

다양한 대사적 이상을 나타낸 가족성 복합 고지혈증 가계 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

이성규 · 박지원 · 김윤정 · 홍은경 · 채봉남 · 정윤석 · 이관우 · 김현만

One Family of Familial Combined Hyperlipidemia Associated with Various Metabolic Abnormalities

Seong-Kyu Lee, Jee-Won Park, Yoon-Jung Kim, Eun-Gyoung Hong,
Bong-Nam Chae, Yoon-Sok Chung, Kwan-Woo Lee and Hyeon-Man Kim

*Department of Endocrinology and Metabolism,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

ABSTRACT

Familial combined hyperlipidemia is one of the monogenic disorders frequently found in humans and is seen in 0.5~2% of the general population, accounting for at least 10% of persons with premature atherosclerosis. The distinguishing feature of familial combined hyperlipidemia, in comparison with other single-gene abnormalities of lipoprotein metabolism, is that not all affected members have the same plasma lipid phenotype; some individuals have an elevation of cholesterol concentration alone (type IIa lipoprotein pattern), while some others have an elevation of triglyceride concentration alone (type IV pattern), and still others have elevations of both values (type IIb pattern). In any one person, the lipid phenotype can change as a result of dietary or drug treatment. Familial combined hyperlipidemia should be suspected in those subjects with moderate hypertriglyceridemia and/or moderate hypercholesterolemia (lipoprotein types IIa, IIb, IV), especially when premature coronary heart disease is evident in the family history. Low plasma HDL-cholesterol, obesity, insulin resistance and hyperuricemia are often present. Family members affected by familial combined hyperlipidemia should be identified and be treated, since the condition is associated with premature coronary heart disease. We have found one family of familial combined hyperlipidemia with one member (case 1) associated with insulin resistance, hyperuricemia and gout, and another member (case 2) associated with diabetes mellitus and infertility. (J Kor Soc Endocrinol 14:418-424, 1999)

Key Words: Familial Combined Hyperlipidemia, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus

접수일자: 1999년 2월 1일

통과일자: 1999년 3월 9일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과

서 론

가족성 복합 고지혈증은 1973년에 Goldstein 등에 의해 처음으로 기술된 질환으로[1~3], 혈중 콜레스테롤과 중성지방이 증가하고 관상동맥질환의 빈도가 증가하는 아직 원인이 밝혀지지 않은 상염색체 우성 유전질환이다[2~4]. 가족성 복합 고지혈증의 표현형은 고아포베타지단백혈증 환자에서 보이는 것과 유사하며, 또한 X중후군 환자에서 보이는 양상과도 유사한 것으로 알려져 있다[5~7]. 가족성 복합 고지혈증은 혈중 콜레스테롤과 중성지방이 둘다 증가되어 있거나 혹은 둘중 하나가 중등도로 증가되어 있는 것과 같은 환자에서도 시간에 따라서 고지혈증의 양상이 다양하게 변할 수 있는 것, 그리고 가족내에서도 이환된 개체간에 주된 고지혈증의 양상이 다양한 것이 임상적 특징인 것으로 보고되어져 있다[1]. 이 질환은 의심할 여지 없이 동맥경화의 증가와 관계가 있고, 60세 이하의 관상동맥질환의 원인중 15~20%를 차지하는 것으로 보고되어져 있다[1,4]. 이 질환은 심근경색의 확실한 위험 인자이므로 조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 고지혈증 환자에서 이 질환의 발견과 치료를 위하여 노력해야 할 것으로 사료된다.

저자들은 조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 가족성 복합 고지혈증 가계에서 30대에 인슐린저항성, 고노산혈증, 통풍을 보이는 증례와 당뇨병과 불임 등

반한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자: 강 O 령, 38세 남자

주 소: 간헐적 흉통

현병력: 2년전에 오른쪽 엄지 발가락과 발목 통증으로 ○○ 대학병원에서 통풍 진단받고 allopurinol 복용해오고 있었고, 당시 고지혈증(혈중 콜레스테롤 327 mg/dL, 중성지방 864 mg/dL)을 발견하였으나 더 이상의 검사나 치료는 받지 않았으며, 1년전의 검사에서도 혈중 콜레스테롤 302 mg/dL, 중성지방 722 mg/dL이었으나 역시 치료받지 않았다. 보통, 취장염의 병력은 없었으나, 최근 수개월전 부터는 운동과 관계없이 간헐적으로 흉통을 느꼈고, 조기 관상동맥질환의 가족력과 여동생이 고지혈증이 있어 본원 방문하였다.

과거력: 2년전에 통풍과 고지혈증 진단 받음

가족력: 아버지는 50세때 ○○ 대학병원에서 협심증의 진단하에 치료받아 왔으며, 62세때는 관상동맥 확장술을 시행받았으며, 최근의 혈중 총콜레스테롤은 234 mg/dL, 중성지방은 443 mg/dL이었다. 어머니는 40대에 ○○ 대학병원에서 당뇨병 진단 받고 지금까지 치료중이며, 최근의 혈중 총콜레스테롤은 161 mg/dL, 중성지방은 337 mg/dL이었다. 누나는 현재 40세로 혈중 총콜레스테롤은 254 mg/dL이고, 공복 혈당은 86

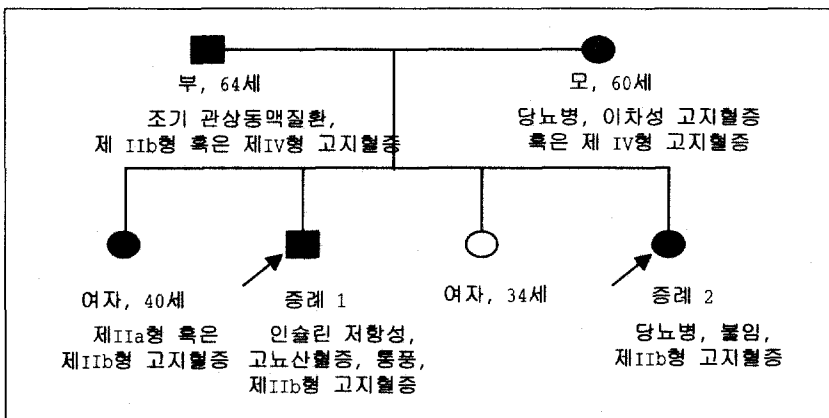


Fig. 1. Family tree(pedigree).

mg/dL이었고, 혈중 중성지방은 검사받지 않아 알 수 없었다. 34세된 환자의 여동생은 건강 검진에서 특이 소견 없었고, 고지혈증 소견도 없었다고 한다. 33세된 여동생은 증례 2이다.

가계도: Fig. 1

습 관: 음주는 소량하는 편이고, 최근 5개월전부터는 금연중이다.

계통적 문진: 운동과 관계없이 간헐적으로 흉부 통증이 있었다. 그외에 복통 등의 다른 특이 소견은 없었다.

이학적 소견: 내원시 키 168 cm, 체중 74 kg, 체질량지수 26.4 kg/m², 허리/엉덩이 둘레비 0.93, 혈압은 130/95 mmHg, 체온 36.5℃, 호흡수 분당 18회, 맥박수 분당 73회이었다. 두경부 진찰 소견에 이상소견 없었고, 심음과 호흡음은 정상이었으며, 복부 및 사지 진찰소견도 정상이었다. 진황색종이나 황색관종 소견도 없었다.

검사의 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 13.1 g/dL, 헤마토크리트 37.8%, 백혈구 6,800/mm³, 혈소판 241,000/mm³ 였으며 생화학 검사상 공복혈당 100 mg/dL, 식후 2시간 혈당 120 mg/dL, 총단백 7.5 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총 칼슘 9.5 mg/dL, 무기인 4.2 mg/dL, 요산 8.2 mg/dL, BUN 13.5 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL, AST 25 U/L, ALT 37 U/L, Na 138 mMol/L, K 3.9 mMol/L이었다. 혈중 총콜레스테롤은 303 mg/dL, 중성지방은 640 mg/dL, 고밀도지단백-콜레스테롤은 50 mg/dL, 저밀도지단백-콜레스테롤은 156 mg/dL이었다. 혈중 유리지방산 507 μEq/L (정상: 150-600), Lp(a) 2.0 mg/dL (정상: 0.0~30.0), Apo A1 167 mg/dL (정상: 85~185), Apo B 128 mg/dL (정상: 55~155)이었다. 공복 인슐린 농도는 4.6 μU/mL, 식후 2시간 인슐린 농도는 43.3 μU/mL이었다. 갑상성 호르몬 검사상 free T₄ 1.19 ng/dL, TSH 1.43 μU/mL로 정상소견이었다. 심전도 및 흉부 X선 촬영상 정상이었다.

운동부하 심전도 검사: Bruce protocol 검사에서 양성이었다.

핵의학 검사: Myocardium Thallium SPECT상 심근의 전중격부분 (anterior septal segment)에서 Dipyri-

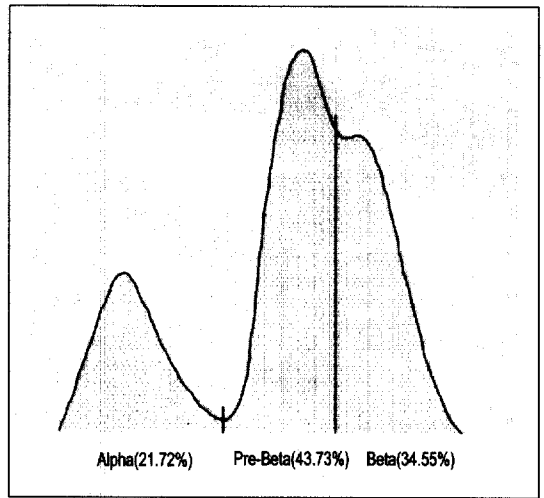


Fig. 2. Lipoprotein Electrophoresis of case 1.

damole 투여후 심근허혈 소견을 보였다.

관상동맥조영술 검사: 정상

혈청 지단백 전기영동 검사: Fig. 2

정상혈당 클램프 검사: 정상혈당 클램프 검사상 말초조직의 포도당 이용률이 5.44 mg/kg/min로 정상 범위인 6~10 mg/kg/min에 비하여 인슐린저항성을 보였다.

임상경과: 인슐린저항성, 고노산혈증 및 통풍이 동반된 가족성 복합 고지혈증으로 진단하고 식사요법, 운동요법 및 allopurinol과 gemfibrozil로 치료하며 추적 관찰중이다.

증 례 2

환 자: 강 O 미, 여자, 33세

주 소: 불임

현병력: 4년전 결혼하였으나 임신이 되지 않아 불임에 대한 검사위해 본원 방문하였다.

과거력: 특이소견 없음

가계도: Fig. 1

계통적 문진: 복통 및 흉부 통증 등의 특이 소견 없음

이학적 소견: 내원시 키 159cm, 체중 62kg, 체질량지수 24.5 kg/m², 허리/엉덩이 둘레비 0.89, 체지방 34%, 혈압은 130/90 mmHg, 체온 36.7℃, 호흡수 분

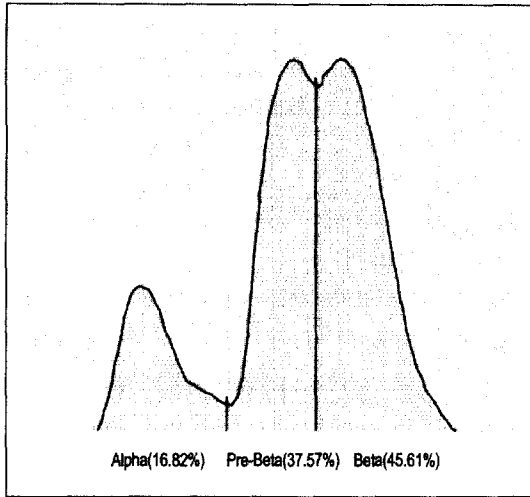


Fig. 3. Lipoprotein Electrophoresis of case 2

당 19회, 맥박수 분당 90회이었다. 두경부 진찰 소견에 이상소견 없었고, 심음과 호흡음은 정상이었으며, 복부 진찰 소견에서 특이 소견 없었고 사지 진찰소견에서는 양쪽 팔꿈치와 무릎에 황색의 구진(eruptive xanthoma)이 있었고, 가려움증이나 통증은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 13.2 g/dL, 헤마토크리트 39.3, 백혈구 6,400/mm³, 혈소판 362,000/mm³였으며 생화학 검사상 공복혈당 296 mg/dL, 총 단백질 8.1 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, 총 칼슘 10.5mg/dL, 무기인 4.6 mg/dL, 요산 6.2 mg/dL, BUN 14.6 mg/dL, Cr 0.8 mg/dl, AST 29 U/L, ALT 36 U/L, Na 135 mMol/L, K 4.6 mMol/L이었다. 혈중 총콜레스테롤은 507 mg/dL, 중성지방은 2580 mg/dL, 고밀도지단백-콜레스테롤은 40 mg/dL, 저밀도지단백-콜레스테롤은 181 mg/dL이었다. 채혈한 피를 밤새 냉장 보관후 관찰시 상층부에 크림색층은 없었다. 혈중 유리지방산 1500 μ Eq/L, Lp(a) 70.0 mg/dL, Apo A1 159 mg/dL, Apo B 172 mg/dL이었다. 당화혈색소 12.5%, 프락토사민(fructosamine) 374 μ mol/L(정상: 247~280)이었다. 24시간 소변검사서 단백질뇨 및 미세단백뇨는 없었다. 심혈관계 자율신경검사상 이상소견이 있었으나, 진동각역치 검사, 하지 도플러 검사, 망막 안저 촬영 검사, 심전도 검사는 정상이었다.

운동부하 심전도 검사: Bruce protocol 검사에서 정상 소견이었다.

방사선학적 검사: 흉부 X선 촬영상 정상이었고, 복부 초음파 검사상 신장, 담낭, 췌장, 비장에 특이소견 없었고, 간초음파 음영상 지방간 소견을 보였다.

혈청 지단백 전기영동 검사: Fig. 3

경구 당부하검사:

| | 혈당 (mg/dL) | 인슐린 (uIU/mL) | C-peptide (ng/mL) |
|------|---------------|-----------------|----------------------|
| 0분 | 296 | 6.9 | 2.71 |
| 30분 | 456 | 15.9 | 3.40 |
| 60분 | 564 | 20.4 | 3.98 |
| 90분 | 565 | 19.5 | 4.44 |
| 120분 | 549 | 20.1 | 4.97 |

내분비 검사: LH 7.9 mIU/mL, FSH 6.0 mIU/mL, Cortisol 8.9ug/dL, TSH 1.42 uIU/mL, DHEA-S 143.2 ug/dL, 17 α -OH-progesterone 0.44 ng/mL, Testosterone 0.2 ng/mL이하로 정상 소견이었다.

산부인과적 검사: 이상소견 없었다.

피부 조직검사: 팔꿈치의 황색 구진의 조직검사에서 황색종 소견을 보였다.

임상 경과: 제2형 당뇨병과 불임이 동반된 가족성 복합 고지혈증으로 진단하고 식사요법, 운동요법, 인슐린 치료, 메트포르민 및 gemfibrozil로 치료하며 추적 관찰중이다.

고 찰

가족성 복합 고지혈증은 서구인에서 전 인구의 약 0.5~2%에서 발생하는 흔한 질환이고, 조기 관상동맥 질환을 갖고 있는 환자에서 적어도 10%에서 이 질환이 발견되는 것으로 알려져 있다[1~4,8]. Goldstein 등의 보고에 의하면, 가족성 복합 고지혈증 환자들은 혈중 콜레스테롤 및 중성지방이 30% 증가되어 있었고 가족내의 표현형의 발현은 다양하였다[1]. 이 질환을 갖고 있는 환자의 친척의 약 50%가 고지혈증을 보였는데, 이 중 약 1/3은 고콜레스테롤혈증(제IIa형 고지혈증), 약 1/3은 고중성지방혈증(제IV형 또는 제V형 고지혈증), 나머지 1/3은 고콜레스테롤혈증 및 고중성

지방혈증 두 가지 모두(제Ⅱb형 고지혈증)를 보였다[1]. 가족성 복합 고지혈증이 가족성 고콜레스테롤혈증과 다른 점은 소아 환자에서 제Ⅱa 표현형은 절대 보이지 않고 초기 증후로 고중성지방혈증이 나타난다는 점이고[9], 가족성 고중성지방혈증과 다른 점은 가족성 고중성지방혈증은 절대 제Ⅱa형, 제Ⅱb형 표현형은 갖지 않는다는 점이다[9]. 본 증례들은 둘다 제Ⅱb형이었고 아버지는 조기 관상동맥질환이 있는 제Ⅱb형 혹은 제Ⅳ형 고지혈증으로 추측되었다. 어머니는 당뇨병에 의한 이차성 고지혈증이거나 제Ⅳ형 고지혈증으로 생각되었다. 40세된 누나는 혈중 중성지방의 수치를 몰라 정확히 판단할 수 없었지만 고콜레스테롤혈증이 있는 것으로 보아 제Ⅱa형 혹은 제Ⅱb형 고지혈증으로 추정되었다.

1986년 가족성 복합 고지혈증에 대한 워크샵에서는 가족성 복합 고지혈증의 발현은 20대까지는 나타나지 않는 것으로 보고하였고, 가족성 복합 고지혈증이 발현되는 나이는 아직 확실하지 않다고 하였다[4]. Cortner 등[10]은 조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 가계에서 소아시기에 고지혈증이 있어 조사한 결과 이들 가계에서 21%에서는 가족성 고콜레스테롤혈증, 67%에서 가족성 복합 고지혈증, 11%에서 고아포베타지단백혈증이 발견되었고, 가족성 복합 고지혈증은 가족성 고콜레스테롤혈증보다 3배이상 흔하다고 보고하였다. 이렇게 여러 가계에서 이 질환이 발현되는 나이가 다른 것은, 이 질환이 균일하지 않은 다양한 질환의 복합체임을 시사하는 것이다[11].

이 질환의 유전적 결함에 대한 실체는 아직 밝혀져 있지 않다. apoB₁₀₀의 함성이 증가되고 초저밀도지단백과 저밀도지단백-apoB의 대사속도가 빠르다고 보고되어 있다[4]. 결국 가족성 복합 고지혈증에서는 apoB가 증가되는데, 이는 대개 저밀도지단백의 증가를 반영하지만, 초저밀도지단백-apoB의 증가를 반영하는 경우도 있는 것으로 보고되어져 있다[12]. 본 증례들에서는 증례 2에서만 apoB가 증가되어 있었다.

가족성 복합 고지혈증의 표현형은 고아포베타지단백혈증 환자에서 보이는 것과 유사하다고 알려져 있다 [11,13]. 고아포베타지단백혈증은 Sniderman 등[5]에 의해 처음 기술되었는데, 저밀도지단백-콜레스테롤이

정상 수준임에도 불구하고 저밀도지단백-apoB가 증가되는 저밀도지단백 입자가 조밀한 것이 특징인 증후군이다. 이런 환자는 보통 고중성지방혈증을 보이고 임상적으로 관상동맥, 뇌동맥, 말초동맥에 동맥경화성 변화가 유발되기 쉬운 것으로 알려져 있다[9,14]. 이런 증후들은 가족성 복합 고지혈증에서도 발견되는데, 이 두 질환은 공통되는 부분이 상당히 많다[9,11,13]. 두 질환 모두에서 초저밀도지단백-apoB 및 저밀도지단백-apoB의 함성이 증가되어 있다고 보고되어져 있다 [14]. 그러나 고아포베타지단백혈증 환자에서는 저밀도지단백-콜레스테롤의 증가는 동반되지 않는다[14]. 고아포베타지단백혈증과 가족성 복합 고지혈증은 비슷한 표현형을 나타내고 apoB의 과잉생산이라는 공통적인 대사이상을 나타내기 때문에 유사한 질환이라고 여겨질 수 있다. 그러나 가족성 복합 고지혈증은 우성 유전을 하고 고아포베타지단백혈증은 다인자 유전을 한다[1~4,9,11]. 유전 결함이 밝혀질 때까지는 고아포베타지단백혈증이 제Ⅳ형 고지혈증 표현형을 가지는 가족성 복합 고지혈증의 한 부류인지 아니면 또 다른 하나의 질환인지는 확실치 않을 것이다[9,11].

가족성 복합 고지혈증에서는 고밀도지단백의 저하, 비만증, 인슐린 저항성, 고요산혈증이 자주 나타나는 것으로 알려져 있는데[15], 이러한 양상은 X증후군 환자에서 보이는 것과 유사하다[7]. X증후군은 혈중 저밀도지단백과 중성지방의 증가, 고밀도지단백의 감소, 그리고 인슐린저항성과 이를 보상하기 위한 고인슐린혈증, 지단백 대사의 이상, 고혈압, 고요산혈증, 관상동맥질환을 포함하는 증후군인데[7], 본 증례 1은 고혈압과 관상동맥촬영상 관상동맥질환은 없었지만 인슐린저항성이 있고, 고요산혈증 및 통풍이 있어 X증후군 특징의 일부를 보이며, 지단백 대사의 이상으로 가족성 복합 고지혈증이 동반된 것으로 생각되었다. 한편, 당뇨병과 복합 고지혈증을 갖고 있는 환자는 가족성 복합 고지혈증에 대한 유전적 감수성이 증가되어 있는 것으로 알려져 있는데, 본 가계에서는 증례 2가 여기에 해당되는 것으로 생각된다.

가족성 복합 고지혈증의 임상적 발현은 있다면, 매우 경미하거나, 비특이적인 것으로 알려져 있다[11]. 황색판종, arcus corneae 혹은 동맥경화성 혈관 질환이

유일한 진단적 단서일 수 있다[11]. 전황색종이 이 질환의 특징은 아니나, 전황색종이 있는 경우에 이 질환을 의심해 볼 수 있고, 중등도로 증가된 고중성지방혈증이나 중등도로 증가된 고콜레스테롤혈증이 있는 경우에, 특히 가족력에 조기 관상동맥질환이 있는 경우에 이 질환을 의심하게 된다. 당뇨병, 신증후군, 갑상선기능저하증 등과 같은 가족성 복합 고지혈증과 표현형이 유사한 이차적 질환과 다른 일차적 질환을 배제한 상태에서 이환된 개체와 가족에서 다양한 고지혈증 임상적 표현형을 확인한 후에 가족성 복합 고지혈증 진단이 내려진다[11,15]. 본 증례들도 가족력에서 조기 관상동맥질환을 확인하였고, 다른 이차적 고지혈증을 배제한 상태에서 이환된 개체에서 형제간에 표현형이 제Ⅲb 고지혈증임을 확인하였고, 다른 가족에서도 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증이 있음을 확인하고 진단하였다.

가족성 복합 고지혈증의 치료로는 체중조절, 식사요법, 약물치료 등이 있다. 고지혈증에 기여하는 비만증과 인슐린저항성같은 대사적 이상은 체중조절과 식사요법으로 조절한다[15]. 그러나 이러한 치료가 고지혈증 자체를 치료하기에는 불충분하기 때문에 약물치료로 고지혈증 자체를 조절한다[15]. 약물치료시에는 두드러진 고지혈증에 중점을 두고 치료한다[15]. 총콜레스테롤과 저밀도지단백-콜레스테롤은 콜레스테롤 합성 억제제, 니코틴산(niacin), 담즙산 결합수지로 치료할 수 있는데 niacin은 내당능장애, 고요산혈증을 야기하거나 악화시킬 수 있고, 담즙산 결합수지는 고중성지방혈증을 야기할 수 있기 때문에 콜레스테롤 합성 억제제가 선호된다[16]. 피브린산 유도체인 gemfibrozil은 혈중 중성지방을 낮추고, 고밀도 콜레스테롤을 올리기 때문에 관상동맥질환의 발생을 낮춘다고 알려져 있지만[17], 제Ⅳ형 고지혈증 환자에서 초저밀도지단백의 저밀도지단백으로의 전환을 촉진시켜 결과적으로 저밀도지단백-콜레스테롤을 증가시키는 단점이 있다[9]. 그러나 이 문제는 콜레스테롤 합성 억제제를 함께 복용함으로써 극복될 수 있다[18]. 하지만 근질환의 가능성 때문에 피브린산 유도체와 콜레스테롤 합성 억제제를 동시에 사용하는 것은 조심해야 한다[9].

이 질환은 의심할 여지 없이 동맥경화의 증가와 관

계가 있으며[4], 심근경색의 확실한 위험 인자이다. 본 증례들과 같이 인슐린저항성과 고요산혈증, 통풍 그리고 당뇨병과 같은 다른 대사적 이상을 동반한 가족성 복합 고지혈증의 경우, 관상동맥질환에 대한 위험이 더욱 높을 것으로 생각되어, 환자의 조기 발견과 치료에 세심한 주의가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 조기 관상동맥질환의 가족력이 있는 가족성 복합 고지혈증 가계에서 다른 대사적 이상으로 인슐린저항성, 고요산혈증, 통풍을 보이는 증례와 당뇨병과 불임을 동반한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL and Motulsky AG: *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* 52:1544-1568, 1973
2. Nikkila EA and Aro A: *Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart disease. Lancet* 1:954-959, 1973
3. Rose HG, Kranz P, Weinstock M, Juliano J and Haft II: *Inheritance of combined hyperlipoproteinemia: evidence for a new lipoprotein phenotype. Am J Med* 54:148-160, 1973
4. Grundy SM, Chait A and Brunzell JD: *Familial combined hyperlipidemia workshop. Arteriosclerosis* 7:203-207, 1987
5. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, Skinner B, Teng B and Kwiterovich PO Jr: *Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density [β] lipoproteins]. Proc Natl Acad Sci USA*

- 77:604-608, 1980
6. Krauss RM: *Dense low density lipoproteins and coronary artery disease. Am J Cardiol* 75: 53B-57B, 1995
 7. Reaven GM: *Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol Rev* 75:473-486, 1995
 8. Boman H, Ott J, Hazzard WR, Albers JJ, Cooper MN and Motulsky AG: *Familial hyperlipidemia in 95 randomly ascertained hyperlipidemic men. Clin Genet* 13:108[Abstract], 1978
 9. 김진규: 임상지질학. 117-119, 의학출판사, 1995
 10. Cortner JA, Coates PM and Gallagher PR: *Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. J Pediatr* 116: 514-519, 1990
 11. Jean Davignon and Jacques Genest Jr: *Genetics of lipoprotein disorders: Lipid disorders. In Hoeg JM (eds): Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 27:521-550, W.B. Saunders Company, 1998
 12. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E and McDonald GB: *Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. J Lipid Res* 24:147-155, 1983
 13. Kwiterovich PO Jr, Coresh J and Bachorik PS: *Prevalence of hyperapobetalipo-proteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged ≤ 50 years) and women (aged ≤ 60 years) with coronary artery disease. Am J Cardiol* 71: 631-639, 1993
 14. Teng B, Sniderman AD, Soutar AK and Thompson GR: *Metabolic basis of hyperapobetalipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. J Clin Invest* 77:663-672, 1986
 15. Mahley RW, Weisgraber KH and Farese Jr RV: *Disorders of lipid metabolism. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds): Williams Textbook of Endocrinology, ed 9, W.B. Saunders Company, 1998, p1129*
 16. Crouse JR III: *Hypertriglyceridemia: a contraindication to the use of bile acid binding resins. Am J Med* 83:243-248, 1987
 17. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjoblom T and Nikkila EA: *Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med* 317: 1237-1245, 1987
 18. East C, Bilheimer DW and Grundy SM: *Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. Ann Intern Med* 109:25-32, 1988