

## Praktické zkušenosti s rutinním použitím vybraných necholesterolových sterolů (zvláště lathosterolu a kampesterolu) při diferencování dietní či medikamentózní léčby hypercholesterolémií u dětí a adolescentů

Hyánek J.<sup>1</sup>, Pehal, F.<sup>1</sup>, Dubská, L.<sup>1</sup>, Táborský L.<sup>1</sup>, Přindišová H.<sup>2</sup>, Dudková V.<sup>3</sup>, Martiníková V.<sup>1</sup>, Privarová J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Metabolická ambulance a Oddělení klinické biochemie a hematologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Oddělení radiodiagnostiky Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>3</sup>Oddělení nukleární medicíny a PET centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

### SOUHRN

**Cíl studie:** Diagnostika a léčba dětských pacientů s familiární hypercholesterolémií (FH) nemá stále dostatek efektivních metabolických markerů pro správné určení jak diagnózy, tak efektivního monitorování nízkocholesterolové diety (NCHD) či medikamentózní léčby (ML). Lathosterol (Lat) se jeví slibným a efektivním diagnostickým metabolitem. Autoři předkládají 15leté zkušenosti s diagnostikou FH, její dietní a medikamentózní léčbou u dětí a adolescentů, při které využívají kromě tradičního lipidového spektra i necholesterolové steroly (NCHS), tj. markery stanovujících prekuzory syntézy cholesterolu, jakými jsou např. lathosterol či desmosterol (Des), a markery vstřebávání fytosterolů, jako např. kampesterol (Cam) a sitosterol (Sit).

**Metody a pacienti:** Do studie bylo zařazeno 36 dětí a adolescentů (6–18let) s molekulárně-geneticky prokázaným deficitem LDL-receptorů a 107 dětí a adolescentů s klinickými a laboratorními příznaky FH, kde určení deficitních LDL-R zatím nebylo dokončeno. Jako kontrolní skupina slouží 84 zdravých školních dětí stejného věku. Byly použity následující metody – rutinní lipidové spektrum (CCH, LDL-CH, HDL-CH, TAG) doplněné o stanovení apo-A1, apo-B, polymorfismus apoE, Lp(a), pohlavní hormony, beta-karoten, vitaminy, stopové prvky, LDL-receptory a měření IMT. Stanovení necholesterolových sterolů v séru bylo provedeno na GC/MS Finnigan 1020.

**Výsledky:** U zdravých dětí a adolescentů byly stanoveny referenční hodnoty NCHS podle věku. U pacientů s alimentární hypercholesterolémií nebylo nalezeno zvýšení Lat, Des, ani fytosterolů. U pacientů s FH jen na NCHD či bez ML byly nalezeny zvýšené hodnoty Lat i Des, bez zvýšení fytosterolů. Zpřísnění NCHD hodnoty Lat i Des ještě zvyšuje. Adekvátní medikamentózní léčba statiny snižuje často dříve hladinu CCH než hladiny Lat a Des. Vysazení ML o prázdninách nebo její nedodržování promptně zvyšuje hladiny Lat i Des. Podání nedostatečné léčebné dávky statinu sice hladinu CCH mírně snižuje, ale hodnoty Lat i Des zůstávají zvýšené. Kombinovaná léčba statin + ezetimib je nejvíce účinná jak ve snižování CCH, Lat i Des, tak současně snižuje i hladiny Cam a Sit. Zvýšené fytosteroly byly nalézány především na dietě se zvýšeným příjmem potravy arteficiálně obohacené fytosteroly.

**Závěr:** Rozšíření laboratorního lipidového spektra o stanovení prekuzorů syntézy cholesterolu a absorbovaných fytosterolů zlepšuje diferenciální diagnostiku familiárních hypercholesterolémií. Upřesňuje používání NCHD či ML a pomáhá nalézt správnou dávku statinu či ezetimibu pro efektivní medikamentózní léčbu FH u dětí a adolescentů.

**Klíčová slova:** necholesterolové steroly, lathosterol, fytosteroly, hypercholesterolemie.

### SUMMARY

**Hyánek J., Pehal, F., Dubská, L., Táborský L., Přindišová H., Dudková V., Martiníková V., Privarová J.: Practical experience with a routine use of non-cholesterol sterols (especially lathosterol and campesterol) in differentiating the dietetic and drug therapy of hypercholesterolemia in children and adolescents**

**Objective:** The diagnostics and therapy of child patients with familial hypercholesterolemia (FH) are still lacking effective metabolic markers for the correct establishment of diagnosis as well as effective monitoring of low cholesterol diet (LCHD) or drug therapy (DT). Lathosterol (Lat) appears to be a promising and effective diagnostic metabolite. The authors present their 15-year experience with the diagnostics of FH, the dietary and drug therapy in children and adolescents, where they use the traditional lipid spectrum, but also non-cholesterol sterols (NCHS), i.e. markers determining the precursors of the synthesis of cholesterol such as lathosterol or desmosterol (Des), and the markers of absorption of phytosterols such as campesterol (Cam) and sitosterol (Sit).

**Methods and patients:** Thirty six children and adolescents (6–18 years) with molecular-genetic findings of the deficit of LDL-receptors and 107 children and adolescents with clinical and laboratory symptoms of FH, where the determination of deficient LDL-R has not yet been finished. The control group was constituted from 84 of healthy school children of the same age. Routine lipid spectrum (CCH, LDL-CH, HDL-CH, TAG) was supplemented with the determination of apo-A1, apo-B, polymorphism of apoE, Lp(a), sexual hormones, beta-carotene, vitamins, trace elements, LDL-receptors and measurement of IMT. The determination of non-cholesterol sterols in serum was determined by GC/MS Finnigan 1020.

**Results:** In the healthy children and adolescents, the reference values of NCHS were determined according to age. In the patients with alimentary hypercholesterolemia the values of Lat, Des or phytosterols were not elevated. In the patients with FH, elevated levels of Lat and Des without any increase of phytosterols were determined only in association with NCHD or MT. More strictly defined NCHD even increased the levels of Lat and Des. Drug therapy by statins proved to be adequate.

The exclusion of MD during school holidays or poorly respected diet promptly increased the levels of Lat and Des. The administration of insufficient therapeutic dose of statin slightly decreased the level of CCH, but the levels of Lat and Des remained elevated. The combined treatment with statin and ezetimib was most effective in decreasing CCH, Lat and Des and simultaneously decreased the levels of Cam and Sit. Increased levels of phytosterols were observed especially in diet with increased intake from food artificially enriched by phytosterols.

*Conclusion:* The extension of laboratory lipid spectrum by the determination of precursors of cholesterol synthesis improves the differential diagnostic of familial hypercholesterolemia. The contribution gives more precision to the use of NCHD and MT and helps to find a correct dose of statin or ezetimib for effective drug therapy of FH in children and adolescents.

*Key words:* non-cholesterol sterols, lathosterol, phytosterols, hypercholesterolemia.

## Úvod

Je obecně známou praktickou zkušeností, že „porádné“ familiární hypercholesterolémie (FH) se nedají ani sebestřísnější nízkocholesterolovou dietou (NCHD) úspěšně léčit a je nezbytné co nejdříve přistoupit k medikamentózní léčbě (ML). Teprve v poslední době je tento fakt akceptován nejenom evropskými, ale i americkými autory [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Konečně převládá náš 15 let deklarovaný názor, že FH dětí (chlapci nejpozději od 10 let a děvčata hned po menarché) vyžadují stejně intenzivní medikamentózní léčbu jako dospělí a nikoliv vyčkávací taktiku s dietou, jak doporučovali dětská kardiologové [7, 8, 9]. Naopak dodržováním jen přísné NCHD u FH vyvoláváme zvýšenou syntézou CCH cholesterolový deficit a můžeme rostoucí dětský organismus i poškodit (zástava růstu, nechutenství, amenorea, hypogonadismus). Dokazují to kazuistiky některých úzkostlivých matek, kterým zemřel manžel, otec nebo bratr na předčasný IM a ony samy vehementně realizují přísnou a obecně doporučovanou NCHD ve snaze ohrožené dítě od infarktu co nejvíce „ochránit“.

Jaké jsou však naše možnosti rozpoznat alimentární hypercholesterolémii (AH) zaviněnou přejídáním a špatným životním stylem, která nejčastěji přichází do naší ambulance, od té nejzávažnější skutečné dědičné familiární FH? Anebo jak spolehlivě poznáme, že léčebná dávka statinu u FH je skutečně dostatečná? Jak poznáme, zda dítě doporučenou rostlinnou stravu doplněnou o margariny s přidanými fytoosteroly skutečně konzumuje? K tomu nám klasické lipidové markery nestačí. Je obecně známo, že klinické příznaky nejsou u dětí ještě dostatečně vyvinuty jako u dospělých, a tak zbývá pouze dobrá compliance rodičů a typický laboratorní nález lipidového spektra, nebo drahé molekulárně-genetické vyšetření LDL-receptorů. Ve snaze o zlepšení našich diagnostických a terapeutických možností jsme začali používat kromě klasického lipidového spektra i tzv. necholesterolové steroly (NCHS), např. markerů cholesterolové syntézy a markerů absorpce fytoosterolů.

Od roku 1994, kdy byl v ČR zaveden povinný celostátní selektivní screening na hyperlipoproteinémie u dětí narozených v rizikových rodinách s výskytem kardiovaskulárních onemocnění (CVD) v 5. a 13 roce života, už k nám přichází do ambulance nejenom děti pacientů po aortokoronárních bypasech a bypasech periferních arterií z naší nemocnice, ale především děti zachycené v pediatrických ambulancích s různě vyjádřenou hypercholesterolémií [10], kterou musíme

diferencovat a následně zajistit odpovídající léčbu: buď NCHD – v případě AH, nebo vhodnými léky (ML) – v případě FH.

Povzbuzeni pionýrskými pracemi Miettinen, Gyllin-gové, Hamiltona a Kemptena [11–18] jsme se pokusili využít pro diferencování hypercholesterolémií nejenom „klasické lipidové markery“ – celkový cholesterol (CCH), LDL-C, HDL-C, apoA1, apoB, Lp (a), Apo E polymorfismus), ale i relativně náročnější a dostupného chromatografického stanovení NCHS: konkrétně prekurzorů syntézy cholesterolu (lathosterolu (Lat) a desmosterolu (Des)) vhodných pro ověření intenzity syntézy cholesterolu; pro ověření efektivity vstřebávání sterolů a fytoosterolů kampesterolu (Cam) a sitosterolu (Sit). Strukturální vzorce těch nejdůležitějších jsou na obrázku 1. První metabolické studie u NCHS u nás prováděli Vecka [19], Hyšpler a Zadák [19, 20] a Hyánek [21, 22].

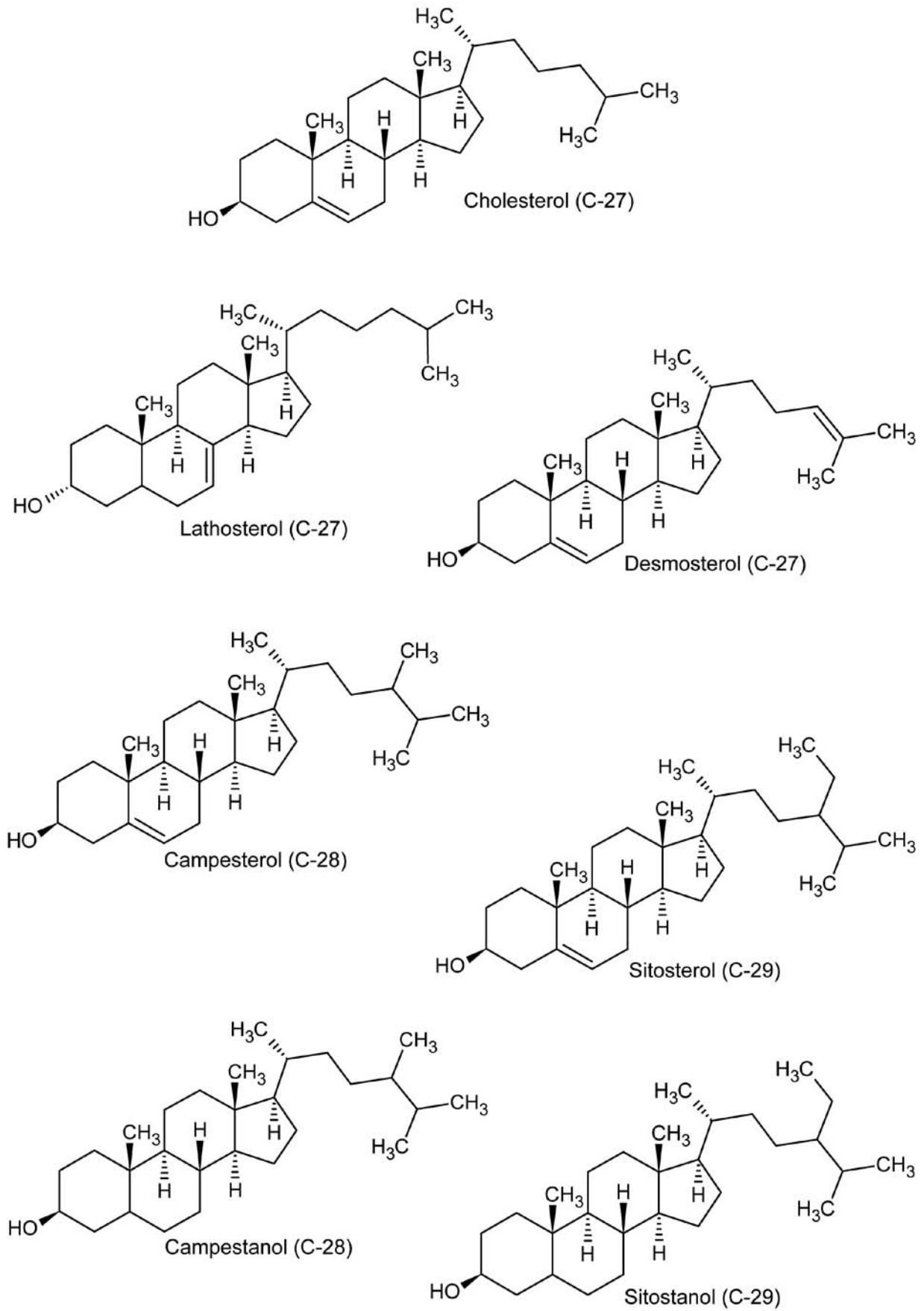
Z velkého souboru našich léčených pacientů se nám podařilo vybrat skupiny dětí, které metabolicky reagují stejným způsobem, a tak se podařilo najít některé zajímavé metabolické, diagnostické i terapeutické závislosti, které zde po 15 letech zkušeností jako užitečné předkládáme.

## Pacienti a metoda

Z 1000 pacientů navštěvujících naši ambulanci bylo do studie vybráno:

- 38 dětí 10–18letých s pozitivní rodinnou anamnézou pro CVD (Framingham Risk Score > 20 %) a molekulárně-geneticky potvrzenou diagnózou FH s nálezem typických mutací LDL-R nebo apo B-100 (FDB). Podrobné vedení NCHD a ML u FH je uvedeno v Čsl. pediatrii 2006 [21, 22].
- 107 dětí stejného věku s metabolickým nálezem typickým pro FH, kde molekulárně-genetická analýza nepotvrdila deficitní LDL-R, nebo analýza není dosud definitivně uzavřena.
- Kontrolní soubor 84 zdravých školních dětí a adolescentů (6–18letých) z pražských škol, vyšetřovaných při preventivních prohlídkách.
- 37 dětí stejného věku s dokumentovanou alimentární hypercholesterolémií obvykle provázenou i různě vyjádřenou hypertriacylglycerolémií.
- Soubor 25 náhodně vybraných zdravých krevních dárců (18–60letých) jako kontrolní skupina zdravých dospělých.

NCHD je definována jako Stage 2 podle doporučení NCEP ped (1992), tj. 200–300 mg cholesterolu v přirozené stravě/d [9]. Alimentární hypercholesterolemie je



**Fig. 1.** Structure of cholesterol, its most important precursors and some fytosterols

diagnostikována a definována podle lipidového spektra, analýzy rodokmenu, nízkého rizika KVO v rodině a vyhodnocení předloženého dvoutýdenního jídelníčku analyzovaného na obsah přijatého cholesterolu v přirozené stravě počítačovým programem Ostrasoft (1992). Individuální tolerance cholesterolu je definována jako takové denní množství cholesterolu v přijaté přirozené stravě, které ještě nezvyšuje hladinu celkového cholesterolu nad 4,8 mmol/l.

Medikamentózní léčba (ML) byla řízena tak, aby léčebná hladina celkového cholesterolu (CCH) v plazmě nepřesahovala 4,8 mmol/l podle doporučení Rifkinda LRC, 1991 [23]. K léčbě byl používán simvastatin v individuální dávce 5–20 mg/d, který je v posledních 8 letech s úspěchem kombinován s ezetimibem 5–10 mg/d. Po dobu 2 měsíců letních prázdnin, kdy děti nejsou dostupné pro sledování, se ML vysazuje a respektuje pouze mírná NCHD. Iontoměniče pro nízkou účinnost a výrazné vedlejší účinky už 15 let nepoužíváme. Podrobné vedení dietní nebo medikamentózní léčby u FH bylo uvedeno v Čsl. pediatrii 2006 [21, 22].

Harmonogram monitorování dietní i medikamentózní léčby je zajišťován rutinními biochemickými, hematologickými a imunologickými analýzami a lipidovými markery v intervalech 3–6 měsíců, stanovení NCHS vždy po 6 měsících; 1krát ročně pak stanovení celého spektra vitaminů, pohlavních hormonů, stopových prvků a beta-karotenu. Výška/hmotnost jsou monitorovány při každé návštěvě v ambulanci počítačovým programem Růst (Krásničanová, 2006) a doplněny registrací sekundárních pohlavních znaků podle Marschalla a Tannera (1996). Kožní rasy jsou měřeny kaliperem Best (GPM), tloušťka cévní infamy (IMT) je měřena na přístroji Vigmet 1krát ročně. Studie byla schválena etickou komisí NNH v rámci úspěšného plnění projektu grantového úkolu IGA MZCR No. NA 7452-3.

## Metody stanovení

Stanovení rutinního biochemického a lipidové spektra se provádí na analyzátoru Synchron Beckman Coulter LX20, rutinní hematologické spektrum na Advii 120 Bayer, apo-AI, apo-B nephelometricky na analyzátoru Immage; apoE polymorfismus je vyšetřován molekulárně-geneticky v rámci projektu MedPed; pohlavní hormony jsou vyhodnocovány metodou IRMA na analyzátoru Stratec SR300; koncentrace stopových prvků je stanovována atomovou absorpční spektrometrií na přístroji GT-AAS Varian; vitaminy rozpustné v tucích a beta-caroten pro monitorování střevní absorpce jsou hodnoceny chromatograficky na HPLC s UV detekcí; Vit. D3 – 1,25 (OH)<sub>2</sub> RIA na Multicrystal Berthold LB211; DNA analýza genů pro LDL-receptor (přímá DNA analýza, sekvenční analýza 4. a 5. exonu a analýza delecí duplikací LDL-R genu i celého regionu metodou Multiplex Ligation Probe Amplification) prováděna laskavostí organizátorů Med-Ped Brno. U nalezených mutací LDL-receptorů však nebyla stanovena jejich funkční kapacita.

NCHS byly stanovovány nejprve podle Phyllipse et al. a později v modifikaci Theunisse et al. na GC/MS Finnigan 1020, vnitřní standard epicoprostenal,

CV < 10% [24]. Podle našich praktických zkušeností a většiny výsledků NCHS hladiny Des prakticky kopírovaly jen v nižších hodnotách hodnoty Lat, hladiny Sit zase kopírovaly hodnoty Cam. Prováděli jsme proto v rutinním použití v posledních letech pouze tyto dva markery jako diagnosticky nejvýznamnější a dostačující. Lat pro registraci syntézy a Cam absorpce NCHS. Lanosterol touto metodikou rovněž stanovitelný nebyl pro svou nízkou koncentraci v plazmě prakticky využitelný pro diagnostiku ani monitorování léčby.

Ke statistickému vyhodnocení výsledků byl využíván program MedCalc.

## Výsledky

Charakteristika souborů vyšetřovaných dětí a adolescentů je uvedena v tabulce 1, procentuální výskyt nalezených mutací LDL-receptorů v našem souboru je uveden v tabulce 2. Výsledky NCHS u souboru zdravých školních dětí a adolescentů shrnuje tabulka 3. Ve spektru zdravých dětí dominuje na první pohled Cam, sledován Sit; hladiny Lat a Des jsou nižší. U nejmladších dětí jsou hodnoty NCHS poněkud nižší; vcelku se však hodnoty NCHS zdravých dětí příliš neliší od hodnot zdravých dospělých. Děti s AH nemají zvýšené hladiny Lat ani Des, děti s FH bez medikamentózní léčby nebo na nízkocholesterolové dietě doporučené dětským lékařem, se kterou už přicházejí do ambulance, mají Lat i Des zvýšený (obr. 2). Přísná NCHD ještě zvyšuje hladinu Lat i Des, a tak paradoxně zvyšuje i hladinu CCH. Ve skupině dětí s prokázaným deficitem LDL-receptorů je zvýšení Lat výraznější než ve skupině dětí s FH, kde deficit receptorů ještě nebyl laboratorně upřesněn (obr. 2). Podání statinů v efektivní dávce snižuje jak CCH, tak hladiny obou prekursorů. Pouze při nedostatečné dávce statinu se hladina Lat snižuje pomalu, nebo se dokonce zvýší (obr. 3). Fytosteroly jsou u některých dětí léčených statiny mírně zvýšené podle toho, jak se projevuje kompenzace nedostatku cholesterolu jeho zvýšenou střevní absorpcí.

Na statinovou léčbu podle našich zkušeností nejlépe odpovídají ty děti, které mají před léčbou vysokou hladinu Lat. Při kombinované léčbě statin + ezetimib dochází zatím k nejefektivnějšímu poklesu Lat i Des úměrně poklesu hladiny CCh a současně poklesnou také kompenzačně zvýšené fytosteroly. Podle intenzity poklesu Lat u pacienta je možno určovat individuální dávku statinu nebo složení léčebné kombinace, a to podle tzv. individuální tolerance cholesterolu. Podáváním rostlinné stravy, zvláště podáváním margarínů obohacených o rostlinné steroly (Flora Plus, Flora pro active) nebo stanoly (Becel, Neobecél), dochází ke zvýšení hladiny fytosterolů, a možno tak kontrolovat intenzitu dietní stravy. Typická křivka hladin Lat při zahájení a dalším obvyklým průběhu léčby FH je znázorněna na obrázku 4. Příklad typické křivky Lat a dalších NCHS během různých druhů léčby u pacientky homozygotky pro FDB je uvedena na obrázku 5.



**Table 1.** Basic characteristic of investigated groups of healthy children, healthy adults and patients with familial hypercholesterolemia

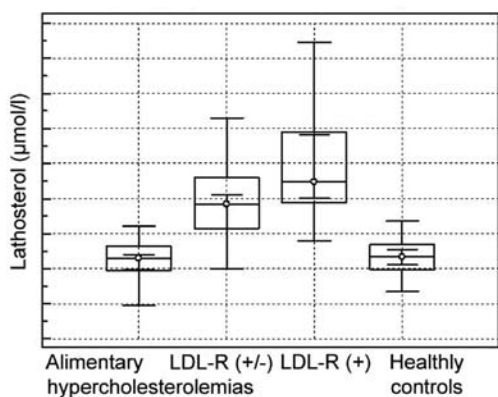
	n	Age/Yrs	Women/Men	Skin Fold (mm)	BMI	Total cholesterol (mmol/l)	Apo-B (g/l)
Children on Severe LCHD	33	6 to 18	16/17	6.6/12.6/10		5.26	1.17
Children on Mild LCHD	38	10 to 18	25/23	5.5/10.2/8.9		6.7	1.86
Children on Statins	38	10 to 18	25/23	5.5/10.2/8.9		5.4	1.56
Healthy Children	84	6 to 18	52/32	4.2/8.5/7.5		3.7	1.12
Healthy Adults	25	20 to 65	12/13		28.1	5.2	1.52

**Table2.** Frequency of LDL-receptors mutations in our 38 patients suffering from familial hypercholesterolemia

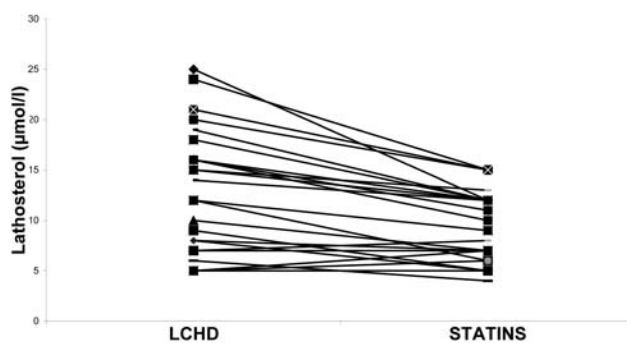
LDL-receptors mutations in 38 patients		
28.8%	7,20%	3,50%
p.Gly592Glu (p.G571E)	p.Asp266Glu (p.D245E)	p.Arg416Trp (p.R395W)
	p.Cys200Tyr (p.C188Y)	p.Gly396Alafsx54
	p.Gly218del (Ex1_2del)	p.Ser177Leu (S156L)
	p.Pro424_Asn425ins32	p.His690Thrf sx19 (2068delC)
		ExG14del-95
		p.Cys143Arg
		p.Arg227Glu
		p.Gly149Cys
		p.Gly176Val
		p.Ala299Valf sx71
		p.Ala232Asn272del

**Table 3.** Reference values of non-cholesterol sterols in 84 healthy children and 25 healthy adults

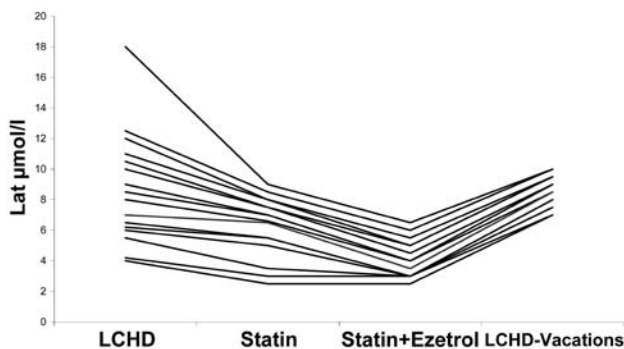
	Age	Lathosterol (µmol/l)	Desmosterol (µmol/l)	Campesterol (µmol/l)	Sitosterol (µmol/l)
Girls	5–6yrs	4.0 ± 0.8	2.6 ± 0.5	9.9 ± 1.2	7.4 ± 0.9
Boys	5–6yrs	3.7 ± 0.9	2.2 ± 0.6	9.7 ± 1.4	7.5 ± 1.1
Girls	7–10yrs	6.0 ± 0.6	3.2 ± 0.4	11.0 ± 1.0	7.7 ± 0.7
Boys	7–10yrs	6.0 ± 0.6	3.3 ± 0.4	9.7 ± 0.9	7.2 ± 0.7
Girls	11–15yrs	7.2 ± 0.5	3.8 ± 0.3	10.5 ± 0.7	7.0 ± 0.5
Boys	11–15yrs	6.1 ± 0.5	3.5 ± 0.3	9.6 ± 0.8	7.0 ± 0.6
Girls	16–18yrs	5.7 ± 0.8	3.1 ± 0.5	10.1 ± 1.2	5.8 ± 0.9
Boys	16–18yrs	6.3 ± 1.3	3.3 ± 0.8	16.0 ± 2.0	7.4 ± 1.5
Women	18–65yrs	6.4 ± 0.7	4.2 ± 0.4	10.7 ± 1.0	8.7 ± 0.8
Men	18–65yrs	7.4 ± 1.1	3.9 ± 0.6	9.1 ± 1.6	7.7 ± 1.2



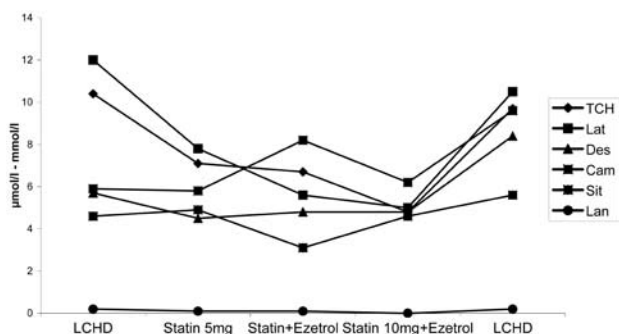
**Fig. 2.** Box plot of concentrations of lathosterol in different hypercholesterolemias (before treatment)



**Fig. 3.** Plasmatic lathosterol decrease after interrupting of lowcholesterol diet and starting of statin treatment in typical patients with familial hypercholesterolemia



**Fig. 4.** Typical changes of lathosterol on lowcholesterol diet, after statin treatment and during its interruption on vacations in patients with familial hypercholesterolemia (n = 17)



**Fig. 5.** Monitoring of non-cholesterol sterols within treatment in typical patient suffering from familial hypercholesterolemia (FDB-homozygote)

## Diskuse

Každý lékař z lipidové ambulance má vlastní zkušenost s neúspěchem NCHD při léčbě FH i při dobré compliance rodičů. Každý se také potkal s přísnými matkami nebo babičkami, které se snaží přísnou NCHD uchránit své dítě zřetelného rizika cévní katastrofy, kterou zažily ve své rodině, až jejich snaha dosáhne u dítěte podvýživy a zástavy růstu. Na druhé straně přichází do ambulance důvěřivá matka a hlavně babičky s typicky „přeženyými“ dětmi s hladinami CCH 8–12 mmol/l, které se řídí jenom zaručenou televizní reklamou nebo křiklavými letáky o zaručených dietních výrobcích domácích i zahraničních výrobců. Usilujeme proto o další markery, hledáme cestu, jak diferenciální diagnostiku hypercholesterolémie co nejvíce usnadnit, děti nepoškodit a matkám nekřivdit.

Z našeho poměrně velkého souboru léčených dětí lze vybrat skupiny dětí, které reagují na dietu a medikamentózní léčbu stejným typickým způsobem a u těchto skupin dětí se nám monitorování pomocí hladin Lat a Cam osvědčuje. Některé děti se už při prvním metabolickém vyšetření vymykají jakémukoliv zařazení do některé ze skupin s enormně vysokou hodnotou Lat nebo vysokou hodnotou Cam při jakýchkoliv druhých léčby. Zřejmě jsou to ti pacienti, které už popsal dávno Katan et al. jako „hypersyntetizéry“ a nebo „hyperabsorbéry“ [25]. V našem souboru 1000 pacientů jsme jich mohli pozorovat 2–5 %. Vzhledem k existenci nejméně

400 známých mutací LDL-receptorů s různou funkční kapacitou pro internalizaci cholesterolu od 10 do 70 % a při prokázaném vlivu dalších nepříznivých faktorů, jako je vysoký Lp (a) >1000 mg/l, či nepříznivém polymorfismu apo E 3/4 a 4/4, se nemůžeme divit tak objemnému spektru různých hypercholesterolemických pacientů z rozličnou hladinou CCH a odlišnou reakcí na ML. Vztažením hodnot NCHS na hodnoty celkového cholesterolu, jak doporučuje Miettinen et al., Lat/Chol, Cam/Chol či Lat/Cam nepřineslo v rutinní praxi větší diferenciální rozlišení [12, 13]. Souhlasíme však s doporučením Miettinen et al., že intenzivní statinová terapie je nutná především u pacientů (syntetizérů) s vysokou hodnotou Lat a dalších prekurzorů, zatímco ezetimibová léčba je efektivní především u pacientů (absorbérů) s vysokým Cam – vysokou absorpcí sterolů [11]. Je třeba si uvědomit, že i fytosteroly jsou aterogenní a jejich zvýšený přívod je našemu zdraví škodlivý, stejně jako cholesterol [26, 27]. Kombinace ezetimib + statin je podle našich zkušeností zatím u dětí a adolescentů nejvíce efektivní a nejšetnější.

NCHD zůstává vyhrazena především pro AH a dále pro pacienty se smíšenou dyslipidémií, kde není dostupné molekulárně-genetické vyšetření nebo lipidové laboratorní spektrum není dostatečně průkazné pro úspěšnou diferenciaci.

## Závěr

Stanovení NCHS v metabolické ambulanci je pro nás prakticky užitečné:

- při diferenciaci familiární a alimentární hypercholesterolémie;
- při určení velikosti léčebné dávky statinu;
- při kontrole efektivní medikace (monoterapie či kombinovaná terapie);
- k ověření, zda pacient doporučené léky opravdu užívá;
- k ověření individuální tolerance cholesterolu v přijímané stravě;
- při kontrole skutečného příjmu rostlinné stravy eventuálně obohacených rostlinných margarínů.

## Použité zkratky:

AH	– alimentární hypercholesterolémie
Cam	– campesterol
CCH	– celkový cholesterol
CVD	– kardiovaskulární onemocnění
Des	– desmosterol
FDB	– familiární defekt apoB 100
FH	– familiární hypercholesterolémie
ML	– medikamentózní léčba
I M	– infarkt myokardu
IMT	– tloušťka intima media
Lan	– lanosterol
Lat	– lathosterol
LDL-R	– LDL-cholesterolový receptor
NCHD	– nízkocholesterolová dieta
NCHS	– necholesterolové steroly
Sit	– sitosterol

## Literatura

1. **deJongh, S., Ose, L., Szamosi, T., Gagne, C., Lambert, M. et al.** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with simvastatin. *Circulation*, 2002, 106, p. 2231–2237.
2. **Wiegman, A., Hutten, B. A., deGroot, E. et al.** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled Trial. *JAMA*, 2004, 292, p. 331–337.
3. **McCordle, B. W., Urbina, E. M., Dennison, B. A. et al.** Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a specific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 2007, 115, p. 1948–1967.
4. **Rodenburg, J., Vissers, M. N., Wiegman, A., v. Trotsenburg V. P. et al.** Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. The younger, the better. *Circulation*, 2007, 116, p. 664–668.
5. **Gidding, S. S., Dennison, B. A., Birch, L. et al.** Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2005, 112, p. 2061–2075.
6. Screening for lipid disorders in children: US Preventive services Task Force, Recommendation Statement. *Pediatrics*, 2007, 120, e215–19.
7. American Academy of Pediatrics-Committee on Nutrition. Statement on Cholesterol. *Pediatrics*, 1992, 90, p. 469–473.
8. American Academy of Pediatrics. National cholesterol education program: report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992, 89, p. 525–584.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992, 89, p. 495–501.
10. Zdravotní řád – Preventivní prohlídky. *Věstník MZ ČR*, částka 7/1994.
11. **Miettinen, T. A., Strandberg, T. E., Gylling, H.** For Finish Investigators of Scand. Simvastatin Survival Study Group. Non-cholesterol sterol and cholesterol lowering by longterm simvastatin treatment in coronary patients: Relation to basal serum cholestanol. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, 20, p. 1340–1346.
12. **Miettinen, T. A., Gylling, H.** Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2003, 33, p. 967–982.
13. **Miettinen, T. A., Gylling, H.** Effect of statins on non-cholesterol sterol levels: implications by use of plant stanols and sterols. *Amer. J. Cardiol.*, 2005, 96, suppl. 40–46D.
14. **Gylling, H.** Cholesterol metabolism and its implications for therapeutic interventions in patients with hypercholesterolemia. *Int. J. Clin. Practice*, 2004, 58, p. 859–866.
15. **Gylling, H., Miettinen, T. A.** The effect of plant stanols and sterol-enriched foods on lipid metabolism, serum lipids and coronary heart disease. *Ann. Clin. Biochem.*, 2005, 42, p. 254–263.
16. **Hamilton, J. J., Úhany, M., Innis, S. M.** Elevation of plasma lathosterol, as indicator of increased cholesterol synthesis in preterm infants given Intralipid. *Pediatr. Res.*, 1992, 31, p. 186–192.
17. **Kempen, H. J. M., Glaatz, J. F. C., Leuven J. A. G. et al.** Serum lathosterol concentration is an indicator of whole-body cholesterol synthesis in humans. *J. Lipid. Res.*, 1988, 29, p. 1149–1155.
18. **Kuksis, A.** Plasma non-cholesterol sterols. *J. Chromatog.*, 2001, 935, p. 203–236.
19. **Vecka, M., Žák, A., Tvřická, E. et al.** Patofysiologie a klinický význam mecholesterolových sterolů. 6<sup>th</sup> Int. Education Course on Atherosclerosis (EAS), 2005, Rájecké Teplice, SR.
20. **Zadák, Z., Hyšpler, R., Bakalář, B. et al.** Úloha cholesterolu a intermediárních metabolitů jeho syntézy v intenzivní péči a umělé výživě. *Vnitř. Lék.*, 2000, 46, s. 776–781.
21. **Hyánek, J., Martiníková, V., Maťoška, V. et al.** 10leté zkušenosti s medikamentózní léčbou familiární hypercholesterolemie u dětí a adolescentů. *Čs.-slov. Pediatrie*, 2006, 61, s. 404–412.
22. **Hyánek, J., Peňa, F., Dubská, L. et al.** Význam plasmatických necholesterolových sterolů při monitorování medikamentózní léčby dětských a adolescentních familiárních hypercholesterolémíí. *Čs.-slov. Pediatrie*, 2006, 61, s. 556–465.
23. **Rifkind, B. M., Segal, P.** Lipid research clinic program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA*, 1983, 250, p. 1869–1872.
24. **Theunissen, C. E., Regente, J., Bergmen, K. et al.** Serum cholesterol precursors and metabolites and cognitive performance in an aging population. *Neurobiol. Aging*, 2003, 24, p. 147–155.
25. **Katan, M. B., Beynen, A. C.** Characteristics of human hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol. *Amer. J. Epidemiol.*, 1987, 126, p. 387–399.
26. **Sudhop, T., Gottwald, B. M., Bergman, K.** Serum plant sterols as a potential risk factor for cardiovascular disease. *Metabolism*, 2002, 51, p. 1514–1521.
27. **Assmann, G., Cullen, P., Ertey, J. et al.** Elevation in plasma sitosterol concentration is associated with and increased risk for coronary events in the Procarn Study. *Circulation*, 2003, 108, Suppl. 3300.

Do redakce došlo dne 29. 12. 2010.

Adresa pro korespondenci:  
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.  
OKBHI Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2  
150 30 Praha 5  
e-mail: josef.hyaneck@homolka.cz