

Pediatrics

PRE PRAX

S1
2011

www.solen.sk

ISSN 1337-4443

Odporúčania pre diagnostiku a liečbu dyslipidemií u detí a adolescentov

Suplement 1

Odporúčania pre diagnostiku a liečbu dyslipidémií u detí a adolescentov

SLOVENSKÁ ASOCIÁCIA ATEROSKLERÓZY ^a
a
SLOVENSKÁ PEDIATRICKÁ SPOLOČNOSŤ ^b

*Recommendations for diagnosis and treatment
of dyslipidaemia in children and adolescents*

SLOVAK ASSOCIATION OF ATHEROSCLEROSIS ^a
and
SLOVAK PEDIATRIC SOCIETY ^b

Panel odborníkov:

Koordinátori: Ľubomíra Fábryová ^{a1}, Anna Hlavatá ^{a,b2}, Eva Čižárová ^{b3}, Pavol Šimurka ^{b4}

Členovia panelu (abecedne): Mária Debreová ^{b5}, Andrej Dukát ^{a6}, Dušan Meško ⁷, Daniel Pella ^{a8}, Katarína Rašlová ^{a9}, Jana Šaligová ^{b10}, Viera Vršanská ^{b11}

¹Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava

²2. detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského LF UK a DFNSP, Bratislava

³Neštátna kardiologická ambulancia pre deti, dorast a vysokoškolskú mládež, Bratislava

⁴Detská klinika FNSP Trenčín

⁵Lipmet spol. s r.o. – metabolická ambulancia, Poprad

⁶II. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

⁷Klinika telovýchovného lekárstva UK JLF a MFN, Martin

⁸II. Interná klinika UPJŠ a FNLP, Košice

⁹Mebolické centrum K. Rašlovej s.r.o., Bratislava

¹⁰Detská fakultná nemocnica, Košice

¹¹NÚSCH – Detské kardiocentrum, Bratislava

Ateroskleróza so svojimi klinickými následkami začína už v detskom veku. Dyslipoproteinémie nie sú zriedkavým nálezom v bežnej klinickej praxi pediatra. Nasledujúce odporúčania sú zamerané na problematiku dyslipoproteinémií u detí a adolescentov, ako najvýznamnejšieho a najskôr zachytiteľného rizikového faktora srdcovocievnych ochorení, ktorého včasnou diagnostikou a liečbou môžeme dosiahnuť prevenciu a spomalenie aterosklerotického procesu, ako aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti.

Hlavnou úlohou pediatrov je preventívne ovplyvňovanie celej detskej populácie, ale najmä skrining, diagnostika a adekvátna liečba detí s vysokým rizikom rozvoja predčasnej aterosklerózy. (Alg. 3, Tab. 8) (21)

Kľúčové slová: dyslipidémia, deti, adolescenti, odporúčania, kardiovaskulárne ochorenia, prevencia.

The origin of atherosclerosis and cardiovascular diseases begin in childhood. Dyslipidaemias are very frequent in daily clinical practice of pediatricians. Following recommendation is focus on issue of dyslipidaemias in children and adolescents, as most important and earliest detectable risk factor of cardiovascular disease. Early diagnosis and therapy may prevents and retards process of atherosclerosis

and decreases cardiovascular morbidity and mortality in adulthood. One of the main tasks of pediatricians is to have preventive influence on the entire pediatric population, but especially screening, diagnosis and adequate therapy children in high risk of premature atherosclerosis. (Alg. 3, Tab. 8) (21)

Key words: dyslipidaemia, children, adolescents, recommendations, cardiovascular diseases, prevention.

Pediatr. prax. Supl. 2011; 12 (Supl. 1): 3–9

Úvod

Ateroskleróza je v súčasnosti považovaná za ochorenie dospelého veku, avšak začína už v detskom veku. Jej klinické prejavy (infarkt myokardu, angina pectoris, náhla srdcová smrť, cievne mozgové príhody, ischemická choroba dolných končatín, aneuryzma aorty, renovaskulárna hypertenzia) sa objavujú čoraz v mladších vekových skupinách.

Dyslipoproteinémie patria medzi najčastejšie metabolické choroby detského veku. Zvýšené hodnoty celkového, LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu v sére nie sú zriedkavým nálezom v bežnej klinickej praxi pediatra.

Nasledujúce odporúčania sú zamerané na problematiku dyslipoproteinémií (DLP) u detí a adolescentov, ako najvýznamnejšieho a najskôr zachytiteľného rizikového faktora srdcovocievnych ochorení, ktorého včasnou diagnostikou a liečbou môžeme dosiahnuť prevenciu a spomalenie aterosklerotického procesu, ako aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti.

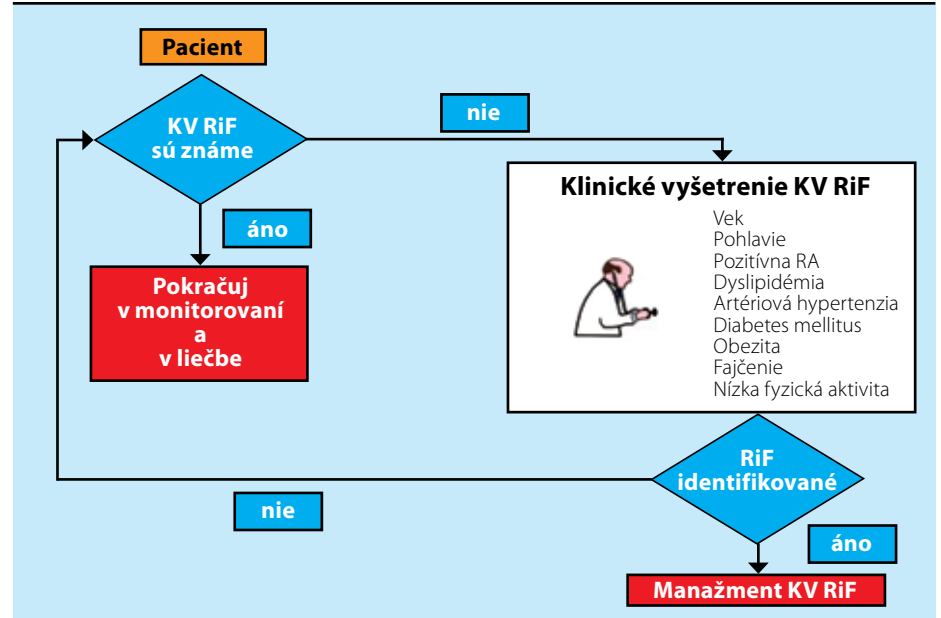
Okrem DLP vyskytujúcich sa v detskom veku existujú však aj iné kardiovaskulárne rizikové faktory, ktoré môžu iniciovať alebo urýchliť rozvoj kardiovaskulárneho ochorenia (obezita, diabetes mellitus, juvenilná hypertenzia, fajčenie, nesprávna životospráva, nedostatok pohybovej aktivity).

Skríning dyslipidémií v detskej a adolescentnej populácii

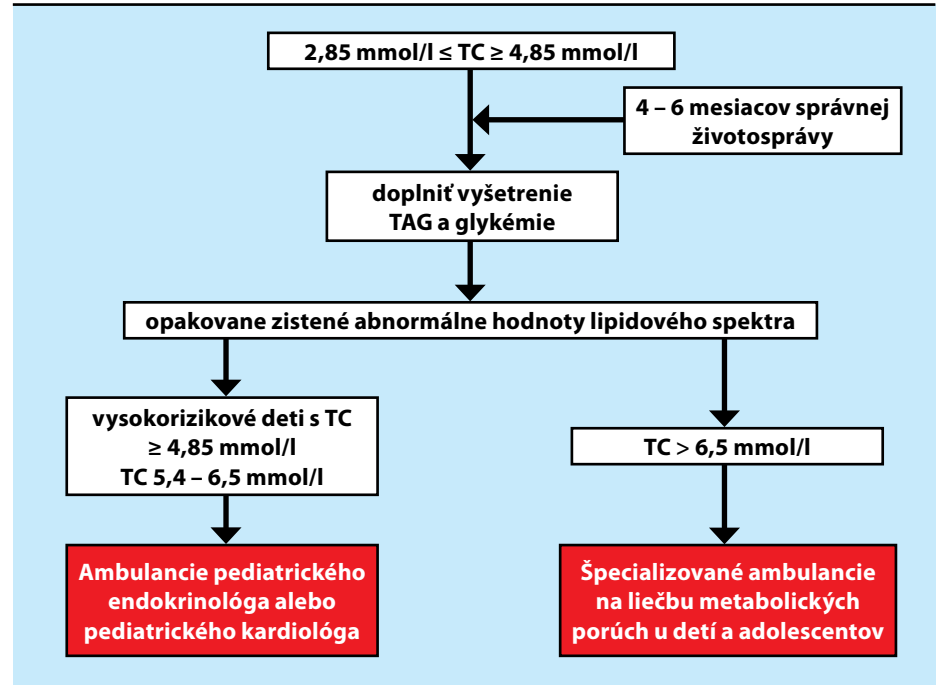
V nadväznosti na alarmujúce výsledky pilotnej štúdie publikovanej v roku 2003 sa od roku 2004 v SR začal na základe Metodického pokynu MZ 13010/2004 vykonávať univerzálny skríning celkového cholesterolu u detí vo veku 11 a 17 rokov (v súčasnosti zvažujeme rozšírenie skríningu o vyšetrenie HDL-cholesterolu). Uvedený postup určuje tri stupne starostlivosti zabezpečujúce diagnostiku s následnou cieľovou liečebno-preventívnou starostlivosťou (nefarmakologickou i farmakologickou) u rizikových jedincov už v rannom období života (alg. 1, alg. 2).

1. stupeň starostlivosti zabezpečuje ambulancia všeobecného lekára pre deti a dorast (VLDD). Pri preventívnej prehliadke u 11 a 17-ročných detí a adolescentov sa

Algoritmus 1. Vyhľadávanie kardiovaskulárnych rizikových faktorov v detskej a adolescentnej populácii



Algoritmus 2. Algoritmus vyšetrovacieho postupu pre VLDD pri pozitívnom cholesterolovom skríningu



okrem rodinnej anamnézy, zmerania antropometrických parametrov a krvného tlaku vyšetrí koncentrácia celkového cholesterolu (TC) v sére (tab. 1). Odber krvi sa vykonáva po 12-hodinovom lačnení, u zdravých detí, bez príznakov akútnej infekcie. Ak sú pri prvom vyšetrení hodnoty TC $\geq 4,85$ mmol/l alebo TC \leq

2,85 mmol/l, po 4 – 6 mesiacoch dodržiavania odporúčaných diétnych a režimových opatrení sa robí reskríning, pri ktorom sa okrem TC vyšetrí aj koncentrácia triacylglycerolov (TAG) a glykémie. Praktický lekár pre deti a dorast dispenzarizuje deti s TC 4,85 – 5,4 mmol/l s negatívnou rodinnou anamnézou. Dôležitou

Tabuľka 1. Hodnotenie sérových lipidov u detí* a adolescentov

Sérové lipidy (mmol/l)	Želateľné hodnoty	Hraničné hodnoty	Abnormálne (rizikové) hodnoty
TC	2,85 – < 4,10	4,10 – < 4,85	≥ 4,85
LDL-C	1,80 – < 2,60	2,60 – < 3,25	≥ 3,25
HDL-C	1,10 (**1,25) – < 1,85 (**2,04)	1,10 (**1,25) – > 0,85	≤ 0,85
TAG	0,42 – < 1,15	1,15 – < 1,50	≥ 1,50

* > 6. rok života

** dievčatá

Tabuľka 2. Rizikové faktory aterosklerózy u detí a adolescentov

Rizikové faktory aterosklerózy	
Neovplyvniteľné	Ovplyvniteľné
<ul style="list-style-type: none"> ■ mužské pohlavie ■ pozitívna rodinná anamnéza u prvostupňových príbuzných (u mužov do 55 rokov, u žien do 65 rokov) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ fajčenie ■ dyslipoproteínémia (dyslipidémia) <ul style="list-style-type: none"> ■ zvýšený TC, LDL-C ■ nízky HDL-C ■ zvýšené TAG ■ artériová hypertenzia ■ diabetes mellitus ■ obezita ■ diéta bohatá na živočíšne tuky a cholesterol ■ nízka fyzická aktivita ■ trombogénne faktory ■ excesívna konzumácia alkoholu ■ homocysteín ■ psychický stres

zložkou jeho práce je edukácia o možnostiach prevencie kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Vysokorizikové deti a adolescentov (≥ 1 kardiovaskulárny rizikový faktor) (tab. 2) odosiela na 2. stupeň (ambulancie pediatrického endokrinológa alebo pediatrického kardiológa) alebo v prípade podozrenia na familiárnu hyperlipoproteínémiu na 3. stupeň starostlivosti (špecializované ambulancie na liečbu metabolických porúch u detí).

2. stupeň starostlivosti zabezpečujú ambulancie pediatrického endokrinológa alebo pediatrického kardiológa v mieste bydliska. Z ambulancie VLDD sú na tieto pracoviská odosielané vysokorizikové deti a adolescenti s hodnotami TC (pri reskríningu) ≥ 4,85 mmol/l, ako aj deti a adolescenti s hodnotami TC (pri reskríningu) 5,4 – 6,5 mmol/l. Odborné ambulancie zabezpečujú stratifikáciu kardiovaskulárneho rizika s podrobným genealogickým vyšetrením prvostupňových príbuzných (súrodenci, rodičia a starí rodičia), zabezpečujú aj laboratórne odbery u rodinných príslušníkov. Na základe týchto vyšetrení urobia klasifikáciu a diferenciálnu diagnostiku DLP a zabezpečia jej následnú liečbu. Vysokorizikových pacientov odosielaajú do špecializovaných ambulancií na liečbu metabolických porúch u detí.

3. stupeň starostlivosti zabezpečujú špecializované ambulancie na liečbu

metabolických porúch u detí (Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Poprad) **so špecializovaným pracoviskom laboratórnej diagnostiky aterosklerózy pre deti a dorast.**

V týchto ambulanciách sa doplnia biochemické vyšetrenia s hlavným zameraním na lipidový status (TC, LDL-C, HDL-C, TAG, apoA-I, apo B, Lp(a)), uskutoční sa molekulárno-genetické vyšetrenie (FDB-100 a izoformy apo-E). Okrem špecializovanej diagnostiky zabezpečujú tieto pracoviská ďalšiu špecializovanú zdravotnú starostlivosť (farmakologickú liečbu) pacientom so závažnými formami DLP (familiárna hypercholesterolémia – TC ≥ 6,5 mmol/l, LDL-C ≥ 4 mmol/l, závažná kombinovaná dyslipidémia), pacientom s kombináciou viacerých kardio-metabolických rizikových faktorov, pacientom so závažnou rodinnou anamnézou. Taktiež zabezpečujú konziliárnu činnosť, doškoľovanie, výskum a koordinujú spoluprácu s inými pracoviskami.

Klasifikácia dyslipoproteínemií

Klasifikácia Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS) z roku 1992 je najjednoduchšia a z hľadiska rozhodovania o nefarmakologickej i farmakologickej liečbe veľmi praktická. Platí ako pre dospelú, tak aj detskú a adolescentnú populáciu. Na základe tejto klasifikácie delíme DLP do troch skupín: **a) izolovaná hypercholesterolémia** (zvýšená hladina

celkového a LDL-cholesterolu), **b) izolovaná hypertriacylglycerolémia** (zvýšená hladina TAG s normálnymi hodnotami celkového a LDL-C), **c) kombinovaná (zmiešaná) hyperlipoproteínémia** (zvýšené hladiny celkového a LDL-C a súčasne aj TAG). Medzi DLP v súčasnosti zaraďujeme aj nízke hodnoty HDL-cholesterolu.

Podľa etiológie DLP ďalej rozdeľujeme na **primárne** a **sekundárne**.

Primárne dyslipoproteínémie (vrodené čiže geneticky podmienené) môžu vzniknúť na podklade monogénového genetického defektu alebo príčina môže byť polygénová (kombinácia genetickej predispozície s faktormi vonkajšieho prostredia – nesprávna životospráva, nízka pohybová aktivita).

Sekundárne dyslipoproteínémie (sú sprievodným znakom iného základného akútneho alebo chronického ochorenia alebo vplyvu iných vonkajších faktorov). V prvom roku života sa najčastejšie stretávame so sekundárnou dyslipidémiou pri glykogenóze a kongenitálnej biliárnej atrezií. V priebehu života pribúdajú aj iné príčiny: diabetes mellitus 1. a 2. typu, hypotyreóza, hepatopatia, nefropatia, mentálna anorexia, používanie hormonálnej antikoncepcie, akútne a chronické infekčné ochorenia.

V detskom veku sa najčastejšie stretávame s hypercholesterolémiou, s pribúdajúcim vekom narastá aj výskyt kombinovanej hyperlipoproteínémie (s nárastom TAG). Izolovaná hypertriacylglycerolémia býva v detskom veku vzácná (väčšinou sekundárneho pôvodu).

Familiárna hypercholesterolémia (FH) – z klinického hľadiska najzávažnejšia vrodená DLP – je autozomálne dominantne dedičné ochorenie charakterizované hypercholesterolémiou, výskytom kožných a šlachových xantómov a vysokým rizikom predčasnej aterosklerózy. FH je zapríčinená mutáciou génu pre LDL receptor lokalizovaného na krátkom ramienku 19. chromozómu (> ako 1000 rôznych mutácií génu (www.ucl.ac.uk/fh/)), čo vedie k defektu syntézy funkčných LDL receptorov. Pri nedostatku funkčných LDL receptorov sa uplatňujú predovšetkým tzv. scavengerové receptory (lokalizované prevažne na makrofágoch), ktoré viažu predovšetkým vysokoaterogénne oxidované resp. glykooxidované LDL častice s akceleráciou predčasnej aterosklerózy. FH sa vyskytuje v dvoch formách, homozygotnej (frekvencia 1 : milión) a heterozygotnej, ktorá je podstatne častejšia (frekvencia 1 : 500). Homozygotná forma FH je veľmi vzácná (funkčné LDL receptory úplne chýbajú, hladiny LDL-C sú 4 – 5-násobne vyššie a ateroskleróza

Tabuľka 3. Základné princípy diéty pri dyslipoproteinemiách

- znížiť kalorický príjem s cieľom dosiahnuť normálnu hmotnosť
- znížiť obsah všetkých tukov v diéte $\leq 30\%$ z celkového energetického príjmu, $\leq 10\%$ nasýtených tukov z celkového energetického príjmu, preferencia nenasýtených tukov, predovšetkým tých, ktoré obsahujú monoénové mastné kyseliny (kyselina olejová, ktorá sa nachádza v olivovom oleji) a ω 3-MK z morských rýb a rybieho tuku
- znížiť obsah cholesterolu v strave na cca 300 mg/deň, ak ide o pacienta s alimentárnou dyslipidémiou
- polotučné mlieko a mliečne výrobky s obsahom tuku 1,5 %
- zvýšiť príjem vlákniny (cereálie, ovocie, zelenina) u adolescentov denný príjem rozpustnej i nerozpustnej vlákniny cca 30 g/deň
- zvýšiť príjem potravín, ktoré obsahujú antioxidanty (vitamíny A, C, E, flavonoidy), denná odporúčaná dávka ovocia a zeleniny je 400 g/deň (pri obezite alebo diabetes mellitus nekonzumovať sladké ovocie (banány, slivky, hrozno))
- znížiť príjem jednoduchých cukrov
- znížiť príjem soli na 7 g/deň

začína v detstve). Heterozygotná forma FH postihuje v SR približne 10 000 osôb (vrátane detí a adolescentov). Pri tejto forme FH je postihnutá polovica funkčných LDL receptorov. Hladiny LDL-C sú dvojnásobne vyššie oproti hodnotám v bežnej populácii. Rozpoznanie týchto ochorení je preto veľmi dôležité už v detstve.

Diagnostika FH je založená na klinickom a laboratórnom vyšetrení, genealogickej analýze, a molekulárno-genetickom vyšetrení. Klinickým a diagnostickým znakom FH sú šlachové xantómy (infiltráty penových buniek obsahujúcich lipidy, histologicky pripomínajúce aterómy). Najčastejšie sa vyskytujú na šlachách extenzorov prstov horných končatín, laktá, kolenného kĺbu a Achilovej šľachy. Šlachové xantómy na dorze rúk sú väčšinou nodulárne alebo fusiformné, tvrdé ako kosť, pohyblivé zo strany na stranu, vyšetrujú sa pri vystretých prstoch. Prítomnosť šlachových xantómov indikuje diagnózu FH, pokiaľ ich však nenájdeme, neznamená to, že sa nejedná o FH. Arcus lipoides corneae a xantelazmy nie sú špecifické pre FH. Preto najmä arcus lipoides corneae treba hodnotiť v súvislosti s vekom, teda čím nižší je vek pacienta, tým je jeho nález závažnejší a naopak. Pre včasnú diagnostiku a liečbu vysokorizikových osôb je kľúčová rodinná anamnéza (napr. k diagnóze FH u dieťaťa nás môže priviesť výskyt včasného infarktu myokardu v mladších vekových skupinách).

U homozygotov FH je zvýšenie TC a LDL-C niekoľkonásobné (15 – 30 mmol/l)

Tabuľka 4. Prehľad vhodných, menej vhodných a nevhodných potravín

Odporúčané potraviny	Potraviny v obmedzenom množstve	Nevhodné potraviny
Tuky		
znížiť spotrebu tukov (nasýtených)	rastlinné oleje (olivový, slnečnicový, kukuričný, repkový, sójový) rastlinné tuky	maslo, masť, loj, slanina, škvarky, oleje (palmový, kokosový, sójový) – nevhodný pomer mastných kyselín
Ryby		
všetky morské, sladkovodné, grilované, varené, údené bez kože, rybičky vo vlastnej šťave, v paradajkách, v oleji		ikry, kraby, krevety, smažené, údené ryby s kožou, ryby alebo rybacie šaláty s majonézou
Mäso		
kura bez kože, morka, králik, zverina, teľacie	hovädzie, bravčové, hydinová šunka	viditeľný tuk na mäse, hus, kačica, sliepka, tučné bravčové, hovädzie, údené, mleté mäso, vnútornosti, paštéty, konzervy, údeniny (klobásy, salámy, párky), koža z hydiny, hamburgery
Mliečne výrobky		
nízkoťučný jogurt a syr, nízkoťučné mlieko, nízkoťučný tvaroh, acidofilné mlieko, kefir	polotučné mlieko do 2 % tuku, syry do 30 % tuku	plnotučné mlieko, plnotučný tvaroh, smotana, šľahačka, masťné syry, plnotučné jogurty, kondenzované a sušené mlieko, smotanové omáčky, mrazené výrobky z mlieka a smotany
Vajcia		
vaječné bielka	1 – 3 celé vajcia týždenne – iba na prípravu pokrmov	vaječné žĺtky, majonéza
Zelenina		
čerstvá, mrazená, sušená zelenina v rôznych úpravách, varené zemiaky alebo pečené v šupke	hranolky pripravené na odporúčanom oleji	vysmázaná zelenina, zemiakové lupienky (chipsy), hranolky, šaláty s majonézou
Ovocie		
surové ovocie, mrazené ovocie, dreň	kompóty s umelým sladidlom	kandizované ovocie – figy, datle, kompóty, marmelády s cukrom
Orechy		
vlašské, lieskové, mandle	neslané burské, pistáciové	kokosové, slané oriešky
Strukoviny a obiloviny		
ryža, hrach, fazuľa, šošovica, sójové bôby, pohánka, krúpy, ovsené vločky, nízkovaječné cestoviny, kukurica, mak		knedle, vaječné slíže a cestoviny, zá-smažky
Pečivo		
tmavý chlieb, celozrnné výrobky, pečivo z tmavej múky	pečivo a múčniky pripravované z rastlinných tukov	cukrovinky, masťné biele pečivo, múčniky, torty, čokolády, šišky, maslové výrobky
Dezerty		
želé, ovocná vodová zmrzlina, pudinky z nízkoťučného mlieka		dezerty s maslovou plnkou, puding z plnotučného mlieka, zmrzlina
Nápoje		
voda, nápoje s vitamínom C, nízkoenergetické nápoje, čaje – bylinkové	káva, alkoholické nápoje	sladké nápoje, džúsy, nápoje z plnotučného mlieka, nápoje s kofeínom a chinínom

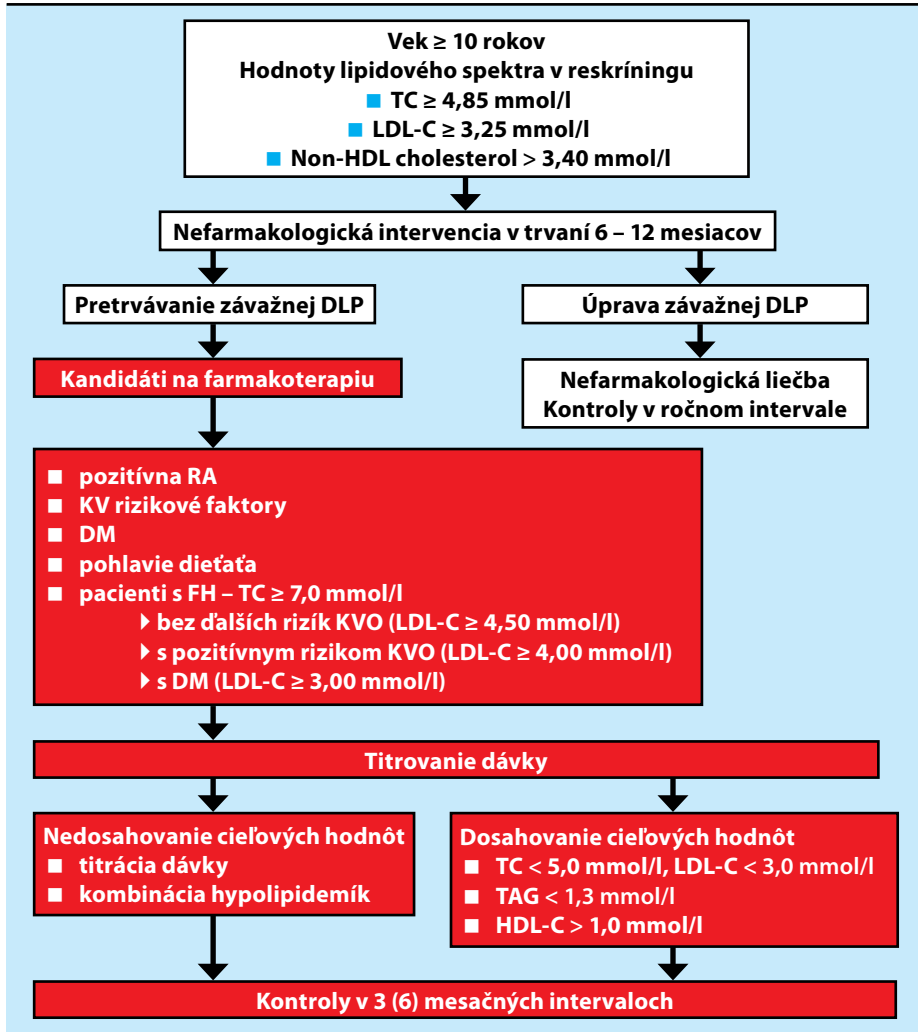
a sprevádzané nízkymi hodnotami HDL-C. TAG sú obvykle normálne, ale môžu byť aj ľahko zvýšené. Analogické, ale menej markantné je zvýšenie LDL-C u heterozygotov (7 – 15 mmol/l). Redukcia HDL-C je menej markantná ako u homozygotov FH.

Stanovenie mutácie génu LDL receptora je náročné a túto metódu nie je možné použiť na skríning. Avšak pri poznaní typu mutácie v rodi-

ne, pomocou analýzy DNA, môžeme odhaliť aj osoby, ktoré majú iba hraničné hodnoty celkového cholesterolu.

Familiárny defekt apolipoproteínu B₁₀₀ (FDB) je od FH klinicky i laboratórne neodlíšiteľné, autozómovo dominantne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou v polohe 3500 (zámena arginínu za glycín) v molekule apolipoproteínu B₁₀₀ (liganda pre

Algoritmus 3. Algoritmus pre terapiu dyslipoproteinémií v detskom a adolescentnom veku



LDL receptor). Existujú aj ďalšie dve raritne sa vyskytujúce mutácie v pozícii 3500 a 3501. Pre heterozygotnú formu FDB je charakteristický nález dvoch subpopulácií LDL častíc v plazme: 1. LDL častice s normálnou väzbou na LDL receptor a 2. subpopulácia LDL častíc s defektným apo B₁₀₀ a defektnou väzbou na LDL receptor. Heterozygotná forma FDB má približne rovnakú frekvenciu výskytu ako heterozygotná forma FH (1 : 500), kým homozygotná forma je podobne ako u FH veľmi vzácna. Koncentrácie TC a LDL-C sú o niečo nižšie ako u FH, pohybujú sa medzi 7 – 10 mmol/l, s normálnymi koncentraciami TAG a HDL-C. Diagnostika a klinické vyšetrenie sa nelíši od FH (šlachové xantómy, arcus corneae, xantelazmy, význam rodinnej anamnézy, riziko predčasnej aterosklerózy). Definitívna diagnóza FDB je postavená na detekcii vyššie spomínanej mutácie apoB₁₀₀ (Arg₃₅₀₀ → Gln) pomocou metódy PCR (polymerase chain reaction), v centrách zameraných na DNA diagnostiku.

Pri FH a FDB diétna opatrenia vedú len k minimálnemu (5 – 10 %) poklesu hladiny TC a sú absolútne nedostačujúce.

Polygénová hypercholesterolémia je polygénové, multifaktoriálne ochorenie, ktorého expresia je okrem genetických faktorov (napr. nositelia alely apo E4) podmienená aj vonkajšími faktormi (stravovanie, nadhmotnosť, životný štýl). Frekvencia v populácii sa odhaduje na 1 : 100 až na 1 : 200. TC dosahuje hodnoty 5,5 – 8,0 mmol/l, čomu zodpovedá aj vyššia koncentrácia LDL-C a apoB. HDL-C a TAG bývajú normálne. Klinický obraz býva rôznorodý, nebývajú prítomné kožné ani šlachové xantómy, xantelazmy sú vzácne. Riziko predčasnej aterosklerózy koronárnych i periférnych tepien je 2 – 3-násobne zvýšené.

Familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKH) je najčastejšou geneticky podmienenou DLP v dospeljej populácii (frekvencia 1 : 50 až 1 : 100), v detskej populácii sa však vyskytuje zriedkavo. Príčina ochorenia na génovej úrovni nie je presne známa. Ide pravdepodobne o polygénové ochorenie (mutácia jedného z génov LPL a variant génu pre apolipoproteíny - apo B, CIII, AI, AIV). Pri rutinnom laboratórnom vyšetrení sú pre FKH typické

Tabuľka 5. Hodnotenie úrovne pohybovej aktivity u detí

- dĺžka času strávená pri pravidelnom prechádzaní, bicyklovaní a hrách vonku
- počet hodín/týždňov pravidelne venovaných veku primeraným športom v rámci športových klubov, krúžkov, športových tried
- dĺžka času/týždňov venovaného telesnej výchovy v škole
- účasť na drobných prácach v domácnosti
- čas strávený v rodine vychádzkou (prechádzanie, bicyklovanie, plávanie alebo iné rekreačné aktivity)
- pozitívny model fyzicky aktívnych rodičov, vychovávateľov alebo učiteľov
- počet hodín/deň strávených sledovaním televízie a videa, trávením času za počítačom

normálne alebo zvýšené koncentrácie celkového cholesterolu a LDL-C (6,5 – 9,0 mmol/l), zvýšené koncentrácie TAG (2,8 – 6,0 mmol/l) a nízke koncentrácie HDL-C.

Familiárna dysbetalipoproteinémia (HLP typu III podľa Fredricksonovej klasifikácie) bola prvým klinickým syndrómom zaradeným medzi primárne DLP. Podkladom tejto DLP je polymorfizmus v géne pre apolipoproteín E (apo E), konkrétne prítomnosť alely apo E₂ v homozygotnom alebo heterozygotnom stave. Až 90 % pacientov s familiárnou dysbetalipoproteinémiou sú homozygoti pre apo E₂, avšak ani homozygotná forma apo E₂/E₂ (frekvencia tohto genotypu v populácii je 1 : 100) nemusí byť nutne spojená s manifestáciou familiárnej dysbetalipoproteinémie (frekvencia familiárnej dysbetalipoproteinémie v populácii sa odhaduje na 1 : 5 000). Pri laboratórnom vyšetrení nachádzame zvýšené hodnoty ako TAG (5 – 20 mmol/l), tak aj cholesterolu (7 – 12 mmol/l). Typickým nálezom je prítomnosť tzv. pomalej pre-β VLDL frakcie v plazme pri elektroforéze. Na stanovenie diagnózy je nutné vyšetrenie apo E fenotypu. Tento typ DLP býva sprevádzaný v klinickom obraze tuberóznymi (1 – 3 cm) a tuberoeruptívnymi (3 – 8 mm) xantómami lokalizovanými na kolenách, lakťoch a predlaktiach. Charakteristické sú tzv. xantoma striae palmarum (žltavé sfarbenie dlaňových a medzprstových rýh). Výskyt xantelaziem očných viečok a arcus senilis corneae nebýva pravidlom. Liečebný postup je podobný ako pri FKH.

Primárne hypoalfalipoproteinémia (vrodené nízke hladiny HDL-C – familiárna hypoalfalipoproteinémia, Tangierska choroba, deficit LCAT) sú v detskom veku vzácnosťou. V súčasnosti nie je úplne objasnený ich vzťah k zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku.

Liečba dyslipoproteinémii v detskom a adolescentnom veku

Liečba dyslipoproteinémii má dva základné piliere: nefarmakologickú a farmakologickú liečbu, ktoré sa navzájom dopĺňajú.

Nefarmakologická liečba

Terapia DLP u detí je predovšetkým nefarmakologická a predstavuje súbor zmien životného štýlu. Zahŕňa predovšetkým diétoterapiu a pohybovú aktivitu. Je základným predpokladom úspechu liečby všetkých pacientov s DLP.

Diétna liečba

V súčasnosti máme k dispozícii dôkazy, že u normostenických detí s DLP vedie úprava stravy len k nepatrnému zlepšeniu hladín lipidov. U detí s FH sa odporúča dodržiavanie diétnych opatrení už od školského veku (spotreba nasýtených tukov < 7 % z celkovej energetickej spotreby a cholesterolu cca okolo 300 mg/deň). Takúto prísnu diétnu liečbu odporúčame aj deťom s dyslipidémiou a s diabetom mellitom. Po zavedení diétnych opatrení je potrebné starostlivé sledovanie rastu a vývoja dieťaťa s pravidelným monitorovaním. Prvé kontrolné vyšetrenie po začatí diétnych opatrení urobí o 6 týždňov a následné vyšetrenia raz za 3 mesiace. U detí s alimentárne podmienenou DLP začíname s diétnymi opatreniami pri prvom diagnostikovaní DLP. Zmena životného štýlu a dodržiavanie diétnych opatrení sú nutne najmä u detí s nadhmotnosťou alebo obezitou (tab. 3, 4). Diéta musí zaručovať minimálny prívod cholesterolu pre syntézu hormónov a ostatných metabolitov, zabezpečovať dostatočný prísun bielkovín, vitamínov, stopových prvkov a súčasne akceptovať individuálnu toleranciu cholesterolu dieťaťom.

Pohybová aktivita

Pohybová aktivita môže mať mnohé priaznivé vplyvy na zdravie mladých ľudí a na ich duševnú pohodu, a to v súčasnosti aj v budúcnosti. Modely správania v oblasti pohybovej aktivity získané v detstve sa stávajú prirodzenou súčasťou životného štýlu a prenášajú sa do dospelosti.

Pohybová aktivita má mnohopočetné pozitívne účinky na rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení. Priaznivým ovplyvnením lipidového spektra (zníženie TC, LDL-C a TAG, zvýšenie HDL-C) spomaľuje rozvoj aterosklerózy a znižuje pravdepodobnosť vzniku ischemickej choroby srdca (IChS). Ďalšími pozitívmi pohybovej aktivity je zníženie telesnej hmotnosti s následným

znížením inzulínovej rezistencie a zníženou pravdepodobnosťou vzniku diabetu mellitu 2. typu. Pohybová aktivita ovplyvňuje kardiovaskulárny systém zlepšením perfúzie myokardu a úpravou regulácie krvného tlaku.

V súčasnosti celospoločensky pozorujeme trend znižovania pohybovej aktivity u detí a adolescentov.

Aby bola pravidelná pohybová aktivita účinná, musí spĺňať kritériá dostatočnej frekvencie, intenzity a času trvania. Optimálna dĺžka pohybovej aktivity by mala byť 1 hodinu denne, tak aby sa udržiavala primeraná svalová sila, vytrvalosť, flexibilita a motorické zručnosti. Pre klinickú prax je dôležité individuálne zhodnotiť pohybovú aktivitu dieťaťa (tab. 5).

Farmakologická liečba

V súčasnosti nám chýbajú rozsiahle a dlhodobé skúsenosti, ako aj jednoznačné kritériá pre farmakologickú liečbu u detí s DLP. K farmakologickej liečbe pristupujeme len vo výnimočných prípadoch, po zlyhaní dostatočne dlho trvajúcej (6 – 12-mesačnej) dôsledne dodržiavanej nefarmakologickej liečby (pohybová aktivita, diétna a režimové opatrenia), pri ktorej sme nedosiahli zníženie lipidových parametrov. Ďalším kritériom zohľadňovaným pri začatí farmakoterapie je pozitívna rodinná anamnéza s výskytom závažných kardiovaskulárnych ochorení, prítomnosť iných rizikových faktorov alebo diabetes mellitus a pohlavie dieťaťa (chlapci majú vyššie riziko rozvoja aterosklerotických komplikácií v dospelosti). Uprednostňujeme monoterapiu, pričom medikamentóznou liečbu indikujeme zväčša po 10. roku života dieťaťa. Treba si uvedomiť, že väčšinou (ak nie vždy) ide o dlhodobú, celoživotnú liečbu (alg. 3).

Farmakoterapiu by sme mali zvážiť u detí s FH, kde hodnota celkového cholesterolu po 6 – 12-mesačnej nefarmakologickej liečbe neklesla pod 7,0 mmol/l a LDL-C pod 4,5 mmol/l, ak majú pacienti s FH prítomné ešte ďalšie rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení (okrem diabetes mellitus) farmakologickú liečbu začíname pri hodnotách LDL-C > 4 mmol/l. V prípade kombinácie FH s diabetes mellitus liečbu začíname pri hodnotách LDL-C > 3 mmol/l. Farmakoterapiu DLP indikuje len špecialista ambulancie špecializovanej na liečbu metabolických porúch u detí (Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Poprad).

Preparáty využívané vo farmakoterapii DLP u detí

Statíny (inhibítory 3-hydroxy 3-metylglutaryl-CoA reduktázy) sú indikované u detí a ado-

Tabuľka 6. Cieľové hodnoty pre lipidové spektrum u detí a adolescentov

- TC < 5,0 mmol/l
- LDL-C < 3,0 mmol/l (< 2,5 mmol/l*)
- TAG < 1,3 mmol/l
- HDL-C > 1,0 mmol/l (> 1,10 mmol/l**)
- Apo B < 1,0 g/l

*pre diabetikov, **platí pre dievčatá v postpuberte

lescentov len vo výnimočných prípadoch. V súčasnosti môžeme v pediatrii využiť potenciál viacerých statínov (simvastatín, pravastatín, atorvastatín, rosuvastatín). Liečbu začíname čo najnižšou dávkou, podľa veku a pohlavia (chlapci > 10 rokov v Tannerovom štádiu 2 a vyššom a dievčatá, ktoré majú menštruáciu najmenej 1 rok). Terapiu začíname nízkymi dávkami 5 – 10 mg/deň, podľa veku a závažnosti vstupného lipidogramu. Pri nedostatočnom efekte titrujeme dávkou tak, aby sme dosiahli cieľové hodnoty.

Ezetimib je prvým vysoko selektívnym a priamym inhibítorom resorpcie cholesterolu v horných úsekoch tenkého čreva. Redukuje vstrebávanie cholesterolu prostredníctvom blokády tzv. Niemann-Pick C1 Like-1 transportéra (NPC1L1) nachádzajúceho sa v membránach enterocytov kartáčikového lemu jejuna. Účinkom ezetimibu tak dochádza k poklesu obsahu cholesterolu v chylomikrónoch a tým aj k zníženému prísunu cholesterolu do pečene. Hepatocyt potom reaguje zvýšenou expresiou LDL receptorov na svojom povrchu so zvýšeným vychytávaním LDL-C z plazmy (pokles LDL-C o 18 %). Po overení bezpečnosti a účinnosti u detí (v dávke 5 – 10 mg denne podľa veku) by mohol byť perspektívnym liekom používaným v monoterapii. Kombinácia so statínmi je v detstve výnimočná a prichádza do úvahy pri ťažkých formách familiárnej hypercholesterolémie.

Živice (sekvestranty žľčových kyselín) sa v klinickej praxi vo farmakologickej liečbe DLP u detí a adolescentov nepoužívajú asi 10 rokov pre časté vedľajšie účinky.

Fibráty sú indikované u adolescentov len v prípade hypertriacylglycerolémie s ohrozením rozvoja akútnej pankreatitídy. Vedú k zníženiu hladín TAG, k miernemu poklesu celkového a LDL-C a k zvýšeniu HDL-C. Z kvalitatívnych zmien je významný najmä pokles frakcie malých denzných LDL častíc. Pri familiárnej hyperchylomikronémii vedú k zníženiu aktivity lipoproteínovej lipázy, čím dochádza k ďalšiemu zvýšeniu TAG.

Omega 3-mastné kyseliny (ω -3 polynenasýtené mastné kyseliny – ω -3 PUFA). Uprednostňujeme ω 3-MK z prírodných zdrojov, vhodnejšie sú ω -3 PUFA rastlinného pô-

Tabuľka 7. Vyšetrenia indikované pred začatím farmakoterapie

- Antropometrické parametre (hmotnosť, výška, BMI, obvod pása, krvný tlak, Tanner skóre)
- Biochemické vyšetrenie (glykémia, urea, kreatinín, AST, ALT, CK, celkový i konjugovaný bilirubín, protrombínový čas, krvný obraz, krvný náter)
FT4, TSH – fakultatívne, povinne pri zvýšených hodnotách TC \geq 7,0 mmol/l
Moč chemicky, mikroalbuminúria
- Diferenciálna diagnostika obezity (vylúčiť genetické syndrómy)
- Vylúčenie novej gravidity

Tabuľka 8. Monitorovanie hypolipidemickej liečby a jej možných nežiaducich účinkov

- raz za 3 až 6 mesiacov pri stabilnej liečbe lipidové spektrum (TC, HDL-C, LDL-C, TAG), AST, ALT, kreatinín, krvný obraz, krvný náter, moč chemicky, mikroalbuminúria, CK, spektrum vitamínov, individuálna tolerancia cholesterolu, markery bielkovinového anabolizmu)
- pri zmene liečby (titrovanie dávky, kombinácia liekov) kontrola po jednom mesiaci
- raz za 6 mesiacov antropometrické parametre (hmotnosť, výška, BMI, obvod pása), krvný tlak, zhodnotenie rastu a vývoja, Tanner skóre
- kontinuálne vylučovať možnú graviditu
- raz ročne rozšírený lipidogram (apo B, apo A-I, Lpa)

vodu (vlašské orechy, ľanový olej a semená, horčičné semená, strukoviny), prípadne ryby z „overených zdrojov“, kde je riziko kontaminácie minimálne. Vhodné je aj použitie vysokopurifikovaných ω -3 PUFA, ktorých účinnosti a bezpečnosť je priamoúmerná stupňu purifikácie. Najčastejšie sú indikované u detí so závažnou hypertriacylglycerolémiou s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy, kde neexistuje iná dostupná forma liečby.

V klinickej praxi je nutné si uvedomiť, že farmakologická liečba DLP u detí a adolescentov jednoznačne patrí iba do rúk odborných ambulancií zameraných na liečbu DLP.

Naše úsilie v každodennej praxi smeruje k dosahovaniu cieľových hladín lipidového spektra (tab. 6).

Tak, ako je nutné vykonať vyšetrenia pred začatím farmakoterapie (tab. 7), tak je nutné aj po nastavení dávky hypolipidemika robiť pravidelné kontroly v 3 – 6-mesačných intervaloch (tab. 8). Odporúčania na monitorovanie pacientov s farmakologickou liečbou dyslipoproteinémií v 6-mesačných intervaloch sú rovnaké ako pre pacientov s nefarmakologickou liečbou, no navyše je u nich nutné monitorovať možné nežiaduce účinky hypolipidemickej liečby: sledovanie pečefných a svalových enzýmov, apolipoproteínov – apo-AI, apo-B, Lp(a), celkového homocysteínu a event. aminokyselín v plazme.

Záver

Súčasný stav v redukcii civilizačných ochorení v spoločnosti ukazuje, že tento problém treba riešiť celoplošnou preventívnou starostlivosťou už od obdobia pediatrickej starostlivosti o populáciu. Len tak môžeme dosiahnuť dobrý efekt nielen na úrovni jednotlivca, ale i celospoločensky.

Literatúra

1. Burnett JR, Huff MW. Cholesterol absorption inhibitors as a therapeutic option for hypercholesterolemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(11): 1337–1351.
2. Cavill N, Biddle S, Sallis JF. Health enhancing physical activity for young people: statement of the United Kingdom expert consensus conference. *Pediatr Exerc Sci* 2001; 13: 12–25.
3. Fábryová L. Dyslipoproteinémie. In: Všeobecná a klinická endokrinológia (Eds: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J) Bratislava: Academic Electronic Press 2004: 529–552.
4. Filipová S, Mikeš Z, Rašlová K, Tkáč I, Turay J (koordinátori panelu). Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých. „Lipidový konsenzus 2“. *Interná medicína* 2003; 3(1): 10–18.
5. Filipová S, Mikeš Z, Dukát A, Fábryová L, Tkáč I, Rašlová K (koordinátori panelu). Aktualizácia lipidového konsenzu 2. *Cardiol* 2006; 6: 252–255.
6. Haney ME, Huffman HL, Bougatsos Ch et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence review for the US preventive services task force. *Pediatrics* 2007; 120(1): 189–214.
7. Hyánek J, Pehal F, Dubská L et al. Význam plazmatických necholesterolových sterolů při monitorování medikamentózní léčby dětských a adolescentních familiárních hypercholesterolemíí. *Čes.-slov. Pediat.* 2006; 61(10): 556–565.
8. Hyánek J, Martiníková V, Maňoška V et al. Desetileté zkušenosti s medikamentózní léčbou familiární hypercho-

lesterolémie u dětí a adolescentů. *Čes.-slov. Pediat.* 2006; 61: 404–412.

9. Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Tracking physical fitness and physical activity from childhood to adolescence: the Muscatine Study. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1250–1257.

10. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol metab* 2008; 93: 4200–4209.

11. Máček M. Vliv pohybové aktivity na lipidový a lipoproteinový profil v dětském věku. *Čes.-slov. Pediat.* 2005; 60: 379–384.

12. Metodický pokyn pre primárnu prevenciu srdcovo-cievnych ochorení u detí a dospelých. *Vestník MZ SR* 2004; čiastka 49–51: 404–407.

13. Powell KE, Dysinger W. Childhood participation in organized school sports physical education as precursors of adult physical activity. *Am J Prev Med* 1987; 3: 276–281.

14. Rosipal Š, Debreová M. Pediatrický hlavolam vo farmakoterapii hypercholesterolemie. *Ateroskleróza* 2008; 3–4: 52–57.

15. Rucki Š, Stožický F. Prevence nemocí oběhové soustavy v pediatrii. Praha: Triton 2003: s. 195.

16. Soška V. Porucha metabolismu lipidů. Praha: Grada Publishing 2001: 166.

17. Šimurka P, Rosipal Š, Ďateľová M. Univerzálny skrining cholesterolu na Slovensku. *Lek Listy* 2003; 40: 16–18.

18. Šimurka P et al. Primárna prevencia srdcovo-cievnych ochorení v detskom veku. Publikácia vydaná v rámci Preventívneho programu proti civilizačným ochoreniam Game over – 4,85. Realizátor GSK Slovensko a Stredoeurópska nadácia CEF 2006: 116.

19. Urbanová Z, Šamánec M, Češka R et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících vypracované výborem České společnosti pro aterosklerozu. *DEMV* 2008; 1: 43–49.

20. van der Graaf A, Kastelein JJP, Wiegman A. Heterozygous familial hypercholesterolaemia in childhood: cardiovascular risk prevention. *J Inherit Metabol Dis* 2009; 32: 699–705.

21. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 43–160.

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum Cukrová 3, 811 08 Bratislava lfabryova@metabolnik.sk

MUDr. Anna Hlavatá, PhD.

2. detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského LF UK a DFNsP Bratislava a.hlavata@gmail.com

Pediatrica pre prax – Supplement 1

Samostatne nepredajná príloha.

Citačný index: Pediatr. prax. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Pediatrica pre prax.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,

vydavateľ časopisu Pediatrica pre prax

Adresa redakcie: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava,

www.solen.sk, e-mail: solen@solen.sk

Redaktorka: Ing. Jana Repiská, repiska@solen.sk

Obchodné oddelenie: Silvia Nespalová, nespalova@solen.sk

Grafická úprava a sadzba: Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

ISSN 1337-4443

SOLEN
MEDICAL EDUCATION