

Srovnání farmakologických, dietních a režimových opatření při léčbě hyperlipidemií jako prevence aterosklerózy v dětském věku

MUDr. Jiří Hyjánek¹, MUDr. Dalibor Pastucha, Ph.D.²

¹Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN Olomouc

²Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství LF UP a FN Olomouc

Hyperlipidemie patří mezi nejvíc rozšířené vrozené vady metabolismu a jsou rizikovým faktorem aterosklerózy vedoucí k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Studie je zaměřená na komparaci nefarmakologické a farmakologické terapie těchto onemocnění u dětí a adolescentů. Výsledky léčbou atorvastatinem v dávce 10 mg/den jsou srovnány s mezinárodními randomizovanými studiemi.

Klíčová slova: hyperlipidemie, ateroskleróza, familiární hypercholesterolemie, atorvastatin, děti, léčba.

Comparing of pharmacological, dietetic and regimen arrangements in hyperlipidemias treatment for atherosclerosis prevention in childhood

Hyperlipidemias are one of the commonest inherited metabolic disorders. They are a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular diseases. The article compares non-pharmacological and pharmacological treatment of these conditions in children and adolescents. The results of atorvastatin treatment (10 mg daily) are compared with international randomised studies.

Key words: hyperlipidemias, atherosclerosis, familial hypercholesterolemia, atorvastatin, children, treatment.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(2): 121–124

Úvod

Ateroskleróza je onemocnění polygenní, ovlivněné genetickými a environmentálními faktory. Začíná již v dětském věku a právě hyperlipidemie je jedním z nejrizikovějších faktorů aterogeneze. Genetické poradenství a metody genetického vyšetření doplňují pak komplexní přístup v problematice poruch lipidového metabolismu, a to nejen v dětském věku. Díky intenzivní mezioborové spolupráci jednotlivých lékařských odvětví se v posledních pěti letech podařilo v České republice významně snížit úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění (KVO). Stále však zůstávají nejčastější příčinou úmrtí u dospělých, způsobují nejvíce pracovních neschopností, na jejich léčbu a prevenci se odčerpávají značné finanční prostředky a stále představují závažný zdravotní a sociálně-ekonomický problém. Vyskytují se stále v nižším věku (1). Ateroskleróza je celoživotní onemocnění a je povinností pediatriů, genetiků a lipidologů věnovat tomuto onemocnění, které sice neohrožuje život dítěte, ale až osoby v pozdějším věku, dostatečnou pozornost (2).

Cíle

1. Vyšetření dětí s dyslipidemií a s rizikovými faktory rozvoje aterosklerózy, se zaměřením na autosomálně dominantně dědičné hyperlipidemie – familiární hypercholesterolemie

(FH), familiární defekt apolipoproteinu B100 (FDB), familiární kombinované hyperlipidemie (FKH) a polygenní hypercholesterolemie.

2. Srovnání získaných výsledků metabolických parametrů (lipidogramu) pacientů před léčbou a po nefarmakologické intervenci (dieta a režimová opatření) ve sledovaných skupinách.
3. Srovnání účinnosti léčby jednotlivými skupinami hypolipidemik (sekrestranty kyseliny žlučové – pryskyřice, statiny) a omega-3-mastnými kyselinami (PUFA omega-3) ve vybrané skupině pacientů s FH/FDB indikované k farmakoterapii.
4. Vyhodnocení efektivity farmakologických, dietních a režimových opatření při léčbě hyperlipidemií v dětském věku jako prevence aterosklerózy.

Materiál a metodika

Vyšetřovány byly děti s hyperlipidemií, které jsou pacienty Dětské lipidové poradny Ústavu lékařské genetiky a fetální medicíny Fakultní nemocnice v Olomouci. Diagnóza byla u nich stanovena rozborem osobní, rodinné anamnézy, klinického vyšetření a biochemických parametrů, popř. DNA diagnostiky:

1. Pacienti s polygenní hypercholesterolemií: bylo vyšetřeno 50 dětí, pohlaví ve skupině nebylo sledováno. Průměrný věk ve skupině

byl 10,7 let. Biochemické parametry se sledovaly primárně při vstupním vyšetření a kontrolním po cca 6 měsících.

2. Pacienti s familiární kombinovanou hyperlipidemií: bylo vyšetřeno 30 dětí, pohlaví ve skupině nebylo sledováno. Průměrný věk ve skupině byl 11,9 let. Biochemické parametry se sledovaly primárně při vstupním vyšetření a kontrolním po cca 6 měsících.
3. Pacienti s familiární hypercholesterolemií a familiárním defektem apolipoproteinu B100: bylo vyšetřeno 20 dětí, pohlaví ve skupině nebylo sledováno. Průměrný věk ve skupině byl 15,3 let. Biochemické parametry se sledovaly primárně při vstupním vyšetření a kontrolním po cca 6 měsících po zahájení dietní terapie a cca 6 měsících po zahájení farmakoterapie. Potravinový doplněk PUFA omega-3 byl podáván v dávce 500 mg/den. Farmakoterapie byla realizována při dávkách colestipolu 3 × 5 g/den a cholestyraminu 3 × 4 g/den (pryskyřice) a atorvastatinu 10 mg/den.

Sérová koncentrace celkového cholesterolu (TC), triglyceridů (TG), HDL-cholesterolu (HDL-ch), LDL-cholesterolu (LDL-ch), apolipoproteinu A-I (apo A-I) a apolipoproteinu B100 (apo B100) byla stanovena na biochemickém analyzátoru SEBIA – Systém Hydrasys s použitím setů firmy SEBIA: Hydragel 30/15 LIPO+ Lp (a).

Statistická analýza byla provedena pomocí programu STATISTICA CZ, verze 8. Jako statisticky významná mez byla stanovena hodnota 5 %. Jelikož data vykazovala normalitu (Shapiro-Wilkův test), statistická významnost rozdílů mezi hodnotami u kontrolní a pokusné skupiny byla hodnocena pomocí Studentova t-testu.

Výsledky

U dětí je nezbytná správná interpretace laboratorních výsledků, aby nedocházelo k podcenění nebo na druhé straně ke zbytečnému přecenění získaných hodnot, což by mohlo vést k zbytečným režimovým omezením nebo dokonce farmakoterapii. Protože v dětském věku může často dojít k přechodnému zvýšení hladiny krevních lipidů, je nutné provádět vždy vyšetření za standardních podmínek (venepunkce po 12hodinovém lačnění) a opakovaně (cca za 6–8 týdnů). Dále je třeba vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemií (hepatopatie, nefrotický syndrom, obezita, diabetes mellitus, hypotyreóza, léčba thiazidovými diuretiky, popř. betablokátory) (3, 4).

V poradně bylo vyšetřeno za posledních 12 roků 410 pacientů, celkem je dispenzarizováno 96 z nich, kteří se dostavují na kontroly 1–2 krát ročně. Pacienti na hypolipidemické léčbě jsou zvaní minimálně 4krát ročně na kontroly. Dispenzarizováno bylo ve sledovaném období 33 dětí a mladistvých s familiární hypercholesterolemií a 13 dětí s familiárním defektem apo B100.

První soubor pacientů je s polygenní hypercholesterolemií (incidence onemocnění v populaci je 1:100 až 1:200). Jedná se o nejpočetnější skupinu dyslipidemií vyšetřených v naší dětské lipidové poradně. Od založení poradny na našem pracovišti bylo stanoveno 268 těchto diagnóz. Většině z nich byla doporučena dietní a režimová opatření po edukaci pacienta a jeho rodiny a posléze byli předáni do dispenzární péče ošetřujícího pediatra pro děti a dorost. V této skupině onemocnění se doporučuje vyšetřit lipidogram 1x ročně lege artis a zvyšovat compliance k dietním a režimovým opatřením. Farmakoterapie není indikovaná, můžeme doporučit podávání PUFA omega-3 v dávce 500 mg/den. Do této první skupiny bylo zařazeno i 50 pacientů, u kterých byla srovnávána změna parametrů lipidogramu při vstupním vyšetření a po 6 měsících po zahájení dietní terapie a režimových opatření (pohybová aktivita). V tabulce 1 jsou uvedené hodnoty velkého lipidogramu (TC, TG, LDL-ch, HDL-ch, apo A-I a apo B) před zahájením a po 6 měsících dietní terapie.

K signifikantnímu poklesu došlo u parametrů lipidogramu: TC, TG, LDL-ch, HDL-ch, apo-B ve sledované skupině (vše $p < 0,001$). U HDL-ch

Tabulka 1. Srovnání parametrů lipidového metabolismu před a po dietě u pacientů s polygenní hypercholesterolemií (průměr, směrodatná odchylka – SD)

Parametry lipidového metabolismu	Počáteční hladina N = 50	Dieta N = 50	Procentuální rozdíl N = 50
TC (mmol/l)	6,08 (0,91)	5,46 (0,42)	-11,39 %
TG (mmol/l)	1,14 (0,29)	0,85 (0,26)	-24,60 %
LDL-ch (mmol/l)	4,20 (0,20)	3,49 (0,44)	-17,20 %
HDL-ch (mmol/l)	1,57 (0,39)	1,56 (0,33)	-1,19 %
apo A-I (g/l)	1,46 (0,16)	1,43 (0,18)	-1,8 %
apo B (g/l)	1,13 (0,14)	0,99 (0,14)	-11,70 %

Tabulka 2. Srovnání parametrů lipidového metabolismu před a po dietě u pacientů s FKH (průměr, směrodatná odchylka – SD)

Parametry lipidového metabolismu	Počáteční hladina N = 30	Dieta N = 30	Procentuální rozdíl N = 30
TC (mmol/l)	6,29 (0,61)	5,43 (0,79)	-13,59 %
TG (mmol/l)	2,68 (0,87)	1,74 (0,70)	-36,34 %
LDL-ch (mmol/l)	4,06 (0,66)	3,20 (0,89)	-21,62 %
HDL-ch (mmol/l)	1,28 (0,27)	1,26 (0,34)	-1,01 %
apo A-I (g/l)	1,39 (0,19)	1,39 (0,15)	-0,21 %
apo B (g/l)	1,30 (0,14)	1,04 (0,13)	-18,50 %

došlo k nesignifikantnímu poklesu ($p < 0,90$), jeho snižování není žádoucí. Také hodnota apo A-I se nesignifikantně měnila ($p < 0,39$). Největší procentuální pokles nastal u TG (pokles o 24,6 %). Obecně pokles TG můžeme považovat za ukazatel úspěšnosti dietní terapie. Pokles aterogenní frakce LDL-ch byl 17,20 %, jeho průměrná hodnota ve skupině ovšem nedosahovala cílové hodnoty (3,37 mmol/l) (5).

Druhý soubor pacientů je s FKH. Jedná se o druhou nejpočetnější skupinu dyslipidemií vyšetřených v naší poradně (vychází z incidence onemocnění v populaci – 1:100 až 1:250) (6). Celkem bylo vyšetřeno 52 pacientů s FKH. Většině z nich byla doporučena dietní a režimová opatření po edukaci pacienta a jeho rodiny a následně byli opět předáni do dispenzární péče ošetřujícího pediatra pro děti a dorost. Doporučuje se u nich vyšetřit lipidogram 1x ročně lege artis a zvyšovat compliance k dietním a režimovým opatřením. Farmakoterapie většinou není indikovaná. Menší část pacientů byla dispenzarizována v naší poradně, jde o skupinu s pozitivní rodinnou anamnézou, s přítomností dalších rizikových faktorů v osobní anamnéze nebo s významnější poruchou v lipidogramu. Do druhé skupiny bylo zařazeno 30 pacientů. V tabulce 2 jsou uvedené hodnoty velkého lipidogramu (TC, TG, LDL-ch, HDL-ch, apo A-I a apo B) před zahájením a po 6 měsících dietní terapie a režimových opatření.

V tomto souboru, stejně jako v předchozím s polygenní hypercholesterolemií došlo k signifikantnímu poklesu u sledovaných parametrů:

TC, TG, LDL-ch, HDL-ch, apo-B (vše $p < 0,001$) ve sledované skupině. HDL-ch nesignifikantně poklesl ($p < 0,81$). Také hodnota apo A-I se nesignifikantně měnila ($p < 1$). V komparaci s první sledovanou skupinou jsou ovšem signifikantní poklesy parametrů výraznější. Lze konstatovat, že dietní a režimová opatření u FKH mají větší terapeutický efekt než u souboru s polygenní hypercholesterolemií. Hladina TG poklesla u FKH o 36,34 % proti hladině TG u polygenní hypercholesterolemie o 24,60 %. Také hladina aterogenního LDL-ch poklesla u FKH o 21,6 %, kdežto v první skupině jen o 17,2 %. Rozdílný výsledek je i u parametru apo B, kde u FKH je pokles o 18,50 % a u polygenní hypercholesterolemie o 11,70 %. Průměrný pokles aterogenního LDL-ch dosáhl pod cílovou hodnotu 3,37 mmol/l.

Posledním souborem jsou pacienti s FH/FDB (incidence v populaci 1:500), u nichž byly srovnávány parametry celkového lipidového profilu po dietních opatřeních a dále u jednotlivých hypolipidemik. Vyšetřili jsme celkem 20 dětí, pohlaví ve skupině opět nebylo sledováno. Historicky první pacienti splňující indikační kritéria k zahájení farmakoterapie v této skupině byli indikováni k medikaci pryskyřice (cholestyramin/colestipol). Compliance k farmakoterapii u některých pacientů byla ovšem velmi nízká pro špatné chuťové vlastnosti a formu podání preparátů. Od roku 2004 byla v indikovaných případech nabídnuta změna hypolipidemika na atorvastatin. Většina léčených pacientů podstoupila změnu léčby, některé dívky zůstávaly na pryskyřicích po celou dobu dispen-

zarizace v naší poradně a rodiny některých chlapců si přály změnu preparátu až v adolescentním věku. Rodiče několika pacientů v dětském věku preferovali pouze podávání potravinového doplňku PUFA omega-3 v dávce 500 mg/den a nepřáli si zahájení medikace hypolipidemikem. Proto jsou počty sledovaných v jednotlivých podskupinách rozdílné. Vyhodnocení sledovaných parametrů je vždy po 6 měsících farmakoterapie jednotlivými hypolipidemiky.

Signifikantní snížení TC ve skupině pacientů s FH/FDB bylo při podání dávky atorvastatinu 10 mg/den po 6měsíční terapii o 39%, LDL-ch o 47% a apo B o 39%. Nedošlo k signifikantnímu zvýšení HDL-ch. Průměrná hodnota LDL-ch v této skupině dosáhla 3,35 mmol/l, tedy nižší než cílové hodnoty 3,37 mmol/l (tabulka 3).

Grafy 1–4 ukazují signifikantní snížení TC, LDL-ch, TG a apo B v souboru pacientů s FH/FDB po dietní terapii, terapii PUFA omega-3 a hypolipidemiky. Očekávaně největší pokles nastal u atorvastatinu (-39%), překvapivě u PUFA omega-3 (-28%), méně u pryskyřice (-23%) a nejméně u diety (graf 1). K signifikantnímu poklesu LDL-ch došlo ve všech sledovaných podskupinách. K největšímu poklesu došlo u atorvastatinu (-47%), překvapivě u PUFA omega-3 (-33%) stejně jako u pryskyřice (-31%) a nejméně u diety (-17%). Cílové hodnoty LDL-ch 3,37 mmol/l bylo dosaženo jen u podskupiny medikující atorvastatin (graf 2).

U TG nedošlo k signifikantnímu poklesu ve skupině medikující pryskyřice (pokles – 5%). Pravděpodobně je to dáno nízkou compliance pacientů v tomto souboru k dietní terapii, kdy po nasazení farmakoterapie polevíli v dietních a režimových opatřeních. Největší pokles byl zaznamenán v podskupině medikující atorvastatin,

Tabulka 3. Srovnání účinnosti léčby jednotlivých hypolipidemik včetně omega-3-mastných kyselin u pacientů s FH/FDB (průměr, směrodatná odchylka – SD, % rozdíl)

Parametry lipidového metabolismu	Počáteční hladina N = 20	Dieta N = 20	Omega-3-MK N = 20	Cholestyramin/colestipol N = 11	Atorvastatin 10 mg N = 16
TC (mmol/l)	8,41 (1,05)	7,23 (0,70)	6,07 (1,00)	6,49 (0,90)	5,12 (0,62) 39 %
TG (mmol/l)	1,13 (0,29)	0,87 (0,33)	0,96 (0,30)	1,08 (0,29)	0,77 (0,26) 32 %
LDL-ch (mmol/l)	6,38 (1,07)	5,25 (0,67)	4,27 (0,78)	4,39 (0,79)	3,35 (0,65) 47 %
HDL-ch (mmol/l)	1,45 (0,37)	1,47 (0,37)	1,44 (0,31)	1,33 (0,27)	1,38 (0,23)
apo A-I (g/l)	1,29 (0,22)		1,33 (0,18)	1,31 (0,15)	1,29 (0,17)
apo B (g/l)	1,52 (0,21)		0,98 (0,20)	1,36 (0,12)	0,92 (0,14) 39 %

kdy TG se snížily o 32 %, na dietní terapii o 23 % a při podávání PUFA omega-3 o 15 % (graf 3).

K signifikantnímu poklesu apo B došlo ve všech sledovaných podskupinách. Očekávaně největšího pokles nastal u atorvastatinu (-39%), překvapivě u PUFA omega-3 (-36%). U pryskyřice došlo ke snížení jen o 31 % (graf 4). Hladiny apo B-100 pod 1 g/l bylo dosaženo jen u pacientů medikujících atorvastatin a PUFA omega-3. Hladina apo B-100 pod 1 g/l se bere jako cílová hodnota, která snižuje riziko pro kardiovaskulární onemocnění.

Diskuze

Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dětství se na rozdíl od doporučení pro dospělý věk ve svém vývoji jen málo mění. Je to dáno především preventivním zaměřením pediatriů v boji proti předčasné ateroskleróze a jejích komplikací. Přesto je v posledních letech vidět posun ve vnímání důležitosti jednotlivých rizikových faktorů u dětí a mění se také strategie zachytu dětí s dyslipidemií a současně se snižuje věk k zahájení farmakologické léčby, která zůstává ale stále problematická (7).

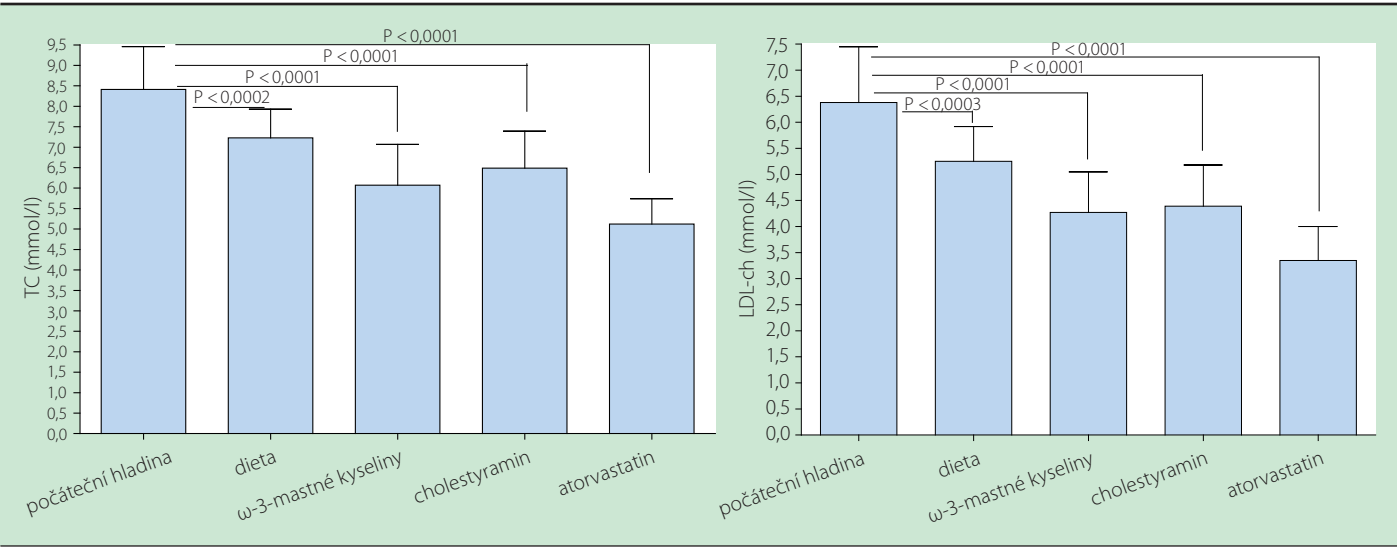
Z výsledku předložené práce jednoznačně vyplývá pozitivní vliv dietních opatření na terapii

hyperlipidemií v dětském věku. Největšího efektu poklesu jednotlivých parametrů lipidogramu bylo dosaženo předpokládaně u polygenních hyperlipidemií a u FKH na rozdíl od FH/FDB. Obecně dietní terapie snižuje hladinu cholesterolu u FH/FDB maximálně o 10–15 % (8).

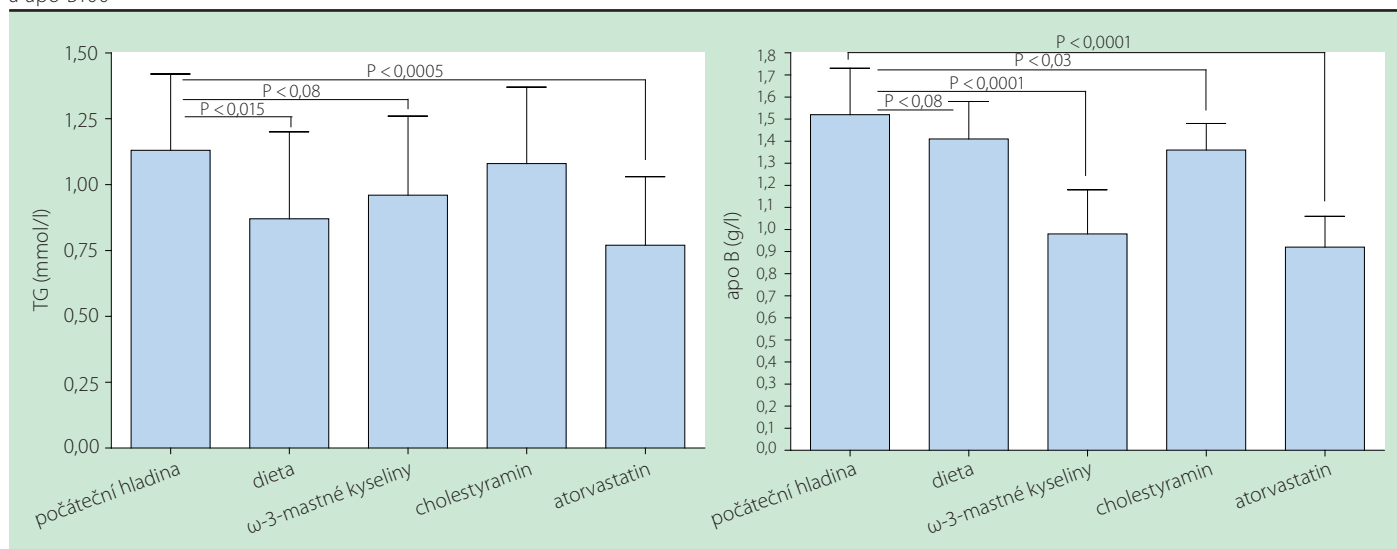
Kromě dietní terapie je důležitá také pohybová aktivita. Jejím aktuálním modelem jsou aerobní sporty (běh, aerobik, plavání, jízda na kole, rotoped, stepper a další) v délce 40 minut minimálně obden, ideálně 3–5× týdně při zachování poměru aerobní složky k silové 3:1 (9). Při obezitě se nedoporučuje sportovní aktivita zatěžující klouby (běh, doskoky...).

Medikamentózní terapii vyžaduje 80 % dětí a adolescentů s FH/FDB. Zahájení léčby a sledování dítěte v jejím průběhu patří do rukou odborníka na tuto problematiku. Hlavní principy, zásady a cíle doporučení pro terapii hypolipidemiky u dětí s dyslipidemií jsou součástí „Zprávy panelu expertů o hladinách v krvi dětí a adolescentů“ Národního cholesterolového výchovného programu (NCEP) z roku 1992 (10) a dále navazující revize z roku 2004 (11). Výbor České společnosti pro aterosklerózu vypracoval Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a do-

Graf 1. a 2. Srovnání účinnosti léčby jednotlivých hypolipidemik včetně omega-3-mastných kyselin u pacientů s FH/FDB v sledovaného parametru TC a LDL-ch



Graf 3. a 4. Srovnání účinnosti léčby jednotlivých hypolipidemik včetně omega-3-mastných kyselin u pacientů s FH/FDB u sledovaného parametru TG a apo B100



spívajících (12). Farmakoterapie je indikována, pokud u dítěte 10letého nebo staršího přetrvává vysoká hodnota LDL-ch i přes 6 až 12měsíční dietní terapii. U dětí s pozitivní kardiovaskulární rodinnou anamnézou nebo u dětí s dvěma dalšími rizikovými faktory ICHS, například obezitou a arteriální hypertenzí, je takovou vysokou hodnotou hladina LDL-ch vyšší než 4,2 mmol/l. U dětí bez uvedených rizikových vlastností je to hodnota LDL-ch vyšší než 4,9 mmol/l. U dívek zahajujeme léčbu po menarche. Cílem hypolipidemické léčby je snížit u léčeného dítěte hodnotu LDL-ch pod 3,37 mmol/l, nejlépe však pod 2,8 mmol/l za přísného monitorování případných nežádoucích účinků léčby (u pryskyřic známky poruchy vstřebávání vitamínu D, u atorvastatinu ovlivnění jaterních funkcí a elevace kreatinínázy jako projevu rabdomyolýzy) (12). Na rozdíl od dospělé populace jsou odborné publikace a klinické studie věnující se použití atorvastatinu u pediatrických pacientů velmi omezené a také soubory pacientů, se kterými je pracováno, jsou malé. V práci jsou výsledky srovnávány se studiemi McCrindle a kol. (5) a Muñoz a kol. (13). V komparaci s uvedenými studiemi jsou výsledky dokladované práce velmi podobné. Signifikantní snížení TC v souboru pacientů s FH/FDB bylo při podání dávky atorvastatinu 10 mg/den po 6měsíční terapii o 39%, LDL-ch o 47% a apo B o 39%. Nedošlo k signifikantnímu zvýšení HDL-ch. Průměrná hodnota LDL-ch v tomto souboru dosáhla cílové hodnoty 3,35 mmol/l (nižší než 3,37 mmol/l). Léčba pryskyřicemi byla primárně zahajována menšími dávkami (colestipol 3 × 2,5 mg/den), které bylo nutné vzhledem k malému poklesu LDL-ch postupně navyšovat k cílové dávce (co-

lestipol 3 × 5 mg/den, cholestyramin 3 × 4 mg/den). Celková denní dávka by neměla přesahovat u dětí u colestipolu 20 mg/den a u cholestyraminu 16 mg/den.

Závěry

1. Dietní a režimová opatření nejsou účinná ve skupině dětských pacientů s FH/FDB.
2. V protikladu jsou dietní a režimová opatření účinná u souboru dětských pacientů s polygenní hypercholesterolemií a FKH.
3. Signifikantně nejlepší výsledky byly zaznamenány v souboru dětských pacientů s FH/FDB léčených atorvastatinem v dávce 10 mg/den v přísném indikačním schématu. Byl zaznamenán pokles TC o 39%, aterogenního LDL-ch o 47% a apo B o 39%.
4. Překvapivého poklesu TC a LDL-ch bylo dosaženo i u pacientů v souboru FH/FDB, kteří medikovali potravinový doplněk PUFA omega-3.

Doporučení pro praxi pro vyhledávání dětí v riziku předčasné aterosklerózy:

- Včasné zjištění rizikových faktorů.
- Při pozitivní rodinné anamnéze první vyšetření v 5 letech a druhé ve 13 letech.
- Správná interpretace laboratorních výsledků vedoucí k validní diagnóze.
- Sledování dalších rizikových faktorů aterogeneze a jejich prevence.
- Komunikace s rodinou.
- Edukace rodiny o dietních a režimových opatřeních, zvyšování compliance.
- Zahájení farmakoterapie v indikovaných případech ve spolupráci s dětským lipidologem.

Literatura

1. Šamánek M, Urbanová Z. Prevence aterosklerózy v dětském věku. Praha Galén 2003; 42–44.
2. Curie C, Hurrelmann K, Settertobyte W, et al. Health and health behaviour among young people. Geneva: WHO, 2000.
3. Šamánek M, Urbanová Z. Cholesterol and triglyceride levels and their development from 2 to 17 years of age. Cas Lek Cesk. 1997; 136(12): 380–385.
4. Vrablik M, Česka R. Sekundární dyslipoproteinémie. Via Practica 2004; 1: 25–29.
5. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Pediatr 2003; 141: 74–80.
6. Hubacek JA. Apolipoprotein A5 and triglyceridemia. Focus on the effects of the common variants. Clin Chem Lab Med 2005; 43: 897–902.
7. Urbanová Z, Šamánek M. Co nového je v diagnostice a léčbě dyslipidemií v dětství a dospívání. Vnitř Lék 2007; 53(12): 15.
8. Stožický F. Hyperlipidemie u dětí. Pediatrie pro praxi 2002; 4: 176–171.
9. Pastucha D, Horáková D, Janotová G, et al. Epidemiologie metabolického syndromu a možnosti prevence pohybovou aktivitou. Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie 2007; 56(4): 181–185.
10. National Cholesterol Education Programme. Report of the Expert Panel on Blood cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89(Suppl): 525–528.
11. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education. Circulation 2004; 110: 227–239.
12. Urbanová Z, Šamánek M, Česka R, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu. Cor Vasa 2008; 50(2): K41–K47.
13. Muñoz T, Alonzo M, Oyarzabal M, et al. Safety and efficacy of atorvastatin vs. colestipol in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. Circulation 2003; 108(17): IV 689.

MUDr. Jiří Hyjánek
Ústav lékařské genetiky
a fetální medicíny FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hyjanekj@fnol.cz

