

Zpráva z odborného programu International Advanced Course on Cardiovascular Prevention and Lipoprotein in Pediatrics - Turín

Ve dnech 2. - 5.5.2019 jsem měl díky podpoře České společnosti pro aterosklerózu možnost zúčastnit se odborného mezinárodního kurzu zaměřeného na prevenci kardiovaskulárních chorob, diagnostiku a terapii poruch lipidového spektra od dětského věku do dospělosti. Akce byla organizována Turínskou univerzitou (Department of Health Science and Pediatrics) pod záštitou European Atherosclerosis Society (EAS).

Úvodní přednášky s tématem Preklinická prevence kardiovaskulárních chorob se zhostil prof. Kurt Widhalm z Vídeňské univerzity. Kromě všeobecně známých rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění se více do hloubky věnoval Lipoproteinu (a) a jeho vzrůstajícímu významu v pediatrii v posledních letech. Dle mnoha studií v pediatrické populaci jsou vysoké hladiny Lp(a) u dětí bez přítomnosti preklinické aterosklerózy, nezávisle na hladinách LDL-C, asociovány s rodinnou anamnézou předčasné kardiovaskulární morbidity (1).

V první přednášce druhého dne profesor Vrablík připomněl význam LDL-cholesterolu jakožto hlavního rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění od dětství. Zároveň upozornil na obtížnost určení optimální cílové hladiny LDL-C. Na příkladu loss-of-function mutace v genu pro PCSK9 demonstroval význam celoživotně nízkých hladin LDL-C v redukci rizika kardiovaskulární morbidity (v souboru pacientů se ztrátovou mutací genu pro PCSK9 88% redukce koronárního onemocnění (2)). Blíže hovořil o významu familiární hypercholesterolemie (FH) jakožto nejčastější dědičné metabolické poruše vůbec (prevalence odhadována na 1 : 200 - 1:250) a v souvislosti s ní také připomněl kumulativní hranici LDL-C 150 mmol/l, při níž je možná a pravděpodobná manifestace ICHS (3). U člověka bez FH je této hranice dosaženo přibližně v 55 letech. U jedince s heterozygotní FH bez terapie je kumulativní LDL-C dosaženo v 35 letech a u pacienta s homozygotní FH již v 12,5 letech. Na příkladu kumulativní hranice LDL-C je demonstrován zásadní význam časného záchytu a adekvátní terapie poruch lipidového spektra již od pediatrického věku. Navíc časná stadia aterosklerózy mohou být plně reverzibilní.

Problematické familiární hypercholesterolemie se do hloubky věnovali profesor Wiegman a doktorka Luirink z Amsterdamské univerzity. Profesor Wiegman připomněl primát Nizozemska v záchytu pacientů s familiární hypercholesterolemií díky rozvinutému systému kaskádového screeningu. Fenotypickou diagnózu FH je možné stanovit při hladinách LDL-C ≥ 5 mmol/L nebo LDL-C ≥ 4 mmol/L při rodinné anamnéze kardiovaskulárních onemocnění a/nebo vyšší hladinou cholesterolu u rodiče. Pokud má rodič potvrzený genetický defekt, je cut-off LDL-C pro dítě ≥ 3.5 mmol/L (130 mg/dL). Při těchto hladinách je doporučen kaskádový screening v rodině užívající kombinované fenotypické a genotypické diagnostiky. Testování lipidového spektra je u dětí doporučeno od 5 let, při podezření na homozygotní FH i

dříve. V léčbě dětí mezi 7-9 rokem je snaha o aktivní ovlivnění životního stylu ve smyslu diety, fyzické aktivity (a samozřejmě nekouření), mezi 8-9 lety + pravastatin 20mg či rosuvastatin 5-10mg v závislosti na hladině LDL-C a předčasné KV morbidity u příbuzných, od 10 let je poté dle úspěšnosti dosažení cílové hodnoty LDL-C < 3.5mmol/L indikována terapie nízkou či vysokodávkovým statinem +/- ezetimib 10mg či colesevelam (4).

Doktorka Luirink poté prezentovala první výsledky mezinárodního registru dětí s homozygotní familiární hypercholesterolémií (HoFH) podstupujících LDL-aferézu (registr CHAIN). U většiny dětí s HoFH totiž není dosaženo cílových hodnot LDL dietou a medikací, a proto musí podstupovat LDL-aferézu. Na použití této metody je však u dětí velmi málo studií, proto je snaha sdružovat je právě formou zmíněného registru. Registr obsahuje retrospektivní i současná data, v současné době přibližně 50 pacientů z 10 zemí. Jen namátkou z předběžných výsledků: Medián diagnózy HoFH je 5 let, přičemž KVS nebylo přítomno ani u jednoho dítěte, naopak 89% mělo fyzikální nález xantomů. Žádný z pacientů nedosáhl cílových hodnot LDL medikací (ve 4 případech byly použity i inhibitory PCSK9). LDL-aferéza byla zahájena v průměru v 7,5 letech, efekt LDL-aferézy byl ve snížení LDL-C na průměrných 4.5mmol/L. Z registru zatím nejsou k dispozici žádné dlouhodobé výstupy, předběžné spekulace hovoří o možnosti zvýšení prahu pro vznik KV onemocnění z 5-10 let na 25-30 let při provádění LDL-aferézy 1-2x týdně.

Přednášky třetího dne byly ve znamení vlivu životního stylu a prostředí na kardiovaskulární riziko. Profesor Ros prezentoval výsledky ze své studie PREDIMED o primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění středomořskou dietou. Do ní byli zařazeni lidé s vysokým KV rizikem bez současného KV onemocnění a rozřazeni do tří skupin: středomořská dieta suplementovaná extra-virgin olivovým olejem, středomořská dieta suplementovaná směsí oříšků a kontrolní dieta se sníženým příjmem tuků. Výsledky studie, do které bylo zařazeno 7447 osob, ukázaly snížený výskyt „velkých KV příhod“ (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, smrt z kardiovaskulárních příčin) u subjektů ve skupinách se středomořskou dietou suplementovanou extra-virgin olivovým olejem či oříšky (5).

Velmi zajímavou přednáškou přispěl profesor Cinti, patolog zabývající se rolí bílé a hnědé tukové tkáně v lidském organismu. Prezentoval souvislost především viscerální bílé tukové tkáně s chronickým zánětem a inzulínorezistencí přes produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF α , IL-6, resistin a další. Naopak buňky hnědého tuku přeměňují volné mastné kyseliny na teplo za pomoci enzymu UCP-1. Během lidského života se různě mění zastoupení hnědých a bílých tukových buněk, v tukové tkáni se tyto buňky nachází společně a kooperují spolu. Adipocyty se dokonce mohou transdiferencovat z hnědých na bílé a obráceně, tato přeměna velmi závisí především na okolní teplotě, ale také na fyzické aktivitě (6).

Čtvrtý den program zakončovaly přednášky zaměřené na terapii dyslipidemií převážně v dětském věku. Doktor Lansberg prezentoval současné poznatky o terapii

statiny, do hloubky se věnoval především podle něj až přehnané obavě z jejich nežádoucích účinků. Velmi mě zaujal příklad nocebo efektu při terapii statiny - dle lipidologické větve studie ASCOT byl výrazně vyšší počet svalových nežádoucích účinků hlášen u pacientů v nezaslepené skupině oproti skupině zaslepené (7).

Závěrečnou přednáškou zakončila bohatý program sama organizátorka kurzu, profesorka Guardamagna, která prezentovala poznatky o terapii vzácných lipidových poruch. Namátkou bych zmínil vzácné střídaté onemocnění LAL-D (lysosomal acid lipase-deficiency). Kromě poruchy lipidového spektra ve smyslu zvýšeného celkového cholesterolu, vysokého LDL-C a nápadně nízkého HDL-C je u této choroby typická hepatopatie se zvýšením jaterních enzymů, hepatomegalii, steatózou, fibrózou až cirhózou. Až do nedávné doby nebyla známa účinná léčba. Novou perspektivu však přináší ERT (enzyme replacement therapy) ve formě sebelipázy alfa (8).

MUDr. Otakar Pšenička

III. Interní gerontometabolická klinika
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Literatura:

1. Dirisamer A, Widhalm K. Lipoprotein(a) as a potent risk indicator for early cardiovascular disease. *Acta Paediatrica*. 2002;91(12):1313-1317.
2. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H., Jr., Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:1264-1272
3. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490
4. Wiegman A., Gidding S. S., Watts G. F., Chapman M. J., Ginsberg H. N., Cuchel M., et al. (2015). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J*. 36 2425-2437.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
6. Cinti S. (2018). Adipose organ development and remodeling. *Compr. Physiol*. 14, 1357-1431.
7. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poluter N, Collins R, Seveer P, ASCOR investigators Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 2017; 389: 2473-2481

8. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency - an under recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014;235:21-30.