proLékaře.cz | 11.11.2026

Význam Dutch Lipid Clinic Network pri diagnostike familiárnej hypercholesterolémie: údaje MedPed centra v Bratislave

The role of DLCN in the diagnosis of familial hypercholesterolemia: data from the MedPed Center in Bratislava

Katarína Rašlová[1,2], Miloslava Hučková[3], Soňa Wimmerová[4], Ján Chandoga[5], Miriama Juhosová[5]

[1]Metabolické centrum MUDr. Kataríny Rašlovej s.r.o., Bratislava
[2]Koordinačné centrum pre FHLP, SZU v Bratislave
[3]Biomedicínske centrum SAV, v. v. i., Bratislava
[4]Fakulta verejného zdravotníctva SZU v Bratislave
[5]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.** | raslova.katarina@gmail.com. | www.szu.sk

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 22. 2. 2026
Prijate po recenzii | Přijato po recenzi | Accepted 29. 4. 2026

Abstrakt
Familiárna hypercholesterolémia (FH) je monogénové autosómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré je charakterizované vysokou hladinou celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a vysokým rizikom aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). Na stanovenie klinickej diagnózy FH sa najčastejšie používa Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) skóre, ktoré je na Slovensku predpokladom pre analýzu mutácií DNA v génoch, ktoré sú najčastejšou príčinou FH. Našim cieľom bolo zistiť, ako koreluje presnosť klinickej diagnózy FH na základe DLCN s výsledkami získanými z DNA-analýzy génov pre LDL-receptor (LDLr), apoB a PCSK9. Zamerali sme sa na nepríbuzných jedincov – probandov. Kompletné údaje DNA-analýzy a klinického a biochemického vyšetrenia boli u 182 probandov. Porovnávali sa pacienti s primárnou hypercholesterolémiou, ktorí mali na základe DLCN-skóre istú FH (defFH), alebo pravdepodobnú (probable)/možnú (possible) FH (pFH). Gény *LDLr, ApoB* a *PCSK9* sa analyzovali metódou Next Generation Sequencing (NGS). 102 probandov bolo zaradených do skupiny defFH a 89 do skupiny pFH. Pacienti s defFH boli mladší, mali štatisticky významne vyšší výskyt xantomatózy (46,1 % vs 13,5 %), vyššiu hladinu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu ako pacienti v skupine pFH ($p < 0,001$). Nezistili sme rozdiel vo výskyte ASKVO v osobnej ani rodinnej anamnéze. 72,5 % pacientov s klinickou diagnózou defFH malo potvrdenú mutáciu v génoch pre LDLr, alebo apoB, kým v skupine pFH to bolo 25,8 % ($p < 0,001$). Tento štatisticky významný rozdiel bol podmienený významne vyššou prevalenciou mutácií v géne pre LDLr (60,8 % vs 14,6 %, $p < 0,001$). Prevalencia mutácie v géne *ApoB* sa medzi oboma skupinami nelíšila (11,8 % vs 10,1 %). Ani u jedného pacienta sa nezistil patologický variant v géne *PCSK9*. Ukázali sme, že v projekte MedPed predstavuje DLCN efektívne kritérium pre genetickú diagnózu FH. Dá sa predpokladať, že v kombinácií s univerzálnym skríningom FH u detí by sa mohol významne zlepšiť záchyt monogénovej FH, a tým aj efektívna primárna prevencia včasných kardiovaskulárnych príhod.

Kľúčové slová: aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie (ASKVO) – Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – familiárna hypercholesterolémia (FH) – MedPed – monogénová familiárna hypercholesterolémia

Abstract
Familial hypercholesterolemia (FH) is a monogenic, autosomal dominant genetic disorder characterized by high levels of total and LDL cholesterol and a high risk of atherosclerosis-related cardiovascular disease (ARCAD). The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) score is most commonly used to establish a clinical diagnosis of FH; in Slovakia, this score is a prerequisite for analyzing DNA mutations in the genes that are the most common cause of FH. Our goal was to determine how the accuracy of the clinical diagnosis of FH based on the DLCN correlates with the results obtained from DNA analysis of the genes

proLékaře.cz | 11.11.2026

for the LDL receptor (LDLr), ApoB, and PCSK9. We focused on unrelated individuals—probands. Complete data from DNA analysis and clinical and biochemical testing were available for 182 probands. We compared patients with primary hypercholesterolemia who, based on their DLCN score, had definite FH (defFH) or probable/possible FH (pFH). The LDLr, ApoB, and PCSK9 genes were analyzed using Next Generation Sequencing (NGS). 102 probands were classified into the defFH group and 89 into the pFH group. Patients with defFH were younger, had a statistically significantly higher prevalence of xanthomatosis (46.1% vs 13.5%), and higher levels of total cholesterol and LDL cholesterol than patients in the pFH group ($P < 0.001$). We found no difference in the incidence of ASKVO in personal or family history. 72.5% of patients with a clinical diagnosis of defFH had a confirmed mutation in the LDLr or ApoB genes, compared with 25.8% in the pFH group ($P < 0.001$). This statistically significant difference was driven by a significantly higher prevalence of mutations in the LDLr gene (60.8% vs 14.6%, $P < 0.001$). The prevalence of mutations in the ApoB gene did not differ between the two groups (11.8% vs 10.1%). No pathogenic variant was detected in the PCSK9 gene in any patient. We demonstrated that in the MedPed project, DLCN represents an effective criterion for the genetic diagnosis of FH. It can be assumed that, in combination with universal screening for FH in children, the detection of monogenic FH could be significantly improved, thereby enhancing effective primary prevention of early cardiovascular events.

Key words: atherosclerosis-related cardiovascular disease (ARCAD) – Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – familial hypercholesterolemia (FH) – MedPed – monogenic familial hypercholesterolemia

Úvod

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je monogénové autozómovo dominantne dedičné ochorenie, ktoré je charakterizované vysokou hladinou celkového a LDL-cholesterolu a vysokým kardiovaskulárnym rizikom (KV) na podklade včasnej aterosklerózy [1]. Menšia časť pacientov má pre FH špecifickú šľachovú xantomatózu alebo arcus lipoides corneae, ktorých prítomnosť trojnásobne zvyšuje kardiovaskulárne (KV) riziko [2]. Mutácie v génoch pre LDL-receptor (LDLr), *ApoB* a proprotein-konvertázu subtilizin/kexin typu 9 (*PCSK9*) sú najčastejšou príčinou dominantne dedičnej FH [3].

Cieľom medzinárodného projektu MedPed (Make Early Diagnosis – Prevent Early Death), ktorý inicioval prof. Roger Williams, je včasná diagnóza a včasná liečba FH. Preto sú rodinná anamnéza a kaskádový skríning v rodine základnou stratégiou [4,5].

Diagnostika a liečba pacientov s FH má na Slovensku a v Českej republike dlhú tradíciu. V Československu ju inicioval začiatkom 70. rokov minulého storočia prof. Josef Šobra a na Slovensku ju presadzoval doc. Pavol Kolesár. Keď začínal medzinárodný program MedPed, v Československu už bol kaskádový skríning v rodinách s FH veľa rokov v praxi. Na stanovenie klinickej diagnózy FH sa najčastejšie používa algoritmus Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) skóre [6], ktorý bol vypracovaný v Holandsku z údajov veľkej databázy rodín s FH (tab. 1). Na Slovensku platí od r. 2019 dohovor so zdravotnými poisťovňami, že hradia DNA-analýzu po splnení klinických kritérií na základe DLCN.

Pokrok a dostupnosť DNA-diagnostiky priniesol so sebou aj časté diskusie ohľadom výpovednosti a významu používania DLCN v klinickej praxi [7]. Z týchto dôvodov sme sa rozhodli pozrieť na situáciu v MedPed-centre, ktoré má veľký súbor pacientov a rodín s FH. Našim cieľom bolo zistiť, ako koreluje presnosť klinickej diagnózy FH na základe DLCN s výsledkami získanými z DNA-analýzy génov pre LDLr *ApoB* a *PCSK9*.

Metódy

Súbor pacientov s klinickou diagnózou FH tvorilo 1 624 osôb, z toho bolo 720 probandov a 944 rodinných príslušníkov. Išlo o pacientov z Metabolického centra v Bratislave, ktorí boli registrovaní v slovenskom projekte MedPed.

Tab. 1 | Dutch Lipid Clinic Network Score – kritériá pre stanovenie diagnózy familiárnej hypercholesterolémie u dospelých

kritériá	skóre
1-stupňový príbuzný s ICHS/ CMP, ICHDK (muži ≤ 55, ženy ≤ 60) alebo 1-stupňový príbuzný s LDL-C ≥ 95 % pre vek a pohlavie	1
1-stupňový príbuzný so šľachovou xantomatózou a/alebo arcus cornealis alebo dieťa ≤ 18 rokov s LDL-C ≥ 95 %	2
osobná anamnéza	
pacient s ICHS (muži ≤ 55, ženy ≤ 60 rokov)	2
pacient s CMP, ICHDK (muži ≤ 55, ženy ≤ 60 rokov)	1
xantomatóza	
šľachová	6
arcus cornealis vo veku ≤ 45 rokov	4
LDL-C (mmol/l)	
≥ 8,5	8
6,5–8,4	5
5,0–6,4	3
4,0–4,9	1
DNA-analýza – funkčná mutácia v géne *LDLR*, *APOB* alebo *PCSK9*	8
defFH	> 8
pFH	6-8
možná FH	3-5
nepravdepodobná FH	< 3

CMP – cievna mozgová príhoda **defFH** – istá familiárna hypercholesterolémia **FH** – familiárna hypercholesterolémia **ICHDK** – ischemická choroba dolných končatín **ICHS** – ischemická choroba srdca **LDL-C** – LDL-cholesterol **pFH** – pravdepodobná familiárna hypercholesterolémia

proLékaře.cz | 11.11.2026

Zamerali sme sa na nepríbuzných jedincov – probandov.

Do roku 2011 sa robila DNA analýza iba v géne *ApoB* v exóne 26 R3500Q. V tomto období bolo zaregistrovaných 538 probandov.

Od roku 2011 sa analyzujú mutácie v génoch pre *ApoB* v exóne 26, LDL-receptor a PCSK9. Kompletné údaje o výsledkoch tejto DNA-analýzy boli u 182 probandov.

Všetci títo probandi absolvovali biochemické a klinické vyšetrenie, ktoré pozostávalo z podrobnej osobnej a rodinnej anamnézy, EKG a fyzikálneho vyšetrenia zameraného na výskyt xantomatózy (šľachové xantómy) a arcus lipoides corneae. U veľkej časti pacientov sa merala hrúbka Achillovej šľachy klinicky aj ultrasograficky.

Porovnávali sme pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, ktorí mali na základe DLCN istú FH (defFH) alebo pravdepodobnú (probable)/možnú (possible) FH (pFH), tab. 1 (s. 105).

Gény *LDLr, ApoB* a *PCSK9* sa analyzovali metódou Next Generation Sequencing (NGS). Vzorky DNA negatívne na mutácie spôsobujúce FH boli ďalej analyzované pomocou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Biochemické vyšetrenie lipidového profilu (cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy) sa robilo na automatickom biochemickom analyzátore oddelenia klinickej biochémie NsP ak. L. Dérera v Bratislave. Štatistická analýza sa robila v programe SPSS neparametrickým Mannovým-Whitneyovým testom a chí-kvadrát testom.

Výsledky

Na základe DLCN-skóre bolo 102 probandov zaradených do skupiny defFH a 89 do skupiny pFH. Pacienti s defFH boli významne mladší, mali významne vyšší výskyt xantomatózy (46,1 % vs 13,5 %, p < 0,001), tab. 2, mali signifikantne vyššiu hladinu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu ako tí, ktorí boli v skupine s pFH (tab. 3).

V oboch skupinách predstavovali muži o málo viac ako tretinu z celého súboru probandov a asi dve tretiny tvorili ženy. Nezistili sme rozdiel vo výskyte ASKVO v osobnej ani rodinnej anamnéze (tab. 2).

DNA-analýza (tab. 4) potvrdila nález patologických variantov (mutácií) u 72,5 % pacientov s klinickou diagnózou defFH, čo bolo takmer 3-krát viac ako u pacientov zaradených do skupiny pFH (25,8 %, p < 0,001). Tento štatisticky významný rozdiel bol podmienený významne vyššou prevalenciou mutácií v géne pre *LDLr* (60,8 % vs 14,6 %, p < 0,001). Je zaujímavé, že prevalencia mutácie v géne *apoB* sa medzi oboma skupinami nelíšila (11,8 % vs 10,1 %). Ani u jedného pacienta sa nezistil patologický variant v géne *PCSK9*.

Tab. 2 | Charakteristika pacientov na základe DLCN

	defFH n = 102	pFH n = 89	p
vek (roky)	34,9 ± 14,1	40,6 ± 13,2	< 0,001
muži (n/%)	39 (38,2 %)	29 (32,6 %)	ns
ASKVO pozitívne (n/%)	25 (24,3 %)	13 (14,6 %)	ns
xantomatóza (n/%)	47 (46,1 %)	12 (13,5 %)	< 0,001
ASKVO + familiárna hyperlipoproteinémia (n/%)	79 (77,5 %)	63 (70,8 %)	ns

ASKVO – aterosklerózou podmienené kardiovaskulárne ochorenie **defFH** – istá familiárna hypercholesterolémia **ns** – nespecifikované **pFH** – pravdepodobná familiárna hypercholesterolémia

Tab. 3 | Celkový cholesterol a LDL-cholesterol

	defFH n = 102	pFH n = 89	p
celkový cholesterol (mmol/l)	9,56 ± 1,91	8,34 ± 1,07	< 0,001
LDL-C (mmol/l)	7,16 ± 1,61	6,06 ± 0,95	< 0,001

defFH – istá familiárna hypercholesterolémia **pFH** – pravdepodobná familiárna hypercholesterolémia

Diskusia

Na základe DLCN-skóre sa naši pacienti s defFH a pFH nelíšili v osobnej ani rodinnej anamnéze včasných ASKVO. Dôvodom môže byť jednak veľkosť súboru, ale aj skutočnosť, že v období, v ktorom sa pacienti zaraďovali do registra MedPed, takmer všetci už užívali hypolipemickú liečbu, ktorá významne znižuje riziko ASKVO v primárnej aj sekundárnej prevencii [8]. Prekvapilo nás, keď sme zistili, že v registri MedPed-centra je evidovaná približne iba jedna tretina mužov. Vieme, že FH nie je ochorenie viazané na pohlavie. Čo je teda príčinou? K odpovedi by mohlo pomôcť, keby sme vedeli, aký je podiel mužov, ktorí absolvujú preventívne vyšetrenie u všeobecného lekára a koľkí muži prídu na vyšetrenie do MedPed-centra, keď im to ich lekár odporučí. Máme aj vlastnú skúsenosť z klinickej praxe o neochote mužov osloviť svojich príbuzných, aby prišli na vyšetrenie v rámci kaskádového skríningu. Ženy sú oveľa ústretovejšie.

DLCN potvrdilo rozdiely v závažnosti hypercholesterolémie medzi defFH a pFH. Tieto informácie vieme získať vtedy, keď pátrame po údaji o bazálnej hladine cholesterolu v dokumentácii pacienta, ktorú vedie jeho všeobecný lekár, lebo veľa pacientov prichádza do MedPed-centra už na liečbe. Ide o veľmi dôležitý údaj pre DLCN-skóre. Odhaliť závažnú hypercholesterolémiu u prvostupňových príbuzných umožňuje tiež kaskádový skríning v rodine, ktorý súčasne predstavuje prevenciu ASKVO ako základný princíp projektu MedPed. Xantó-

Tab. 4 | Prevalencia patologických variantov (mutácií)

	defFH n = 102	pFH n = 89	p
LDL-receptor + apoB	74 (72,5 %)	23 (25,8 %)	< 0,001
LDL-receptor	62 (60,8 %)	13 (14,6 %)	< 0,001
ApoB	12 (11,8 %)	9 (10,1 %)	ns

defFH – istá familiárna hypercholesterolémia **ns** – nespecifikované **pFH** – pravdepodobná familiárna hypercholesterolémia

proLékaře.cz | 11.11.2026

my na Achillových šľachách sú patognomickým znakom pre FH, ale pomocou palpácie sa stále zriedkavejšie diagnostikujú. Z toho dôvodu bola zavedená diagnostika pomocou ultrasonografie (USG) [9]. Medzi našimi pacientmi s defFH sme zaznamenali výskyt šľachových xantómov alebo arcus lipoides corneae až v 46,1 % a u týchto osôb sa potvrdila mutácia v géne pre FH v 93,6 %. USG-meranie hrúbky Achillovej šľachy je nenáročné a potvrdili sme, že vie pomôcť pri rozhodovaní o potrebe robiť DNA-analýzu.

Diagnóza mutácie v niektorom z troch génov spojených s defFH motivuje pacienta aj jeho rodinných príslušníkov ku lepšej adherencii k liečbe aj k akceptácii kaskádového skríningu. DLCN-skóre potvrdilo u našich pacientov s defFH 4-krát častejšie mutáciu v géne pre LDL-receptor ako u pacientov s možnou alebo pravdepodobnou FH. Je zaujímavé, že prevalencia mutácie v géne *ApoB* sa nelíšila medzi skupinami defFH a pFH. Rovnako vysoký výskyt mutácie v géne *ApoB* sme zistili aj pri analýze registra slovenských centier MedPed [10] a vysoká prevalencia bola aj v slovenskej všeobecnej populácii [11].

DLCN-skóre a DNA-analýza metódou NGS boli tiež kritériami pre diagnózu FH u rodičov 11-ročných detí, ktoré mali v povinnom univerzálnom skríningu zvýšenú hladinu celkového cholesterolu (> 4,84 mmol/l). Rodičia s geneticky potvrdenou FH mali priemernú hladinu LDL-C 4,94 ± 0,61 mmol/l (min 4,0 – max 5,5 mmol/l) a bez genetickej analýzy na základe DLCN boli hodnotení iba ako pFH. Hladina cholesterolu ich detí bola v rozmedzí 5,3–6,8 mmol/l [12].

Ukázali sme, že v projekte MedPed predstavuje DLCN efektívne kritérium pre genetické potvrdenie FH. Dá sa predpokladať, že v kombinácii s univerzálnym skríningom FH u detí by sa mohol významne zlepšiť záchyt monogénovej FH, a tým aj efektívna primárna prevencia včasných kardiovaskulárnych príhod.

Literatúra

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill: New York 1995: 1981–2030. 3th ed. ISBN 978-0070607316.

2. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M et al. The risk of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia is influenced by variation in genes of the reverse cholesterol transport pathway and the low density lipoprotein oxidation pathway. Eur Heart J 2010; 31(8): 1007–1012. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp538>.

3. Sharifi M, Futema M, Nair D et al. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. Curr Cardiol Rep 2017; 19(5): 44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-017-0848-8>.

4. WHO-Human genetics DoNDP. Familial hypercholesterolemia- Report of a second WHO consultation. Geneva: WHO 1999.

5. Williams RR, Schumaker C, Barlow G et al. Documented need for more effective diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia according to data from 502 heterozygotes in Utah. Am J Cardiol 1993; 72(10): 18D–24D. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(93)90006-x>.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 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>. Erratum in: Eur Heart J 2020; 41(44): 4255. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826>.

7. Haralambos K, Ashfield-Watt P, McDowell IF. Diagnostic scoring for familial hypercholesterolaemia in practice. Curr Opin Lipidol 2016; 27(4): 367–374. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000325>.

8. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008; 337: a2423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2423>.

9. Junyent M, Gilabert R, Zambón D et al. The Use of Achilles Tendon Sonography to Distinguish Familial Hypercholesterolemia from Other Genetic Dyslipidemias. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(10); 2203–2208. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000183888.48105.d1>.

10. Gabčová D, Vohnout B, Staníková D et al. The molecular genetic background of familial hypercholesterolemia: data from the Slovak nation-wide survey. Physiol Res 2017; 66(1): 75–84. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933348>.

11. Gašparovič J, Bašistová Z, Fábryová L et al. [Slovak MED PED FH group]. Familial defective apolipoprotein B-100 in Slovakia: Are differences in prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 explained by ethnicity? Atherosclerosis 2007; 194(2): e95-e107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.015>.

12. Rašlová K, Freiberger T, Vohnout B et al. Detecting familial hypercholesterolemia: An observational study leveraging mandatory universal pediatric total cholesterol screening in Slovakia. J Clin Lipidology 2024; 18(4): e537-e547. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.03.009>.