikové skóre). V uvedených skórovacích systémoch sú zahrnuté ako premenné klasické rizikové faktory (vek, celkový cholesterol, systolický krvný tlak, fajčenie, pohlavie). Avšak tieto skórovacie systémy nie sú navrhnuté tak, aby sa dali aplikovať u pacientov s FH. Vedú u nich k podhodnocovaniu rizika AS KVO, ktoré je ovplyvnené celoživotnou expozíciou vysokými hladinami LDL-C, čo žiaden z uvedených skórovacích systémov nezohľadňuje.

Tradičné rizikové faktory používané pri hodnotení KV-rizika vo všeobecnej populácii nezohľadňujú dostatočne toto riziko v populácii s FH. Klinické skúsenosti nám ukazujú, že riziko rozvoja AS KVO je u pacientov s FH vysoko variabilné, dokonca aj u osôb patriacich do jednej rodiny alebo zdieľajúcich tú istú mutáciu. Nedávno publikované práce poukazujú na rozdiely v tom, že niektorí jednotlivci s FH majú výskyt predčasného AS KVO, zatiaľ čo ostatní prežívajú bez KV-príhod. V súčasnosti nie je známe, do akej miery je táto tendencia ovplyvnená geneticky, prítomnosťou veľmi vysokých hladín LDL-C v porovnaní s prítomnosťou ďalších rizikových faktorov, individuálnou náchylnosťou k rozvoju aterosklerózy alebo neadekvátnou hypolipidemickou liečbou.

Pokiaľ „jedna veľkosť nesedí“ všetkým, musíme hľadať iné možnosti, ktoré nám v klinickej praxi pomôžu zlepšiť predikciu rizika rozvoja AS KVO u pacientov s FH. Identifikácia osôb s FH s vysokým rizikom rozvoja AS KVO a optimalizácia ich manažmentu je nielen klinickou prioritou, ale aj prioritou verejného zdravotníctva, súvisí ako s identifikáciou kandidátov na novú hypolipidemickú liečbu PCSK9 inhibítormi, tak aj s poskytovaním personalizovanej zdravotnej starostlivosti.

Aterosklerózou podmienené KV-riziko u pacientov s FH

Zatiaľ čo vzťah FH s predčasnou koronárnou chorobou srdca je veľmi dobre známy, riziko aterosklerózou podmieneného ochorenia v iných vaskulárnych oblastiach je u FH-subjektov menej jasný. V roku 2019 boli publikované výsledky štúdie, ktorej cieľom bolo zistiť prevalenciu koronárnej choroby srdca (KCHS), cievnej mozgovej príhody (CMP), tranzitórneho ischemického ataku (TIA), ako aj periférneho arteriálneho ochorenia (PAO) u pacientov v primárnej prevencii s klinickou diagnózou FH alebo charakteristikou FH použitím Simon-Broome alebo Dutch Lipid Clinical Network (DLCN > 8) skórovacích systémov. Do retrospektívnej kohortovej štúdie (1. január 1999 až 22. júl 2016) bolo zaradených 14 097 subjektov s FH a 42 506 subjektov bez FH podľa veku a pohlavia. Počas sledovania (medián 13,8 rokov) bola incidencia (95% CI) KV-ochorení (KVO) na 1 000 osobo/rokov 25,6 (24,8–26,3) u pacientov s FH a 2,9 (2,8–3,1) u nonFH-subjektov. Riziko KCHS, CMP/TIA a PAO bolo u pacientov s FH vyššie v porovnaní s nonFH-jedincami: KCHS (HR 10,63; 95% CI 9,82–11,49), CMP/TIA (HR 6,74; 95% CI 5,84–7,77), PAO (HR 7,17; 95% CI 6,08–8,46). Riziko KCHS bolo vyššie u pacientov s FH (diagnostikovaných na základe skórovacích systémov (HR 13,52; 95% CI 12,48–14,65) ako u pacientov s klinickou diagnózou FH (HR 1,66; 95% CI 1,42–1,93). Analýzy zamerané na pohlavie preukázali štatisticky významne vyššie riziko KCHS, CMP/TIA a PAO u mužov ($p < 0,001$). Pacienti s FH majú okrem vysokého rizika rozvoja KCHS aj zvýšené riziko rozvoja CMP/TIA a PAO, čiže vyžadujú včasnú diagnostiku a včasnú liečbu aterosklerózou podmienených komplikácií aj v inej ako koronárnej oblasti [6].

Klasické KV-rizikové faktory u pacientov s FH

V roku 2018 bol publikovaný systematický prehľad a meta-analýza 27 štúdií, do ktorej bolo zaradených 41 831 pacientov s HeFH. V priebehu sledovania sa u nich vyskytlo 6 629 KV-príhod. Významnými rizikovými faktormi KVO u je-

proLékaře.cz | 25.11.2026

dincov s HeFH boli: vek (OR 1,07; 95% CI 1,03–1,10), mužské pohlavie (OR 1,95; 95% CI 1,68–2,23), artériová hypertenzia (OR 2,11; 95% CI 1,64–2,58), diabetes mellitus (OR 1,95; 95% CI 1,33–2,57), BMI – index telesnej hmotnosti (OR 1,04; 95% CI1,03–1,05), fajčenie (OR 1,71; 95% CI 1,30–2,12), zvýšený lipoproteín(a) (OR 1,90; 95% CI1,10–2,71), LDL-C (OR 1,39; 95% CI 1,24–1,53) a rodinná anamnéza KVO (OR 1,83; 95% CI 1,58–2,07). Fajčenie, artériová hypertenzia a diabetes mellitus predstavovali viac ako štvrtinu rizika rozvoja AS KVO u jedincov s HeFH, zatiaľ čo na LDL-C ≥ 4,0 mmol/l pripadal 1 z 3 prípadov AS KVO. Na riziku rozvoja AS KVO u pacientov s HeFH sa významne a nezávisle podieľajú viaceré rizikové faktory a mali by jednoznačne byť cieľom modifikácie. Výsledky tejto metaanalýzy podávajú informáciu o výbere premenných pre predikčné modely zamerané na stratifikáciu rizika u pacientov FH [7], schéma 1.

Ďalšie KV-rizikové faktory u pacientov s FH

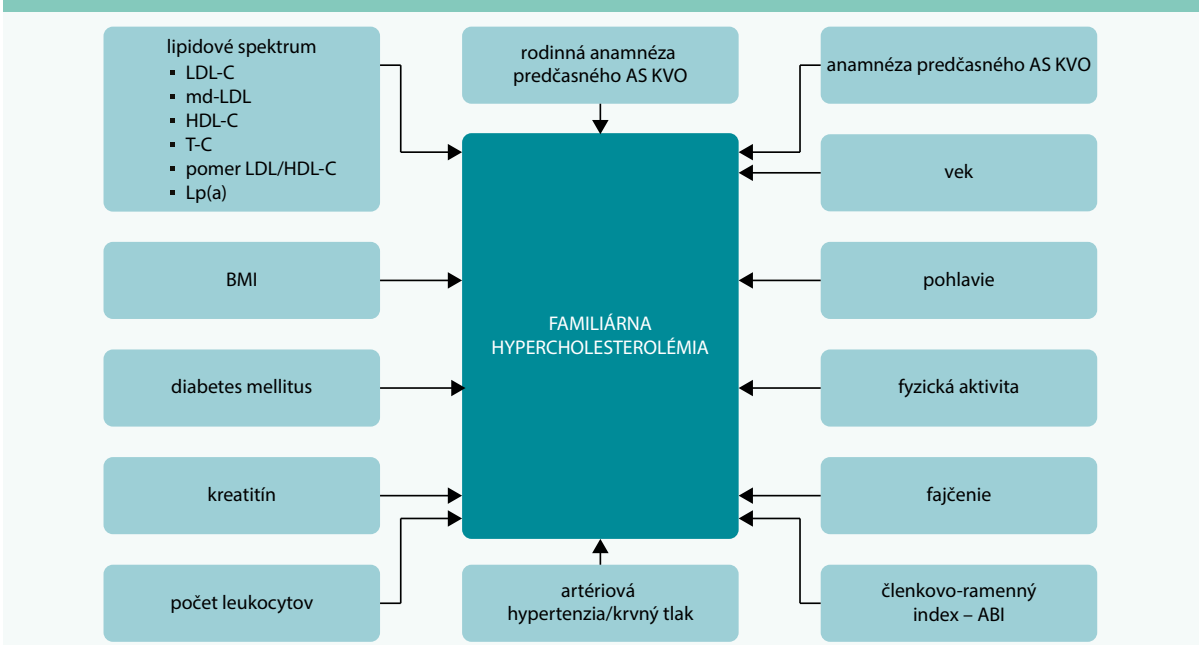
Šľachové xantómy

Šľachové xantómy sú depozity cholesterolu v šľachách detekovateľné klinickým vyšetrením alebo zobrazovacími technikami, sú markermi dlhotrvajúcej expozície vysokými hodnotami LDL-C, pravdepodobne zdieľajú aj rovnakú patofyziologickú cestu s rozvojom aterosklerózy. Pre FH pacientov sú veľmi špecifické xantómy Achillovej šľachy, sú aj kritériom pre postavenie klinickej diagnózy FH podľa DLCN skórovacieho systému. V minulosti boli xantómy popisované u 20–80 % pacientov s FH, v súčasnosti pri molekulárne potvrdenej FH-populácii liečenej statínmi je xantomatóza prítomná približne u 15 %. U pacientov s HoFH bývajú šľachové xantómy detekovateľné už pred 10. rokom života. Asociácia xantómov a KVO bola potvrdená v mnohých klinických štúdiách, xantómy Achillovej šľachy sú nezávisle asociované s extenziou subklinickej koronárnej aterosklerózy. V metaanalýzach majú pacienti s FH s xantómami 3-násobne vyššiu prevalenciu AS KVO v porovnaní so skupinou bez prítomnosti xantómov [9]. Dôležitosť šľachových xantómov pri stratifikácii rizika KVO u pacientov s FH bola zdôraznená v expertnom paneli National Lipid Association zameraného na liečbu dospelých s FH, ktorý zaraďuje šľachové xantómy ako rizikový faktor KVO u pacientov s FH [10]. Intenzívna hypolipidemická liečba môže prispieť k regresii šľachových xantómov. Dôkazy máme zo štúdie, podľa ktorej v priemere po 3-ročnej liečbe inhibítorom PCSK9 došlo k 5% redukcii hrúbky šľachového xantómu [11].

Lipoproteín (a)

Lipoproteín (a) – Lp(a) pozostáva z LDL-častice a apolipoproteínu (a), ktorý je kovalentne naviazaný na apoB100. Jeho plazmatické koncentrácie sú v 90 % determinované génom LPA. Zvýšené hodnoty Lp(a) sú vo všeobecnej populácii silným a nezávislým rizikovým markerom rozvoja infarktu myokardu (IM), CMP a aortálnej stenózy, vďaka proaterogénnemu, prokoagulačnému a prozápalovému účinku. Vysoké hodnoty Lp(a) zvyšujú AS KVO aj u pacientov s FH. Podštúdia SAFEHEART analyzovala úlohu Lp(a) ako prediktora AS KVO a jeho vzťah s typom mutácie LDLR u 1 960 pacientov s HeFH s diagnózou potvrdenou molekulárne [12]. Lp(a) bol nezávislým prediktorom AS KVO (OR 1,007; 95% CI 1,004–1,011; p < 0,0001). Pacienti

Schéma 1 | Klasické rizikové faktory aterosklerózou podmieneného KVO u pacientov s FH. Upravené podľa [8]



md-LDL – malé denzné LDL-častice **T-C** – celkový cholesterol/total cholesterol

proLékaře.cz | 25.11.2026

s nulovou mutáciou (mutácia bez zmeny fenotypu) a Lp(a) > 50 mg/dl mali najvyššie KV-riziko v porovnaní s pacientami s defektnou mutáciou a vyšším Lp(a) alebo nulovou mutáciou s nízkou koncentráciou Lp(a). Retrospektívna, multicentrická holandská kohortová štúdia u 2 400 pacientov s FH so zvýšenými hodnotami Lp(a) potvrdila, že Lp(a) je jedným z nezávislých rizikových faktorov AS KVO (RR 1,50; 95% CI 1,20–1,79), tieto závery potvrdili následne aj ďalšie štúdie [9].

Gény asociované s KV-rizikom v populácii pacientov s FH

V súvislosti s familiárnou hypercholesterolémiou (závažným monogénovým ochorením) bolo študovaných niekoľko bežných genetických polymorfizmov (jednotlivo alebo v kombinácii), schéma 2. Rozvoju nových poznatkov napomáhajú celogenómové asociačné štúdie (GWAS – genome-wide association studies).

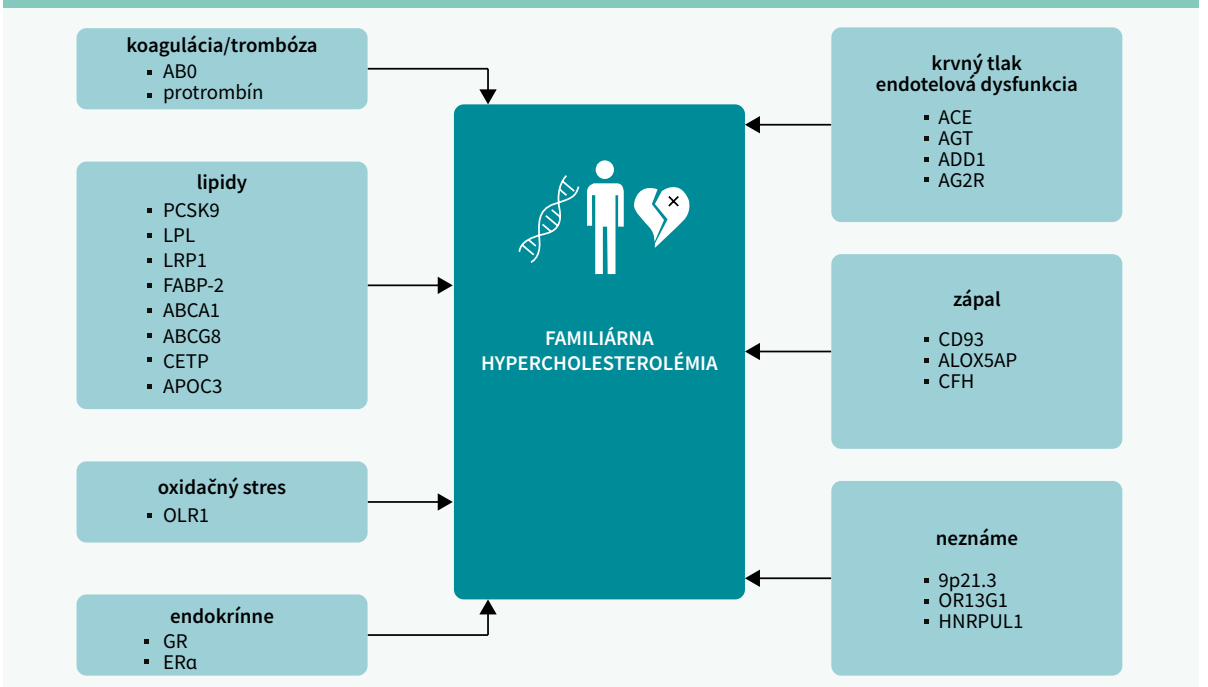
Štúdia vykonaná v kohorte 725 molekulárne diagnostikovaných FH-jedincov potvrdila, že nositelia rizikovej alely pre polymorfizmus rs1333047 na lokuse 9p21.3 mali o 42 % vyššiu náchylnosť k AS KVO. Je však potrebné povedať, že základné mechanizmy spájajúce polymorfizmy v oblasti 9p21.3 so zvýšeným rizikom AS KVO, stále nie sú dostatočne objasnené [13].

Ďalším lokusom, v celogenómových asociačných štúdiách silne spojeným s rizikom KVO, je systém AB0. Asociácia medzi AB0 krvnou skupinou a prevalenciou AS KVO bola u pacientov s FH validovaná iba nedávno. V tejto štúdii sa zistilo 2-násobne vyššie riziko AS KVO u jedincov s non-0 krvnou skupinou v porovnaní s krvnou skupinou 0 (OR 2,14; 95%CI 1,25–3,65; p = 0,005). Krvná skupina predstavuje nový KV-rizikový faktor, ktorý je pacientovi známy a pre nás je ľahko použiteľný na stratifikáciu rizika [14].

Ďalším dôležitým faktorom prispievajúcim k rozvoju aterosklerózy je oxidácia lipoproteínov. Makrofágy v subendotelovom priestore absorbujú prostredníctvom scavengerových receptorov značné množstvo oxidovaného LDL (oxLDL) a stávajú sa z nich penové bunky, ktoré predstavujú počiatočnú fázu tvorby aterosklerotických plátov. Pacienti s FH majú veľmi vysoké hodnoty LDL-C, čo podporuje tvorbu oxLDL, ktoré výrazne prispievajú k nárastu KV-rizika. Polymorfizmus v géne OLR1 (oxidized LDL-receptor 1) rs11053646 alebo K167N v populácii pacientov s FH bol spojený s 3-násobne vyšším rizikom koronárnych príhod, riziko bolo podobné u mužov i žien, ale výrazne vyššie u fajčiarov a mladších pacientov (≤ 39 rokov) [8,15].

Polymorfizmy v géne pre PCSK9 zohrávajú dôležitú úlohu v ovplyvňovaní hladín LDL-C a KV-rizika. V klinickej praxi rozoznávame dva typy mutácií v tomto géne. Mutácie so zvý-

Schéma 2 | Gény asociované s kardiovaskulárnym ochorením u pacientov s FH. Upravené podľa [8]



ABCA1 – ATP-binding cassette A1 **ABCG8** – ATP binding cassette subfamily G member 8 **ACE** – angiotenzín konvertujúci enzým **ADD1** – a-adducin **AG2R** – angiotenzín II typ I receptor **AGT** – angiotenzinogén **ALOX5AP** – arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein **APOC3** – apolipoproteín C3 **CD93** – complement component 1 q subcomponent receptor 1 **CETP** – cholesteryl ester transferový proteín **CFH** – complement factor H **ERα** – estrogen receptor alfa **FABP2** – fatty acid-binding protein 2 **FH** – familiárna hypeercholesterolémia **GR** – glukokortikoidový receptor **HNRPULI** – heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like 1 **LPL** – lipoproteínová lipáza **LRP1** – LDL receptor-related protein 1 **OLR1** – oxidized LDL-receptor 1 **OR13G1** – olfactory receptor family 13 subfamily G member 1 **PCSK9** – proproteín konvertáza subtilizín kexín typu 9

proLékaře.cz | 25.11.2026

šenou aktivitou PCSK9 tzv. gain of function (GOF) mutácie sú spojené s vysokými hladinami LDL-C a vysokou incidenciou KV-príhod. Mutácie so zníženou aktivitou PCSK9, tzv. loss of function (LOF) mutácie sa vyskytujú asi v 1–3 % populácie a sú spojené s nízkymi plazmatickými koncentráciami LDL-C a nízkou incidenciou koronárnych príhod (nositelia R46L alebo InsLeu varianty).

Japonskí pacienti s HeFH s mutáciou v géne LDLR–GOF variant (rs186669805 alebo p.V4I) mali významne vyššiu prevalenciu koronárnej choroby srdca ($p < 0,05$) [16].

Vyššie uvedené výsledky dokazujú, že pri ťažkom monogénovom ochorení, akým bez pochybností FH je, môžu bežné genetické polymorfizmy, jednotlivo alebo v kombinácii, výrazne modulovať KV-riziko u pacientov s FH. V budúcnosti by práve zavzatie významných polymorfizmov do skóre genetického rizika mohlo viesť k zlepšeniu stratifikácie KV-rizika v rodinách pacientov s FH.

Nové biomarkery zlepšujúce predikciu KV-rizika u FH pacientov

Rozdiely v prevalencii AS KVO v populácii pacientov s FH ostávajú naďalej nevyriešeným problémom. Vedecké práce vychádzajúce z údajov klinických prospektívnych registrov sa neustále venujú hľadaniu ďalších faktorov, ktoré by mohli vysvetľovať vyššiu KV-záťaž niektorých FH pacientov [17].

Faktorom prispievajúcim k zvýšenému KV-riziku v rodinách s FH by mohlo byť zloženie a funkcia HDL-častíc [18]. Použitie analýzy proteomickej profilácie HDL-častíc v štúdii SAFEHEART viedlo k odhaleniu rozdielov v apoL1 a apoAIV v skupine pacientov s FH oproti pacientom s nefamiliárnou hypercholesterolémiou. ApoL1 bol popísaný ako možný potenciálny faktor prispievajúci k rozvoju predčasného AS KVO. Štúdia preukázala aj súvislosť medzi zložením apoL1 v HDL3-časticiach a horšou prognózou po AKS u pacientov s FH [18].

Kľúčovými pre progresiu aterosklerotických lézií sú zápal a aktivácia makrofágmi sprostredkovanej vrodenej imunitnej odpovede. Ako potvrdili moderné zobrazovacie metódy (pozitrónová emisná tomografia vykonávaná pomocou fluorodeoxyglukózy), pacienti s FH majú napriek dlhotrvajúcej hypolipidemickej liečbe v stene artérií zvýšený zápal.

Makrofágy pochádzajúce z monocytov u pacientov s FH s funkčnými mutáciami LDLR majú zachovanú internalizáciu lipidov cez rodinu receptorov (LDL-receptor-related protein) LRP5 a LRP6 s tvorbou penových buniek. Znížená expresia scavengerových receptorov makrofágov CD163 (majú protizápalové a ateroprotektívne vlastnosti) prispieva k rozvoju predčasnej aterosklerózy u pacientov s FH [18].

Nový koncept „trénovanej vrodenej imunity“ hovorí o epigenetickom preprogramovaní, ktoré mení expresiu génu po opakovanej reexpozícii. Tento koncept naznačuje, že monocyty a makrofágy pacientov s FH si môžu vytvárať „imunologickú pamäť“ ako dôsledok celoživotných vysokých hodnôt LDL-C. U pacientov s FH vznikajú epigenetické zmeny na regulačnej úrovni miRNA (mikroRNA), ktoré udržujú zápalový fenotyp charakterizovaný zvýšenou reguláciou hladiny chemokínových receptorov. Tieto zmeny závisia od dĺžky expozície vysokými hodnotami LDL-C [18].

Z rovnakej kohorty pacientov zo štúdie SAFEHEART máme ďalšie údaje o tom, že pacienti s FH majú vyšší počet cirkulujúcich mikrovezikúl (cMV). Ide o 0,1–1,0 µm mikrovezikuly bohaté na fosfolipidy uvoľňujúce sa z endotelu, lymfocytov a zápalových buniek. Sú dôležitou súčasťou medzibunkovej komunikácie a signálnej mašinérie, vedú k zmenám v expresii substancií súvisiacich so zápalom, oxidačným stresom a KV-dysfunkciou. Sú priamo spojené s aterosklerotickou záťažou u pacientov s FH, napriek dlhodobej hypolipidemickej liečbe. Cirkulujúce mikrovezikuly obsahujú na vonkajšej strane fosfatidylserín zvyšujúci prokoagulačnú aktivitu, čo vedie k urýchleniu rozvoja a progresie aterotrombózy. Cirkulujúce hladiny mikrovezikúl sú biomarkermi asymptomatického subklinického na lipidy bohatého aterosklerotického plátu [17,18].

Prierezová štúdia identifikovala 6 nových potenciálnych proteínov: leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG1), inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3, complement C4-B (C4B), complement C1q subcomponent subunit B (C1QB), monocyte differentiation antigen (CD14) a histidine-rich glycoprotein (HRG), ktoré sú asociované so závažnejšími stupňami aterosklerózy a koronárnymi príhodami u pacientov s FH [19].

Kardiovaskulárne zobrazovacie techniky v predikcii KV-rizika u pacientov s FH

U pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou môžeme zvýšenú záťaž aterosklerotickým procesom preukázať pomocou širokého spektra rôznych diagnostických neinvazívnych zobrazovacích techník. Niektoré z nich sú schopné zistiť a kvantifikovať prítomnosť ateroskleróy v rôznych arteriálnych oblastiach, avšak najmä v koronárnych artériách – koronárna počítačová tomografická angiografia (CTCA), koronárne kalciové skóre (CAC), intimo-mediálne zhrubnutie karotíd (cIMT), detekcia skóre sklerotických plátov v rôznych arteriálnych oblastiach, členkovo brachiálny index (ABI), tuhosť artérií meraná rýchlosťou pulznej vlny.

V ostatných rokoch sa najmä koronárna CT-angiografia ukázala ako bezpečná neinvazívna metóda hodnotenia koronárnej aterosklerózy. Umožňuje identifikáciu chorôb steny artérií a lúmenu, kvantifikuje luminálnu stenózu, vizualizuje nekalcifikované pláty, analyzuje zloženie sklerotického plátu, čo sú všetko dôležité aspekty vo vzťahu k prognóze pacienta. Nevýhodou sú vyššie náklady, potreba aplikácie intravenóznej kontrastnej látky, vyššie žiarenie.

Oprieť sa môžeme o údaje zo štúdie 102 asymptomatických jedincov s FH (36 % mužov, 45 ± 13 rokov, priemerný LDL-C 7,25 mmol/l) a 35 normolipemických jedincov s priemernou hodnotou LDL-C 2,66 mmol/l. FH pacienti mali oproti normolipemickým jedincom vyšší počet sklerotických plátov (48 % vs 14 %; $p = 0,0005$), koronárnych stenóz (19 % vs 3 %; $p = 0,015$), segmentov s aterosklerotickými plátmi (2,05 ± 2,85 vs 0,43 ± 1,33; $p = 0,0016$), ako aj kalciové skóre (55 ± 129 vs 0,38 ± 140; $p = 0,0028$) [20].

proLékaře.cz | 25.11.2026

Aj ďalšie štúdie CTCA preukázali vyššie zaťaženie subklinickými koronárnymi plátmi u pacientov s FH.

Koronárne kalciové skóre odráža stupeň záťaže koronárnymi aterosklerotickými plátmi (tab) a existujú nesporné dôkazy o tom, že tento biomarker je nezávisle asociovaný s KV-príhodami. Viaceré prierezové štúdie preukázali, že pacienti s FH majú vyššie kalciové skóre v porovnaní s non-FH-osobami, čo je spojené s vyššou incidenciou AS KVO. Vyšetrenie CAC skóre nie je rutínnou procedúrou, o jeho indikácii rozhoduje kardiológ. Pridanie informácie o CAC k ostatným klasickým rizikovým faktorom viedlo k zlepšeniu stratifikácie rizika AS KVO v kohorte 225 pacientov s FH, na rozdiel od informácie o cIMT [21]. CAC skóre bolo nezávisle asociované s incidenciou MACE (veľké KV-príhody): HR 3,3; 95% CI 1,635–6,790; p = 0,001). Ročná incidencia MACE na 1 000 osôb stúpala so zvyšujúcim sa CAC (pri CAC 1–100 bola ročná incidencia 26,4, pri CAC > 100 bola ročná incidencia 44,1) [22].

Tab | Skóre CAC – Agatsonovo skóre

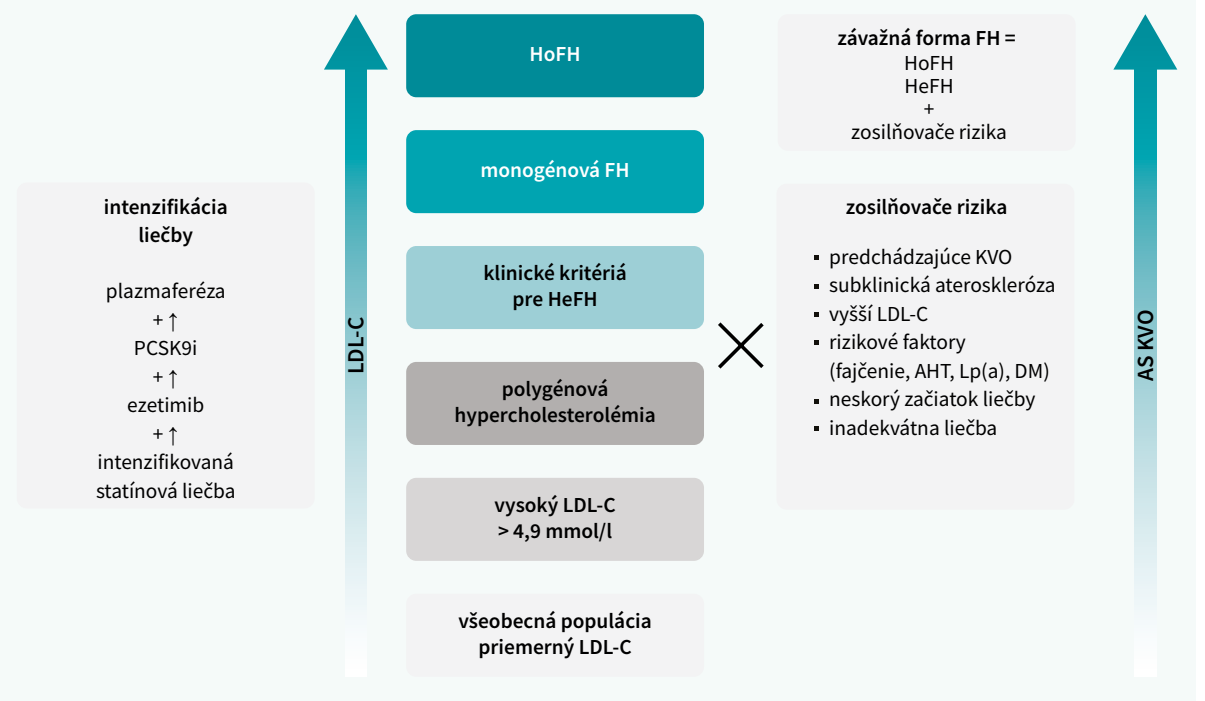
CAC (koronárne kalciové skóre)	percentuálny podiel kalcifikátov v koronárnych artériách
0–1	žiadne kalcifikované aterosklerotické pláty
1–10	minimálne kalcifikované aterosklerotické pláty
11–100	mierne kalcifikované aterosklerotické pláty
101–400	stredne kalcifikované aterosklerotické pláty
> 400	rozsiahle kalcifikované aterosklerotické pláty

Naďalej však ostáva ešte veľa nezodpovedaných otázok týkajúcich sa vzťahu subklinickej aterosklerózy detekovanej CTCA a aterosklerózou podmieneným KVO u pacientov s FH. Chýbajú nám informácie o tom, či dané metódy zlepšujú stratifikáciu AS KVO oproti klasickým rizikovým faktorom alebo CAC u pacientov s FH a závažnou otázkou ostáva aj to, či pomáhajú v zadefinovaní pacientov s FH s nutnosťou agresívnejšej hypolipidemickej liečby.

Modely pre stratifikáciu rizika AS KVO v populácii pacientov s FH

Prvý skórovací systém vyvinutý špecificky na odhad KV-rizika v populácii pacientov s FH sa objavil v roku 2017 [23]. Študoval kohortu 670 dospelých FH-jedincov s mutáciou v géne pre LDLR s prítomnosťou nezávislých prediktorov KV-rizika – vek (beta = 0,75), HDL-C (beta = -0,27), mužské pohlavie (beta = 0,25), artériová hypertenzia (beta = 0,19) a fajčenie (beta = 0,12). To viedlo k vytvoreniu Montreal-FH-SCORE (MFHS), jednoduchého skórovacieho systému kombinujúceho uvedené premenné. MFHS viedlo k lepšej predikcii KV-rizika ako jednotlivé premenné: plocha pod krivkou (AUC) 0,840 (0,808–0,872); p < 0,0001]. Jednotlivci s MFHS skóre vyšším ako medián (> 20 bodov) mali 10-násobne vyššie KV-riziko ako osoby so skóre ≤ 20: OR 10,3, 95% CI 6,7–15,7; p < 0,0001. Čiže kombinácia jed-

Schéma 3 | Genetické pozadie, hladiny LDL-cholesterolu, rizikové faktory rozvoja AS KVO pri FH. Upravené podľa [8]



AHT – arteriálna hypertenzia

proLékaře.cz | 25.11.2026

noduchých premenných dokáže efektívnejšie stratifikovať riziko rozvoja AS KVO u pacientov s FH nezávisle od hodnôt LDL-C. MFHS bol validovaný v ďalšej nezávislej kohorte 718 dospelých pacientov s FH s mutáciou v LDLR. MFHS mal v tejto populácii vynikajúcu diskriminačnú schopnosť pre prevalenciu výskytu AS KVO s AUC 0,799 (0,766–0,832; p < 0,0001).

Hlavnými obmedzujúcimi faktormi pre Montreal-FH-SCORE sú jeho založenie na prierezovom dizajne a zahrnutie iba kaukazoidnej rasy. Skórovací systém musí byť potvrdený v rozsiahlejšej perspektívnej multietnickej kohortovej štúdii [24].

Približne v rovnakom čase vyvinul španielsky výskumný tím, na základe údajov zo SAFEHEART registra, ďalší skórovací systém v populácii pacientov s FH. Tento register predstavuje celonárodnú, unikátnu kohortu molekulárne definovanej dospelej FH-populácie s/bez AS KVO. 2 404 dospelých s FH bolo sledovaných priemerne 5,5 roka, počas sledovaného obdobia sa vyskytlo 12 (0,5 %) fatálnych a 122 (5,1 %) nefatálnych AS KVO. Vek, mužské pohlavie, anamnéza AS KVO, artériová hypertenzia, BMI, aktívne fajčenie a plazmatické hladiny LDL-C a Lp(a) boli nezávislými rizikovými prediktormi AS KVO. Uvedené premenné boli základom pre vytvorenie rovnice na odhad 5- a 10-ročného rizika pre uvedený skórovací systém – SAFEHEART Risk Equation (Harrellov C index 0,85). Uvedený skórovací systém je jednoduchý, zlepšuje stratifikáciu pacientov, je široko uplatniteľný v primárnej a špecializovanej starostlivosti, avšak je potrebná jeho ďalšia externá validácia v iných kohortách (https://www.colesterolfamiliar.org/en/safeheart-risk-equation/estimation-of-cardiovascular-events-risk/) [25].

Záver

Riziko rozvoja AS KVO je u pacientov s FH vysoko variabilné, dokonca aj u osôb patriacich do jednej rodiny alebo zdieľajúcich tú istú mutáciu. Nedávno publikované štúdie, ale aj bežná klinická prax poukazuje na rozdiely v tom, že niektorí jednotlivci s FH majú výskyt predčasného AS KVO, zatiaľ, čo ostatní prežívajú bez KV-príhod. V súčasnosti nemáme jednoznačnú odpoveď prečo „rovnaká veľkosť nevyhovuje všetkým“. Snáď v blízkej budúcnosti prinesie výsledky intenzívne prebiehajúci výskum v oblasti rôznych nových biomarkerov, ďalších rizikových faktorov, ako aj neinvazívnych zobrazovacích metodík. Nástrojom predikcie rizika u FH pacientov by sa mohli stať nedávno publikované stratifikačné modely (SAFEHEART Risk Equation , Montreal-FH-SCORE).

Aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenia, kvalitu života, ako aj očakávanú dĺžku života u pacientov s FH významne zlepšuje včasná diagnostika ochorenia, včasná a razantná redukcia LDL-C kombinovanou hypolipidemickou liečbou, ako aj lepšia kontrola ďalších rizikových faktorov (schéma 3). Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika v rodine pacientov s FH predstavuje obrovskú výzvu, presnejšia predikcia rizika (vrátane využitia klinických aj genetických premenných) umožní lekárom identifikovať špecifickú populáciu pacientov vyžadujúcich intenzifikovanú personalizovanú starostlivosť.

Literatúra

1. Alonso R, Perez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O et al. Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. Eur Cardiol 2018; 13(1): 14–20. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2018:10:2>.

2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34: 3478–3490a. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht273>.

3. Petrov I, Dumitrescu A., Snejdrlova M et al.Clinical Management of High and Very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study. Adv Ther 2019; 36(3): 608–620. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0879-1>.

4. Fábryová Ľ., Nemcová A. Manažment hyperlipidémie na Slovensku: observačná štúdia. Vnitř Lék 2019; 65(12): 761–769.

5. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

6. Iyen B, Qureshia N, Kaia J et al. Risk of cardiovascular disease outcomes in primary care subjects with familial hypercholesterolaemia: A cohort study. Atherosclerosis 2019; 287: 8–15. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.017>.

7. Akioyamen LE, Genest J, Chu A. et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol 2019; 13(1): 15–30. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.012>.

8. Paquette M, Baass A. Predicting cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol 2018; 29(4): 299–306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/mol.0000000000000519>.

9. Miname MJ, Santos RD. Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. Progress in Cardiovascular Diseases 2019; 62(5): 414–422. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2019.10.003>.

10. Robinson JG, Goldberg AC. [National Lipid Association Expert Panel on FH]. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5(3 Suppl): S18-S29. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.03.451>.

11. Bea AM, Perez-Calahorra S, Marco-Benedi V et al. Effect of intensive LDL cholesterol lowering with PCSK9 monoclonal antibodies on tendon xanthoma regression in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2017; 263: 92–96. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.009>.

12. Alonso R, Andres E, Mata N et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. J Am Coll Cardiol 2014; 63(19): 1982–1989. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.063>.

13. Paquette M, Chong M, Saavedra YGL et al. The 9p21.3 locus and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2017; 11(2): 406–412. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.012>.

14. Paquette M, Dufour R, Baass A. ABO blood group is a cardiovascular risk factor in patients with familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2017; 12(2): 383–389: e1. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.001>.

15. Mollazadeh H, Carbone F, Montecucco F et al. Oxidative burden in familial hypercholesterolemia. J Cell Physiol 2018; 233(8): 5716–5725. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26466>.

16. Ohta N, Hori M, Takahashi A et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2016; 10(3): 547–555.e5. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.024A.

proLékaře.cz | 25.11.2026

17. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol 2017; 28(2): 152–160. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000398>.

18. Mata P, Alonsoa R, Pérez de Isla L. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment in familial hypercholesterolemia: does one size fit all? Curr Opin Lipidol 2018; 29(6): 445–452. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000553>.

19. Bos S, Phillips M, Watts GF et al. Novel proteins biomarkers associated with coronary artery disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2017; 11(3): 682–693. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.03.014>.

20. Tada H, Kawashiri MA, Okada H et al. Assessments of carotid artery plaque burden in patients with familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2017; 120(11): 1955–1960. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.012>.

21. Miname MH, Ribeiro MS, Parga Filho J et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2010; 213(2): 486–491. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.001>.

22. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR et al. Coronary artery calcium and cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia receiving standard lipid-lowering therapy. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12(9): 1797–1804. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.019>.

23. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: a new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2017; 11(1): 80–86. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.004>.

24. Paquette M, Brisson D, Dufour R et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE. J Clin Lipidol 2017; 11(5): 1161–1167. e3. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.008>.

25. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation 2017; 135(22): 2133–2144. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>.

