

# Familiární hypercholesterolémie u dětí

**MUDr. Lenka Dostalová Kopečná, Ph.D.**

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Ordinace PLDD, Brno

Familiární hypercholesterolémie je závažné geneticky podmíněné onemocnění, výrazně zvyšující kardiovaskulární riziko. Časná diagnostika a intenzivní léčba mohou předčasné manifestaci aterosklerotických změn zabránit.

U většiny dětí s dyslipoproteinémií stačí pouze úprava výživových a pohybových zvyklostí k normalizaci koncentrací lipidů a lipoproteinů v séru. Indikace k zahájení farmakologické léčby je přísně individuální, rozhoduje o ní specialista po zvážení všech rizik.

**Klíčová slova:** děti, screening, familiární hypercholesterolémie, hypolipidemická léčba, prevence.

## Familial hypercholesterolemia in children

Familial hypercholesterolemia (FH) is a serious genetic condition increasing significantly cardiovascular risk. Early diagnosis and intensive treatment may revert the premature atherothrombotic vascular complication risk. The treatment of FH is based on therapeutic lifestyle changes and necessarily also on pharmacotherapy.

**Key words:** childhood, screening, familial hypercholesterolemia, hypolipidemic therapy, prevention.

## Úvod

Ateroskleróza a její následky patří k nejčastějším příčinám úmrtí. V evropském měřítku patří Česká republika stále k zemím s vysokou úmrtností na kardiovaskulární choroby.

Ateroskleróza se zcela jednoznačně považuje za léta trvající systémové onemocnění, které začíná již v dětství (1, 2). Onemocnění se projevuje ukládáním lipidů v intimě cév a jeho konečným důsledkem je zúžení až úplná okluze lumina cévy.

Ateroskleróza probíhá po většinu života skrytě bez zjevných klinických projevů, přestože morfologickými nebo zobrazovacími metodami lze lipoidní skvrny, proužky nebo pláty v cévách nalézt po 30. roku prakticky u všech jedinců. Toto podpořila řada studií, zejména Bogalusa Heart Study, Framingham Study a jiné (3).

V posledních letech se zdokonalením zobrazovacích technik přibývá zpráv o nálezech tukových proužků v cévách u určitého procenta dětí. Přestože dětem před dokončením jejich vý-

voje nehrozí infarkt myokardu ani cévní mozková příhoda, existuje u těchto jedinců vysoké riziko vývoje ischemické choroby v dospělosti, nejčastěji po 4. deceniu. Dochází k zásadnímu přehodnocování diagnostických, terapeutických, ale i preventivních postupů a přístupů u dyslipoproteinémií (DLP) dětského věku. S využitím různých screeningových systémů se jejich prevence přesunula do časných věkových kategorií (4). Je již pravidlem, že u dětí s DLP se zahajuje nefarmakologická a při nedostatečném efektu i farmakologická léčba.

Podle etiologie se DLP rozděluje na primární, podmíněné mutacemi genů a na sekundární, kterých je u dětí asi 5 %. Primární DLP v dětském věku převažují (5).

## Primární dyslipoproteinémie

**Familiární hypercholesterolémie (FH)** je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, jehož příčinou je mutace genu pro LDL (low density lipoprotein) receptor, vyvolaná ve více

než dvou třetinách případů delecí; vzácněji se uvádí inserce nebo posun čtecího rámce genu. V současné době jsou známy 3 geny, jejichž defekt vede k autozomálně dominantní formě vrozené izolované hypercholesterolémie (ADH). Mutace v genu pro LDL receptor, jež jsou příčinou klasické FH, způsobují významné snížení počtu funkčních receptorů pro LDL cholesterol na povrchu jaterních buněk, a tím vedou k hromadění LDL cholesterolu v plazmě a jeho zvýšenému ukládání ve stěnách cév a jiných tkání. Dosud bylo popsáno 1 741 sekvenčních variant genu LDLR (low density lipoprotein receptor) a jejich počet stále narůstá. Gen pro receptory LDL se nachází na krátkých raménkách chromozomu 19 (19p 13.2), čítá 18 exonů a skládá se z 839 aminokyselin. Delecemi bývají postiženy zejména exony 3, 7 a 10. Mezi nejčastější mutace genu pro LDL receptory v české a moravské populaci patří p.(Gly592Glu), p.(Asp.266Glu), p.(Cys209Tyr) (6).

Mutace v genu pro apolipoprotein (apo) B100, který je jediným bílkovinným nosičem

LDL cholesterolu, má za následek snížené vychytávání LDL cholesterolu játry. Tato mutace způsobuje onemocnění známé jako **familiární defekt apolipoproteinu B100 (FDB)**. V případě genu pro apoB je známa jedna dominantní mutace p. (Arg3527Gln), dříve nazývaná R3500Q, která se nachází v oblasti ligandové domény, a je zodpovědná za naprostou většinu případů FDB. Gen apoB 100 leží na krátkých raménkách chromozomu 2 (2p11.6) a byla u něj popsána mutace ve 26. exonu. Molekulárně genetická diagnostika je tak snadná a rychlá.

U pacientů s 3. typem ADH, označovaným jako **non LDLR/non apoB** nebo FH3, byly recentně detekovány mutace v genu pro protein konvertitu subtilisin/kexin 9 (PCSK9).

FH se vyskytuje ve dvou formách: **homozygotní**, u níž funkční LDL receptory kompletně chybějí a **heterozygotní**, u které jsou LDL receptory sice přítomny, avšak jejich počet je ve srovnání se zdravými jedinci poloviční (7).

Homozygotní forma se vyskytuje velmi vzácně (frekvence 1:1 000 000) a projevuje se akcelerovanou aterosklerózou, která u většiny postižených končí před 20. rokem věku úmrtím na akutní infarkt myokardu. Běžné u dětských homozygotů bývají šlachové a kožní xantomy. Laboratorně se zjistí kolísání hladiny celkového cholesterolu (TC) v rozmezí 15–30 mmol/l a zvýšení LDL cholesterolu nad 15 mmol/l.

Poměrně častá je naopak heterozygotní forma, jejíž incidence u většiny populací činí 1:250–500. Jedná se tedy o nejčastější vrozené metabolické onemocnění vůbec. Prvních 20 let onemocnění probíhá většinou skrytě. První šlachové a kožní xantomy, stejně jako xantelazmata na víčkách a arcus senilis corneae lze u postižených zjistit až po 30. roku věku. Pokud jde o laboratorní nález, příznačné pro postižené je to, že hladina jejich TC se pohybuje mezi 8–12 mmol/l a LDL dosahuje hodnot 5,2 mmol/l. Bez soustavné léčby umírá zhruba 80 % pacientů před dovršením šedesáti let na infarkt myokardu. Nemocných s heterozygotní formou FH žije v ČR asi 21 tisíc.

Frekvence **FDB** v populaci činí 1:500 až 1:700. Onemocnění se projevuje rovněž hodnotami LDL 4–5 mmol/l, šlachovými xantomy a klinickými projevy aterosklerózy po dovršení 30. roku věku. Ačkoliv FH i FDB jsou klinicky i biochemicky nerozlišitelné, studie na větších

souborech pacientů ukazují, že fenotyp pacientů s FDB je ve srovnání s FH mírnější.

K primárním DLP patří **polygenní hypercholesterolémie**, u které se uplatňují nejen genetické vlivy, ale i vlivy prostředí. U dospělých pacientů se jedná o častou formu DLP v naší populaci (12). Jejich příčinou je drobná genetická odchylka proteinů, které řídí různé fáze metabolismu cholesterolu. Hodnoty TC nepřesahují obvykle 8 mmol/l.

Ke genetickým poruchám manifestovaným izolovanou hypercholesterolémií patří také **autozomálně recesivní hypercholesterolémie**. Je podmíněna mutacemi v genu pro LDL-receptor adaptorový protein 1 (LDL-RAP1). Prevalence ARH je asi 1:5 000 000.

Přibližně stejně vzácná je autozomálně recesivní choroba **sitosterolémie**. Charakteristickým rysem je více než 50násobné zvýšení koncentrace necholesterolových sterolů v plazmě a jejich ukládání ve tkáních.

Mezi tyto genetické poruchy řadíme rovněž **Wolmanovu chorobu, nemoc z hromadění esterů cholesterolu**, vzácnou autozomálně recesivní deficienci kyselý lyzozomální lipázy (LAL: lysosomal acid lipase). Rozlišují se 2 typy: první se manifestuje záhy po narození postižení kojenci neprosívají, mají hepatomegálii, steatose a kalcifikace v nadledvinách a onemocnění má zpravidla fatální průběh. Druhý typ začíná v pozdějším věku jako nemoc ze strádání esterů cholesterolu (CESD-cholesterol ester storage disease). Diagnóza spočívá v průkazu snížení aktivity LAL v lymfocytech.

**Familiární kombinovaná hyperlipidémie** je u dospělých nejfrekventnější dědičnou poruchou metabolismu lipidů a lipoproteinů. U dětí jsou laboratorní parametry často normální, k laboratorní manifestaci dochází mezi 20.–30. rokem věku. Příčinou je zvýšená biosyntéza VLDL v játrech a jejich zvýšená sekrece do krevního oběhu.

V klinickém obraze dominuje již od dětství obezita centrálního typu, u dospělých arteriální hypertenze a diabetes mellitus 2. typu. Jak vyplývá z výše uvedených nálezů, jsou nemocní ve vysokém procentu současně nositeli metabolického syndromu.

Mezi primární DLP patří i **familiární hypertriacylglycerolémie**. Jedná se o autozomálně dominantně přenášené onemocnění. Onemocnění nemá zvláštní fenotypovou cha-

rakteristiku. V laboratorních nálezech, které se obvykle manifestují až po 20. roce věku, je dominantní hypertriacylglycerolémie, bez přítomnosti hypercholesterolémie a hladiny HDL (high density lipoprotein) cholesterolu bývají sníženy. V průběhu zejména raného dětského věku se může vyskytovat tranzitorní hypertriacylglycerolémie, která souvisí s přechodným mírným poklesem aktivity lipoproteinové lipázy. K poklesu aktivity tohoto enzymu může docházet v souvislosti s těžkou zejména bakteriální infekcí a sepsí. Tranzitorní hypertriacylglycerolémie bývá také popisována u předčasně narozených dětí.

## Sekundární dyslipoproteinémie

Sekundární DLP vznikají jako důsledek určitého základního onemocnění, které alteruje lipidový a lipoproteinový metabolismus a vede ke zvýšení cholesterolu a/nebo triacylglycerolů v séru (8). Ve svých důsledcích však sekundární DLP vedou ke stejným komplikacím jako primární. Je nutno myslet na to, že základní onemocnění však vždy nemusí být příčinou sekundární DLP. Může jít i o koincidenci primární a možné sekundární DLP. Mezi nejčastější příčiny sekundárních DLP patří endokrinní (hypotyreóza, diabetes mellitus, deficit růstového hormonu, obezita). Rovněž podávání estrogenů vede ke zvýšení syntézy cholesterolu. Ke stejné situaci dochází i v těhotenství při fyziologické nadprodukci estrogenů.

Se steroidogenní DLP se setkáváme u Cushingovy choroby a zejména při dlouhodobé kortikoterapii. Při onemocnění ledvin, např. u nefrotického syndromu koncentrace, TC ukazuje inverzní hyperbolickou korelaci s plazmatickou hodnotou albuminu. K alteraci lipidového metabolismu dochází rovněž u pacientů s chronickou ledvinovou nedostatečností a u pacientů po transplantaci ledvin, kde hraje roli léčba imunosupresivou. DLP lze pozorovat rovněž u akutní a chronické hepatitidy, akutního selhání jater. Mezi další příčiny patří stresová DLP. U akutních infekčních onemocnění dochází k aktivaci stresových hormonů a zvýšení TC. Vzhledem k těmto skutečnostem se nedoporučuje vyšetřovat lipidogram v průběhu probíhající infekce, ale minimálně s 3týdenním odstupem.

Mezi léky, které ovlivňují metabolismus lipidů, patří androgeny a anabolické steroidy, anti-hypertenziva, imunosupresiva, antiepileptika, theophyllin a retinoidy.

## Prevence dětské aterosklerózy

**Primární prevence dětské aterosklerózy** zahrnuje dvě oblasti. První je primární **celopopulační** prevence, která usiluje o snížení stupně rizika v celé dětské populaci pomocí dietních a režimových opatření (9).

Druhou oblastí je primární **vysokoriziková** prevence, jejímž cílem je vyhledávání a včasná diagnóza jedinců s vysokým rizikem ICHS (ischemické choroby srdeční) v dospělosti a snížení tohoto rizika pomocí příslušných opatření. Jako vhodný screeningový parametr pro vyhledávání rizikových dětí se doporučuje tzv. pozitivní kardiiovaskulární anamnéza v kombinaci s nálezem signifikantní DLP.

Vysokorizikovou primární prevenci provádějí praktičtí lékaři pro děti a dorost (PLDD), jimž tuto povinnost ukládá Vyhláška MZ č. 56/1997 Sb. Selektivní screening DLP se provádí při povinných preventivních prohlídkách v 5. a 13. roce věku. Nedílnou součástí preventivního vyšetření je prověření rodinné kardiiovaskulární anamnézy u každého dítěte (tabulka 1). V případě pozitivní anamnézy je nutno odebrat žilní krev na stanovení TC, TAG, HDL a LDL cholesterolu. Odběr žilní krve se provádí ráno po 12hodinovém lačnění. V případě akutního infektu se musí odběr odložit.

Podle aktuální hladiny TC nebo LDL cholesterolu a s přihlédnutím k hladině HDL cholesterolu, je dítě stratifikováno do rizikových skupin (tab. 2) (2, 9, 10).

1. **skupina** s přijatelnou cholesterolemíí (hladina TC v séru pod 4,4 mmol/l, LDL-C pod 2,9 mmol/l) – vysvětlíme dítěti a jeho rodičům zásady zdravé výživy, pátráme po dalších rizikových faktorech ICHS u dítěte, zejména po obezitě, kouření, hypertenzi a nedostatku pohybu, a ve spolupráci s rodiči se je snažíme odstranit. Kontrolní vyšetření lipidů provedeme za 5 let.
2. **skupina** s hraniční cholesterolemíí (hladina TC v séru 4,5–5,0 mmol/l, LDL-C 2,9–3,3 mmol/l) – doporučíme dítěti dietu 1. stupně a za 4–6 týdnů zkontrolujeme její dodržování. Zjistíme u dítěte další rizikové faktory ICHS a snažíme se je odstranit. Kontrolní vyšetření lipidů provedeme za 1 rok.
3. **skupina** s vysokou cholesterolemíí (hladina TC v séru nad 5,0 mmol/l, LDL-C nad 3,3 mmol/l) ordinujeme dítěti dietu 1. stupně a zkontrolujeme její dodržování za 4–6 týdnů,

**Tab. 1.** Pozitivní KV anamnéza

<b>A)</b> děti rodičů, (popř. prarodičů) s časnými klinickými projevy aterosklerózy (tj. před 55. rokem u mužů a před 65. rokem věku u žen)
<b>B)</b> děti a adolescenti, u kterých nelze anamnestické údaje získat, a je u nich přítomen některý z rizikových faktorů ICHS
<b>C)</b> děti rodičů s významnou hypercholesterolemií (TC > 6,5 mmol/l)

**Tab. 2.** Normální hodnoty lipoproteinů u dětí (Urbanová 2015)

Hodnoty (mmol/l)			
Lipoprotein	Přijatelné	Hraniční	Patologické
Celkový cholesterol	< 4,4	4,4–5,0	> 5,0
LDL cholesterol	< 2,9	2,9–3,3	> 3,3
HDL cholesterol	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Non HDL cholesterol	< 3,2	3,2–3,7	> 3,7
Triglyceridy	< 1,0	1,0–1,5	> 1,5
ApoB	< 90	90–109	> 110

nů, diagnostikujeme na základě anamnestických údajů a výsledků klinického a laboratorního vyšetření včetně molekulárně genetického vyšetření primární DLP, diagnostikujeme případnou sekundární DLP a příslušným způsobem ji začneme léčit, pátráme po dalších rizikových faktorech ICHS u dítěte a upravíme denní režim dítěte. Kontrolní vyšetření lipidogramu provedeme za 3 měsíce. Dojde-li ke snížení hladiny LDL-C, pokračujeme v dodržování dosavadních vyšetření a kontroly provádíme zpravidla v 6měsíčních intervalech. Nedojde-li ke snížení hodnoty LDL-C je třeba zavést ve spolupráci s příslušným specializovaným pracovištěm dietu 2. stupně event. zahájit terapii hypolipidemiky.

## Léčba DLP

Léčba DLP je komplexní. Zahrnuje režimová opatření podporující a upevňující zdravý životní styl dítěte a celé rodiny, snížení hmotnosti jedince na přijatelnou mez a optimalizaci hodnot cholesterolu a triacylglycerolů v krevní plazmě nemocného.

V pediatrii přísluší důležité místo léčbě **nefarmakologické**, zejména pohybové aktivitě a dietě, které lze podle závažnosti onemocnění kombinovat s farmakologickou léčbou (11). Doporučuje se, aby denní pohybová aktivita u dítěte činila alespoň 30 minut. Délka a intenzita pohybu se zvyšuje podle individuální tolerance dítěte.

Velmi specifické výživové požadavky dětí v období nejintenzivnějšího růstu, tj. v průběhu prvních dvou až čtyř let, nedovolují ordinovat žádná tuky omezující dietní opatření. Uvedená zásada se netýká dětí s homozygotní formou FH a hyperchylomikronémií, u nichž se od ko-

jeneckého období podávají mléčné přípravky s nízkým obsahem tuků.

S dietou se začíná až v 5. roce života dítěte. Strava musí být sestavena tak, aby zabezpečila přívod energie, živin a vitaminů potřebných pro optimální růst, psychomotorický vývoj a pohybovou aktivitu dětského organismu v souladu s doporučenými denními dávkami pro daný věk a pohlaví (2, 11). Pomocí diety lze docílit snížení cholesterolemie v průměru o 10%. Dieta se ordinuje pro celou rodinu tak, aby si dítě lépe upevnilo dietní návyky, jimž se učí od rodičů, sourozenců, prarodičů a dalších.

**Dieta 1. stupně** (podle NCEP National Cholesterol Education Program): podíl bílkovin na krytí celkové energetické potřeby 15%, podíl sacharidů na krytí celkové energetické potřeby 55%, podíl tuků na krytí celkové energetické potřeby maximálně 30% (nasycených mastných kyselin maximálně 10%), obsah cholesterolu do 120 mg/1 000 kcal.

**Dieta 2. stupně** (podle NCEP): se od diety 1. stupně liší v těchto zásadách: podíl nasycených mastných kyselin 7%, obsah cholesterolu maximálně 100 mg/1 000 kcal. Dietu 2. stupně smí předepsat pouze specialista a dieta je přísně individuální. Dietní léčba je vždy zahajována dietou prvního stupně. Dieta 2. stupně je vyhrazena pacientům s vysokým rizikem, pokud po 6 měsících nedošlo k poklesu cholesterolemie. Potřeba bílkovin by měla být kryta hlavně výrobky živočišného nebo rostlinného původu s nízkým obsahem tuku. Za velmi prospěšné se považuje sledování vitaminů A, E, C, D, kyseliny listové a vitaminů B<sub>6</sub> a B<sub>12</sub> v dietě (12). Doporučuje se monitorovat metabolity lipidového metabolismu a vitaminy v krvi nemocného dítěte a sledovat jeho hmotnost a výšku.

Na začátku dietní léčby a po 6 týdnech po zahájení se provede edukační pohovor s rodiči a dítětem, jehož smyslem je ověřit, zda jsou dodržována dietní opatření. Za 3 měsíce po zahájení dietní léčby následuje kontrolní vyšetření lipidových parametrů.

Velmi prospěšným pro nacvičení pohybového režimu a introdukcii dietního jídelníčku je pobyt v lázních.

Dietní léčbou lze většinou dosáhnout úpravy plazmatických koncentrací metabolitů lipidového metabolismu u dosti značného procenta dětí. Pokud však po 6měsících striktní diety zlepšení nenastane a hladina LDL cholesterolu přesahuje 5,0 mmol/l u 10letých a starších dětí nebo 4,0 mmol/l u 10letých a starších dětí s pozitivní rodinnou anamnézou nebo dvěma či více rizikovými faktory ICHS, doporučuje se zahájit farmakologickou léčbu a nasadit hypolipidemika.

**Farmakologická hypolipidemická léčba** u dětí snižuje rychlost vzniku předčasné aterosklerózy v budoucnosti. Léčba DLP je celoživotní. Proto se u dětí zásadně doporučuje, aby zahájení léčby předcházelo komplexní klinické vyšetření nemocného s pečlivým vyhodnocením jeho osobní a rodinné anamnézy a zejména míry individuálního rizika onemocnění ICHS.

V pediatrii se doporučují a používají pryskyřičné sekvestranty žlučových kyselin (colestipol, hydrochlorid a cholestyramin), které vážou žlučové kyseliny ve střevě a vytvářejí s nimi komplex vylučovaný do stolice.

Léčba statiny je vyhrazena pro děti s vysokým rizikem předčasné aterosklerózy (11). K nežádoucím, byť nepříliš častým, účinkům statinů patří myopatie a zvýšení jaterních transamináz. Oba jsou přechodné a po vysazení léčby rychle ustupují. Vzácně byla popsána rhabdomyolýza. Při podávání statinů se proto doporučuje monitorovat jaterní transaminázy a kreatinín. Adolescentní dívky užívající statiny by měly mít zajištěnu antikoncepci a musí být upozorněny na kontraindikaci léčby statiny v těhotenství. Samostatně nebo v kombinaci se statinem lze podávat preparát ezetimibe, který navozuje selektivní útlum absorpce cholesterolu v tenkém střevě při minimálním účinku na vstřebávání triacylglycerolů, žlučových kyselin a vitaminů rozpustných v tucích.

V současnosti nastupuje nová generace hypolipidemických léků. Velké naděje jsou vkládány do monoklonálních protilátek (inhibitorů) PCSK9, proteinu snižujícího schopnost jater eliminovat LDL-cholesterol. Jedná se o evolokumab a alirocumab, které dramaticky snižují LDL-cholesterol. Dosud prezentované výsledky predikují, že se inhibitory PCSK9 stanou skutečným přelomem v léčbě FH. Dalšími novými hypolipidemiky jsou mipomersen a lomitapid (13).

Z nefarmakologických invazivních léčebných metod se u dětských pacientů s homozygotní formou FH používá extrakorporální aferéza.

Vyhledáváním a léčbou probandů s FH se v České republice zabývají odborníci sdružení v celonárodním projektu MedPed. Tento národní registr pacientů s FH slouží k vyhledávání nemocných a jejich příbuzných a tím výrazně přispívá k prevenci a léčbě pacientů s FH (14).

Familiární hypercholesterolemie je závažné onemocnění, které vede k předčasným úmrtím v důsledku klinické manifestace aterosklerózy. Vzhledem k tomu, že existuje účinná terapie je včasné stanovení a včasné zahájení léčby důležité. Selektivní screening v dětském věku významně přispívá k vyhledání nových pacientů s FH, jejich léčbě a sledování. Podle hodnot cholesterolémie jsou děti sledovány u PLDD či ve specializovaných centrech. Frekvence kontrol dětí s FH závisí na věku, riziku a na tom, zda užívají hypolipidemika. Do 10 let věku stačí kontroly 1x ročně, u starších dětí 1x za 6 měsíců. U dětí léčených hypolipidemiky jsou kontroly častější, zpravidla ve 3měsíčních intervalech. Součástí kontrol je vyšetření antropometrických parametrů, biochemické vyšetření, vhodné je rovněž vyšetření hormonů štítné žlázy, zvláště v období dospívání a hladin vitamínu D. Cílem sledování dětí s FH je nejen snížení hladiny cholesterolu, ale rovněž edukace dětí a celé jejich rodiny o zdravé životosprávě, přiměřené pohybové aktivitě, racionálním stravování, nekouření. Snahou je omezit vývoj dalších rizikových faktorů aterosklerózy, které si tyto děti nesou do své rizikové budoucnosti.

## LITERATURA

1. Berenson GS, Srinivasan SR. Prevention of atherosclerosis in childhood. *Lancet*, 1999; 354(9): 1223–1224.
2. Češka R, Freiburger T, Urbanová Z. Familiární hypercholesterolemie. Triton: Praha 2015: 157 s.
3. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 1989; 9(Suppl 1): 19–32.
4. Daniels SR, Gidding SS, de Ferrantu SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5: S30–37.
5. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of li-

- pidologists, cardiologists, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a parent organization. *Atherosclerosis* 2011; 12(2): 221–263.
6. Tichý L, Freiburger T, Zapletalová P, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: Spectrum of LDLR mutations and genotype-phenotype correlations. *Atherosclerosis* 2012; 223(2): 401–408.
7. Vráblík M, Schwarzková L, Freiburger T, et al. Familiární hypercholesterolemie: klinické nálezy, molekulární genetika a diferenciální diagnostika. *AtheroRev* 2016; 1(1): 19–27.
8. Stožický F, Kopečná L. Dyslipoproteinémie u dětí. *IDVPZ Brno* 2002: 1–59.
9. Češka R. Současný pohled na léčbu hypercholesterolemie. *Farmakoterapie* 2014; Suppl 4: 5–11.
10. Kopečná L, Bauerová H, Homolová D. Hyperlipoproteinémie u dětí - diagnostika a terapie. *IDVPZ, Brno* 2002: 1–100.
11. Goldberger AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical Guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol* 2011; 5(3): 133–140.
12. Tomandlová M, Kopečná L. Vitamin A, vitamin E u dětí s hypercholesteremií. *Chem. Listy*, 2000; 94(8): 656.
13. Bláha V. Regulace vnitrobuněčného metabolismu LDL-cholesterolu: význam inhibice PCSK9. *Farmakoterapie* 2014; 10(Suppl. 4): 12–16.
14. Freiburger T, Vráblík M. 15 let projektu MedPed v České republice. *Hypertenze a KV prevence* 2013; 2: 58–60.