



Prevence aterosklerózy u dětí

Michael Aschermann

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

Aschermann M. **Prevence aterosklerózy u dětí.** *Cor Vasa* 2011;53:230–233.

Aterosklerotické léze se rozvíjejí ve velmi časném období růstu, u rizikových jedinců již v době těhotenství u plodů. Zvýšené riziko bylo pozorováno především u plodů matek s vyšší koncentrací cholesterolu a u matek kuřáček. Zahájení primární prevence by proto mělo být u dětí s přítomnými rizikovými faktory posunuto již do dětského věku. V současných doporučených postupech pro primární prevenci u dětí je důraz kladen na sérovou koncentraci lipidů, obezitu, diabetes mellitus, kouření, kontrolu krevního tlaku, příjem soli v potravě a na rozvoj pohybových aktivit. Stav dětské populace v České republice není příznivý a zaměření na prevenci a ovlivnění hlavních rizikových faktorů aterosklerózy u dětí musí být důraznější, než tomu bylo dosud.

Klíčová slova: Ateroskleróza – Rizikové faktory – Děti

Aschermann M. **Prevention of atherosclerosis in children.** *Cor Vasa* 2011;53:230–233.

Atherosclerotic lesions start to develop in a very early childhood period, as early as during pregnancy in fetuses of at-risk individuals. The risk has been reported to be increased particularly in the fetuses of mothers with elevated cholesterol levels, and in smoking mothers. As a result, primary prevention in children with risk factors should be initiated in childhood at latest. In the current guidelines for primary prevention in children, particular attention should be given to serum lipid levels, obesity, diabetes mellitus, smoking, blood pressure control, dietary salt intake, and exercise. The health status of Czech children is fairly poor and efforts at prevention and modification of major risk factors for atherosclerosis in children should be more aggressive than has been the case to date.

Key words: Atherosclerosis – Risk factors – Children

Adresa: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2, e-mail: mascher@vfn.cz

Ateroskleróza a její komplikace jsou ve vyspělých zemích na prvním místě mezi příčinami morbidit a mortality. Přes řadu pokroků v diagnostice a v léčbě tvoří stále více než polovinu všech úmrtí dospělé populace jak u mužů, tak u žen. Z patofyziologického hlediska je ateroskleróza považována za primárně zánětlivé onemocnění, které se vyvíjí po desetiletí a je charakterizováno velmi specifickými buněčnými reakcemi, které se aktivují při ukládání lipidů v cévní stěně.¹ Projevy zánětu se objevují již v časných stádiích rozvoje aterosklerotických lézí, současně s akumulací lipidů ve stěně tepny. Zánět probíhá jednak lokálně ve stěně cévní, ale současně také jako zánět systémový. Kromě lipidů má prokázaný vztah k zánětlivé reakci ve stěně tepny lokální a systémová infekce a také další dlouho známé rizikové faktory aterosklerózy – arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezita a kouření. Iniciální fáze atherogeneze je dáвана do souvislosti s přítomností uvedených rizikových faktorů a je pro ni charakteristická dysfunkce endotelu provázená expresí adhezivních molekul a následovaná adhezí leukocytů a lymfocytů k endotelu a jejich prostupováním do cévní

stěny. Dalšími fázemi jsou přeměna monocytů na makrofágy, akumulace a modifikace lipidů, tvorba pěnových buněk a hromadění zánětlivých buněk. Současně se aktivuje řada dalších procesů, které vedou k progresi aterosklerotické léze od tukových proužků do lézí pokročilých stadií.² Z hlediska vývoje organismu je pozoruhodné, že ateroskleróza je proces, který začíná již u plodu během intrauterinního vývoje, především u těhotných žen, které kouří nebo mají vyšší koncentraci cholesterolu.³ Prvním projevem aterosklerózy, který se u plodu objevuje, jsou tukové proužky – místa, v nichž dochází k akumulaci cholesterolu. V místech, kde se vytvoří tukové proužky, se později objevují i buněčné elementy, které přecházejí z krve do cévní stěny. Jsou to především monocyty, při hromadění cholesterolu v nich se tyto buňky mění na makrofágy – pěnové buňky. Aterosklerotické léze se dále rozvíjejí u plodu ještě před porodem, ale později také po porodu. V oblastech tukových plátů se dále uplatňují klasické rizikové faktory, tedy především kouření matky, strava s vysokým obsahem cholesterolu, akutní i chronické infekce. U většiny dětí, u kterých jsou přítomny rizikové

faktory, jsou pak v období dospívání nejčasnějším nálezem opět primární aterosklerotické léze – lipidové proužky. Další progresi těchto primárních lézí do fibrózních plátů je pak obvyklá ve třetí až čtvrté dekádě života. Rychlost progresi lézí do dospělosti je vždy v přímé závislosti na počtu přítomných rizikových faktorů aterosklerózy.⁴ Z uvedeného je zřejmé, že pokud chceme zásadním způsobem ovlivnit výskyt aterosklerózy a jejích komplikací v populaci, je nezbytné převést primární prevenci do období, kdy se ateroskleróza začíná vyvíjet, tedy do dětského věku. V následujícím textu jsou shrnuty poznatky o vztahu rizikových faktorů a rozvoji aterosklerózy v dětském věku.

Průkaz aterosklerotických lézí u dětí

V roce 1999 prokázali Napoli a spol. přítomnost aterosklerotických lézí u dětí, které nečekaně zemřely při haváriích nebo jiných traumatech (studie FELIC [Fate of Early Lesions in Children]).⁵ Celkem 156 zemřelých dětí ve věku 1–13 let bylo rozděleno do dvou skupin podle koncentrace cholesterolu u matky. V první skupině byly děti matek, jejichž koncentrace cholesterolu byly v těhotenství v normě, ve druhé skupině pak děti matek, které měly během těhotenství vyšší koncentraci cholesterolu. Rozsah aterosklerózy byl hodnocen v oblouku aorty a v sestupné aortě, byl porovnán vztah aterosklerotických změn ke známým rizikovým faktorům u matek. Autoři prokázali, že se zvyšujícím se věkem dětí v době úmrtí byl zřejmý větší rozsah aterosklerotických změn ve všech oblastech aorty, rozsah lézí byl významně větší u dětí matek s hypercholesterolemií.

Hypercholesterolemie v těhotenství

Je nezbytné uvést, že již za normálních okolností se koncentrace cholesterolu matky v posledním trimestru fyziologicky zvyšuje, velké molekuly apolipoproteinů nesoucích cholesterol však neprocházejí placentou do oběhu plodu. Bylo však prokázáno, že aterosklerotické léze u plodů mají složení charakteristické pro iniciální fázi aterosklerotické léze, nachází se v nich LDL i oxidovaný LDL cholesterol a makrofágy. Největší rozsah změn je nalézán v oblasti břišní aorty, dále v oblouku, nejméně pak v oblasti hrudní aorty. Bylo také prokázáno, že aterosklerotické pláty jsou největší u plodů matek s trvale přítomnou hypercholesterolemií – již před těhotenstvím, během těhotenství i po porodu, koncentrace cholesterolu u plodů mají vztah ke koncentraci cholesterolu u matky. V časných stádiích těhotenství vede hypercholesterolemie matky ke zvýšení koncentrace cholesterolu u plodu, současně dochází ke zvýšení oxidace LDL cholesterolu a k tvorbě časných aterosklerotických lézí. Po porodu dochází v období laktace postupně k poklesu sérové koncentrace cholesterolu u kojenců. V tomto období byla pozorována regrese časných aterosklerotických lézí v aortě novorozenců. Na rozvoji prvních aterosklerotických lézí u plodů se jistě podílí také genetická informace předávaná od matky. Tyto faktory ale zřejmě nejsou dominantní, protože nebyly prokázány

genetické defekty apolipoproteinů a jejich receptorů, ani odchylky v profilu lipoproteinů. Hypercholesterolemie matky a plodu tedy zřejmě navozuje změny v expresi genů v buňkách cévní stěny, tyto změny později vedou ke zvýšené náchylnosti k rozvoji aterosklerózy. Z klinického hlediska jsou tyto závěry významné, protože léčba matek s hypercholesterolemií během těhotenství by se měla stát prvním krokem v prevenci rozvoje aterosklerózy jejich dětí. Dosud však nebylo prokázáno, že zvýšené riziko vzniku aterosklerózy u dětí matek s hypercholesterolemií přetrvává až do dospělosti. Proto v současné době probíhají studie, které se zaměřují na detekci aterosklerózy a jejích komplikací u osob, u nichž jsou známy údaje o přítomnosti zvýšeného rizika aterosklerózy v dětství. Pokud budou výsledky těchto studií pozitivní, bude zřejmě hypercholesterolemie matek zařazena mezi rizikové faktory aterosklerózy. Primární prevence pak bude zaměřena na ovlivnění koncentrace cholesterolu u těhotných žen současně s důrazem na ukončení kouření během těhotenství.

Rizikové faktory v dětském věku

Obezita

Význam obezity u dětí pro zvýšení kardiovaskulárního rizika byl prokázán v řadě studií. Například The Minneapolis Children's Blood Pressure Study nalezla vztah mezi nadměrným vzestupem tělesné hmotnosti v dětském věku a následným zvýšením krevního tlaku a kardiovaskulárního rizika.⁶ Údaje z USA z roku 2004 potvrzují nepříznivý trend ve výskytu obezity a nadváhy u dětí. Nadváhu u dětí ze základních škol zjistili u 43 %, obezitu pak u 23 % těchto dětí. Při srovnání se stavem v roce 1994 to představuje dvojnásobné zvýšení procenta dětí, které trpí nadváhou nebo obezitou.⁷ V roce 2003 pak byla v USA publikována doporučení Council on Cardiovascular Disease in the Young a Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, která jsou věnována postupům používaným v prevenci obezity, inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu v dětském věku. Důraz je kladen především na změnu životního stylu, pohybovou aktivitu a kontrolu tělesné hmotnosti.⁸ To, že má obezita přímý vztah k cévnímu postižení, prokázali Tounian a spol. v roce 2001. V prospektivní studii zaměřené na děti s těžkou obezitou prokázali zvýšenou tuhost stěny arteria carotis communis a současně přítomnou endoteliální dysfunkci. Jako hlavní rizikové faktory zjistili nízkou koncentraci apolipoproteinu A-I, inzulinovou rezistenci a androidní rozložení tělesného tuku.⁹ Tato skupina autorů pak později prokázala u obézních dětí ve věku 2,5–18 let prevalenci metabolického syndromu 10,4 %. Pozitivní vztah k tuhosti stěny a. carotis communis zde našli u systolického krevního tlaku a inzulinemie. Na rozdíl od dřívějších nálezů neprokázali v této práci vztah mezi pružností stěny tepny a koncentrací LDL cholesterolu.¹⁰

Je smutným faktem, že se výskyt nadváhy a obezity v dětské populaci v České republice stále zvyšuje. Procházka a Stožický sledovali výskyt obezity v letech 1991, 2001 a 2007

u více než 4 000 dětí ve třech věkových skupinách – 5, 13 a 17 roků.¹¹ U chlapců ve věku pěti let došlo v uvedených letech k mírnému nárůstu výskytu obezity – ze 3 % na 4,5 % a 5,0 %. U chlapců ve věku 13 let byl však vzestup počtu obézních zásadně větší – ze 3 % v roce 1991 se výskyt obezity zvýšil na 5,5 % v roce 2001 a na 11 % v roce 2007. Obdobný vzestup byl bohužel zaznamenán také u chlapců ve věku 17 let. U dívek byl vzestup výskytu obezity menší než u chlapců, ve věku 13 let byla obezita v roce 1999 zjištěna u 3,0 %, v roce 2001 se zvýšila na 4,5 % a v roce 2007 stoupla na 8,5 %.

Kouření

Kouření patří k hlavním rizikovým faktorům pro rozvoj aterosklerózy a jejích komplikací, jeho význam byl prokázán mimo jiné ve Framinghamské studii¹² a v British doctors study.¹³ Kouření se významně podílí na vzniku akutního infarktu myokardu (AIM) u mladých osob, při kouření více než 20 cigaret denně je u nich riziko vzniku AIM až šestkrát vyšší než u stejně starých nekuřáků.¹⁴ Kouření také zvyšuje až sedmkrát riziko aterosklerózy tepen dolních končetin, dále riziko vzniku aneurysmatu abdominální aorty a riziko ischemické i hemoragické cévní mozkové příhody.¹⁵ Vliv kouření na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je zprostředkován řadou mechanismů. Uplatňují se genetická predispozice, změny vasomotorických funkcí endotelu, strukturální poškození endotelu, změny poddajnosti cévní stěny, změny spektra krevních lipidů, změny funkce krevních destiček a trombofilie, působení volných kyslíkových radikálů, snížení koncentrací antioxidantů, přítomnost zánětlivých změn a infekce v cévní stěně. Také u dětí představuje kouření nejvýznamnější rizikový faktor vzniku aterosklerózy. Vývoj v oblasti aktivního kouření v České republice je jak u dětí, tak u dospělých v posledních letech stále nepříznivý. U dospělých prokazují statistiky, že kouří 34 % žen a 31 % mužů. U 17letých chlapců i dívek bylo aktivní kouření v roce 2001 potvrzeno u 21 %, novější data z roku 2009 jsou ještě nepříznivější: aktivní kouření udávalo 23 % patnáctiletých dívek (druhé místo na světě) a 20 % stejně starých chlapců (čtvrté místo na světě). Přibližně 30 % dětí je navíc pravidelně vystaveno pasivnímu kouření, které zvyšuje riziko postižení věnčitých tepen o 30 %. Dopad pasivního kouření dosahuje při expozici v délce několika hodin až 80 % vlivu aktivního kouření.¹⁶ Také pasivní kouření působí nepříznivě na více úrovních: vede ke zvýšení oxidace LDL cholesterolu a ke snížení koncentrace HDL cholesterolu, zhoršuje inzulinovou rezistenci, přispívá k rozvoji dysfunkce endotelu a k nestabilitě aterosklerotických plátů, zvyšuje tuhost stěny tepen, riziko aktivace destiček, zvyšuje oxidační stres, u infarktu myokardu přispívá ke zvětšení infarktového ložiska, snižuje variabilitu srdeční frekvence.¹⁶

Lipidy a lipoproteiny v dětském věku

Bylo prokázáno, že k oddálení rozvoje aterosklerózy u dětí i u dospělých vede snížení obsahu tuků v potravě, při správné dietě dochází k očekávanému snížení sérové koncentrace

lipidů.¹⁷ Na význam podávání stravy s nízkým obsahem cholesterolu a nasycených mastných tuků i dietních konzultací byla zaměřena studie STRIP publikovaná v roce 2007. Aktivně intervenována byla skupina 540 dětí, které byly sledovány od věku sedmi měsíců do jejich 14 let,¹⁸ kontrolní skupinu pak tvořilo 522 dětí, u nichž nebyl způsob stravování ovlivňován. V intervenované skupině byla od sedmi let věku dětí věnována velká pozornost specifické výchově dětí s důrazem na optimální stravovací návyky. V intervenované skupině došlo během sledování ke statisticky významnému poklesu celkového i LDL cholesterolu ve srovnání s kontrolní skupinou. Vzhledem k významu lipidů pro normální rozvoj centrálního nervového systému a vývoji sexuálních funkcí bylo významným výsledkem této studie také zjištění, že u intervenovaných dětí byl i přes snížený přísun tuků v potravě tělesný a duševní vývoj zcela normální.

Kardiovaskulární zdraví v dětském věku

V USA byl v roce 2002 zahájen projekt široce zaměřený na prevenci chorob srdce a cév u dětí s názvem Cardiovascular Health in Childhood. Připravila ho pro tento účel vytvořená komise profesionálů z oblasti výzkumu aterosklerózy, hypertenze a obezity.¹⁹ Experti shrnuli v projektu poznatky o zdravotním stavu dětí v USA se zaměřením na následující faktory: fyzickou aktivitu, obezitu, inzulinovou rezistenci, diabetes mellitus 2. typu, vysokou koncentraci cholesterolu a kouření cigaret. Cílem tohoto projektu je ovlivnění nepříznivého vývoje výskytu uvedených rizikových faktorů u dětí, aby se zlepšilo kardiovaskulární zdraví dětí v USA. Následně pak byla publikována guidelines pro primární prevenci aterosklerotického postižení srdce od dětství.²⁰ Tyto doporučené postupy se zaměřují na jednotlivé oblasti a faktory, které mají význam pro vznik aterosklerózy, na identifikaci rizikových faktorů a jejich aktivní ovlivňování: obezita a diabetes mellitus 2. typu, koncentrace lipidů a lipoproteinů, hodnoty krevního tlaku, kouření. V projektu prevence aterosklerózy u dětí jsou zapojeni jednak rodiče a učitelé, jednak dětské sestry, pediatři a dětské kardiologové. Již v roce 1998 byl ve státu New York zahájen jiný projekt časné prevence aterosklerózy zaměřený na předškolní děti ve věku od tří let nazvaný Healthy Start,²¹ jeho výsledky však nebyly od té doby publikovány. Také v České republice máme vypracovány doporučené postupy k prevenci aterosklerózy v dětském věku, naposledy byly publikovány v roce 2008.²² Jsou v nich podrobně uvedeny známé ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy: nadváha a obezita, krevní tlak, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie, kouření a možnosti jejich prevence. Uvádějí také nejčastější příčiny sekundárních hyperlipoproteinemií u dětí, dietní postupy u hyperlipoproteinemií dětí a patologické hodnoty lipoproteinů u dětí ve věku dvou let. Patří k nim koncentrace celkového cholesterolu > 5,0 mmol/l, LDL cholesterolu > 3,0 mmol/l, HDL cholesterolu < 1,0 mmol/l, dále hodnota triglyceridů > 1,5 mmol/l, u dětí diabetiků koncentrace LDL cholesterolu > 2,5 mmol/l. Jistě významná

je také kontrola krevního tlaku a doporučení omezit přísun soli ve stravě dětí – této problematice je v tomto čísle věnováno samostatné sdělení.

Závěry

V oblasti primární prevence aterosklerózy a jejích komplikací bude v následujících letech nutno věnovat pozornost všem rizikovým faktorům aterosklerózy již v dětském věku. Zřejmě největší problém představuje v současné době kouření, jeho rozšíření u dětí je alarmující. Zaměření na ostatní známé rizikové faktory již u dětí – obezitu, sérové koncentrace lipidů, diabetes mellitus, krevní tlak a zlepšení pohybových aktivit – musí patřit k hlavním cílům české kardiologie v následujících letech.

Literatura

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
2. Soufi M, Sattler AM, Maisch B, et al. Molecular mechanisms involved in atherosclerosis. *Herz* 2002;27:637–648.
3. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680–2690.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656.
5. Napoli C, Glass CK, Wiztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234–1241.
6. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Prineas RJ. Relation of weight and increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 1999;99:1471–1476.
7. Thorpe LE, List DG, Marx T, et al. Childhood obesity in New York elementary school students. *Am J Publ Health* 2004;94:1496–1500.
8. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *An American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabete Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism)*. *Circulation* 2003;107:1448–1453.
9. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400–1404.
10. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, et al. Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr* 2008;153:65–70.
11. Procházka B, Stožický F. Výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční u dětí. *Cor Vasa* 2009;51:397–403.
12. Hammond EC, Garfinkel L. Coronary artery disease, stroke, and aortic aneurysm. *Arch Environ Health* 1969;19:167–182.
13. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:901–911.
14. Burns DM. Epidemiology of smoking induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:11–29.
15. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-age women. *N Engl J Med* 1988;318:937–941.
16. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effect of second hand smoking. Nearly as large as smoking. *Circulation* 2005;111:2684–2698.
17. Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1995;273:1429–1435.
18. Niinikoski H, Lagström H, Jokinen E, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins. The STRIP Study. *Circulation* 2007;116:1032–1040.
19. Williams CHL, 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;106:143–160.
20. Williams CL, Squillace MM, Bollella MC, et al. Healthy Start: A comprehensive education program for preschool children. *Prev Med* 1998;27:216–233.
21. Kavey R-E, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562–1566.
22. Urbanová Z, Šamánek M, Česka R, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinemií v dětství a v dospívání. *Cor Vasa* 2008;50:K41–K47.

Došlo do redakce 22. 3. 2011

Přijato 22. 3. 2011