

Tradiční rizikové faktory a chronická onemocnění spojená se zvýšeným rizikem onemocnění koronárních tepen. Možnosti stratifikace a snížení tohoto rizika od dětství

(Traditional risk factors and chronic diseases associated with an increased risk of coronary artery disease. Risk stratification and intervention from childhood)

Veronika Urbanová^a, Jakub Mrakava^b, Karel Koubský^{c,d},
Irena Aldhoon-Hainerová^{a,b}, Kristina Rücklová^{a,b}

^a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

^b Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^c Dětské kardiocentrum, Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika

^d 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 11. 2023

Přepřeván: 27. 12. 2023

Přijat: 30. 12. 2023

Dostupný online: 13. 5. 2024

Klíčová slova:

Diabetes mellitus

Familiální hypercholesterolemie

Hypertenze

Chronická onemocnění s rizikem

předčasného onemocnění

koronárních tepen

Obezita

Keywords:

Chronic conditions with increased risk for premature coronary artery disease

Diabetes mellitus

Familial hypercholesterolaemia

Hypertension

Obesity

SOUHRN

Riziko onemocnění koronárních tepen nejen u dospělých, ale i u dětí především souvisí s rizikovými faktory, které vedou k akceleraci aterosklerózy. Mezi tyto faktory se tradičně řadí hypercholesterolemie, obezita, diabetes mellitus, hypertenze a kouření. Další méně známou rizikovou skupinou pro koronární onemocnění jsou jedinci se srdečními, cévními či dalšími chronickými onemocněními. Jedná se především o chronická onemocnění ledvin, chronická zánětlivá onemocnění, malignity, některé vrozené vady srdce, vrozené či získané anomálie koronárních tepen, včetně stavů po intervencích na koronárních tepnách, Kawasakiho nemoc, případně koronární vaskulopatie štěpu po transplantaci srdce. Tato onemocnění musejí proto být zohledněna při stratifikaci kardiovaskulárního rizika a u dětí s uvedenými onemocněními by měl být práh pro zahájení léčby tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů nižší. Článek vychází z nedávno publikovaných doporučení American Heart Association. Jeho smyslem je upozornit nejen na tradiční kardiovaskulární rizikové faktory, ale také právě na asociaci některých chronických onemocnění s akcelerací aterosklerotického postižení koronárních tepen a zároveň nabídnout doporučení ke stratifikaci a snížení tohoto rizika již od dětství.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Coronary artery disease risk not only in adults but also in children is predominantly related to risk factors associated with atherosclerosis. These traditional cardiovascular risk factors include hypercholesterolaemia, obesity, diabetes mellitus, hypertension and smoking. Another high risk group for coronary artery disease are individuals with cardiac, vascular or other chronic diseases. These include chronic kidney diseases, chronic inflammatory diseases, malignancies, certain congenital heart defects, inborn or acquired coronary anomalies including interventions on coronary arteries, Kawasaki disease and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. The presence of these chronic conditions should modify the risk assessment and decrease the threshold for initiation of treatment of traditional cardiovascular risk factors in this subpopulation. The presented review is based on the recently published scientific statement from the American Heart Association. Its aim is to increase awareness of traditional cardiovascular risk factors in children as well as of the association of certain chronic conditions with accelerated atherosclerosis of coronary arteries. It also offers recommendations for the assessment and reduction of coronary artery disease risk already from childhood.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Kristina Rücklová, Ph.D., Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, Česká republika, e-mail: kristr@centrum.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.100

Úvod

Koronární nemoc je nejčastější příčinou morbidity a mortality dospělých.¹ Nejčastější, ale nikoli výhradní příčinou koronární nemoci je ateroskleróza. Přestože jsou klinické projevy aterosklerózy u dětí velmi vzácné, sekční nálezy odhalily známky subklinické aterosklerózy už u dvouletých dětí. Rozsah aterosklerotických změn koreloval s výskytem tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (RF).² Navíc bylo prokázáno, že přítomnost těchto tradičních RF v dětství (obezita, hypertenze, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie a kouření) skutečně zvyšuje riziko koronárních příhod před 60. rokem věku.³ Proto je nutné tyto rizikové faktory detekovat a léčit už v dětství.

Pohled na etiopatogenezi aterosklerózy se v posledních letech změnil. Hlavní roli v patogenezi aterosklerózy hraje aktivace prozánětlivých procesů různými RF.⁴⁻⁶ Například nadměrné množství tukové tkáně u osob s obezitou vede k tvorbě prozánětlivých cytokinů.⁷ Tento prozánětlivý stav indukuje inzulinovou rezistenci⁸ a je charakterizovaný aterogenním lipidovým profilem se zvýšenou koncentrací cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu, LDL-C) a triglyceridů a sníženou koncentrací cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL cholesterolu, HDL-C), což dále potencuje kardiovaskulární riziko.⁹ Zároveň zde platí i obrácená závislost, kdy hypercholesterolemie, a to především částice LDL-C, pronikají do cévní stěny a indukují zánětlivou odpověď s poškozením cévního endotelu. Jedním z méně známých kardiovaskulárních RF je i střevní dysbióza, která vede ke zvýšené permeabilitě střevní stěny, vstupu bakte-

rií do oběhu, aktivaci imunitního systému a prostřednictvím takto navozené prozánětlivé odpovědi se podílí na atherogenezi.¹⁰

Mezi tradiční kardiovaskulární RF u dětí a adolescentů patří stejně jako u dospělých především hypercholesterolemie (familiární hypercholesterolemie, FH), obezita, hypertenze, diabetes mellitus (DM) a kouření. Riziko koronární nemoci v budoucnu však zvyšují i další chronická onemocnění, která mohou vést k tradičním RF a poškozovat koronární tepny akcelerací aterosklerózy, anebo působí jinými mechanismy. Jedná se o chronická onemocnění ledvin (CKD), chronická zánětlivá onemocnění dalších orgánů, onkologická onemocnění a jejich léčbu a vrozené nebo získané anomálie koronárních tepen. **Tabulka 1** uvádí rozdělení onemocnění do kategorií na základě míry rizika rozvoje předčasné koronární nemoci.¹¹ Toto rozdělení je prvním krokem ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika u dětí. Odhadovaný a/nebo očekávaný výskyt jednotlivých tradičních RF a chronických onemocnění asociovaných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem v populaci dětí v České republice (ČR) je prezentován v **tabulce 2** (dle citací¹²⁻²⁹).

Tradiční rizikové faktory pro předčasnou aterosklerózu

Familiární hypercholesterolemie

Hypercholesterolemie patří mezi nejdůležitější preventabilní RF aterosklerózy. Zde se zaměřujeme na monogenní formu hypercholesterolemie, familiární hypercholesterolemii. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, které vede ke snížené schopnosti jater vychytávat vysoce aterogenní LDL částice. FH je nejčastěji způsobena patogenními variantami v genu pro LDL receptor (*LDLR*) na hepatocytech. Patogenní varianty v jiných genech, např. pro apolipoprotein B (*APOB*) a proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (*PCSK9*) jsou zodpovědné za minimální počet případů.³⁰ V klinické praxi je pro stanovení diagnózy FH u dětí stěžejní pozitivní rodinná anamnéza, koncentrace LDL cholesterolu v krvi a molekulárněgenetická analýza. Sérová koncentrace LDL-C by se měla pro stanovení diagnózy testovat dvakrát v odstupu tří měsíců. Zároveň by měly být vyloučeny sekundární příčiny hypercholesterolemie, jako je hypotyreóza, nefrotický syndrom, onemocnění jater, mentální anorexie a užívání některých léků (např. hormonální antikoncepce, kortikoidů). Diagnostická kritéria FH u dětí shrnuje **tabulka 3**.³¹ Diagnostický postup včetně indikace k analýze DNA zobrazuje **obrázek 1** (upraveno dle citace³¹).

Screening FH

V ČR je na základě vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 70/2012 Sb. zaveden selektivní screening FH v pěti letech u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou pro předčasnou kardiovaskulární onemocnění (KVO) nebo hypercholesterolemii. Z **tabulky 2** je však zjevné, že více než 80 % dětí s FH zůstává neodhaleno. FH je obecně výrazně poddiagnostikována ve většině zemí světa, v mnoha z nich je odhaleno dokonce jen < 1 % očekávaného počtu případů.¹² Ve Spojených státech amerických je v rodinách s předčasnou ischemickou chorobou srdeční (ICHs) dupo-

Tabulka 1 – Rozdělení základních onemocnění dle míry kardiovaskulárního rizika

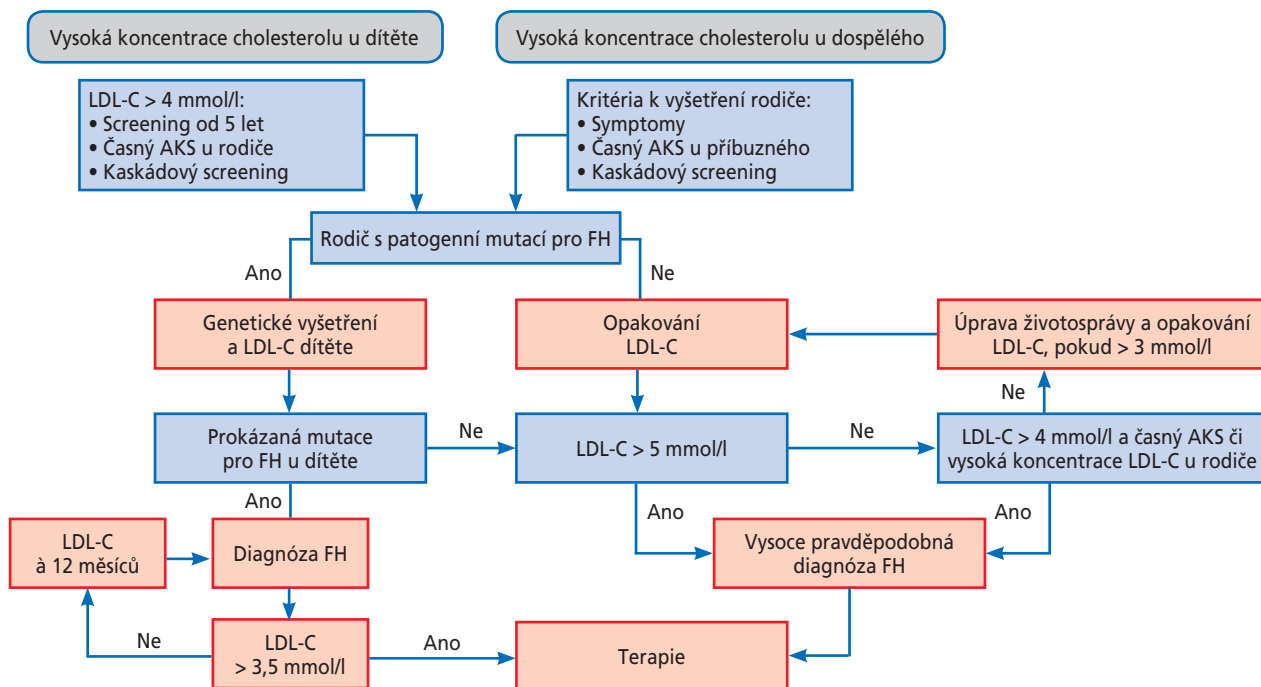
Kategorie KV rizika	Onemocnění
Vysoké	Homozygotní FH, DM1T, DM2T, terminální selhání ledvin, Kawasakiho nemoc s perzistujícími aneurysmaty, vaskulopatie po transplantaci orgánu, transplantace kmenových buněk
Střední	Heterozygotní FH, těžký stupeň obezity, hypertenze, koarktace aorty, aortální stenóza, elevace Lp(a), preterminální selhání ledvin, radioterapie hrudníku
Zvýšené	Obezita, inzulinová rezistence s komorbiditami (dyslipidemie, PCOS, NAFLD), chronická zánětlivá onemocnění (JIA, SLE, IBD), hypertrofická kardiomyopatie, výkony na koronárních tepnách, Kawasakiho nemoc s regresí aneurysmat, syndrom bílého pláště

DM1T – diabetes mellitus 1. typu; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; FH – familiární hypercholesterolemie; IBD – idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases); JDM – juvenilní dermatomyositida; JIA – juvenilní idiopatická artritida; KV – kardiovaskulární; Lp(a) – lipoprotein(a); NAFLD – nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease); PCOS – syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrome); SLE – systémový lupus erythematoses.

Definice: terminální selhání ledvin – renální selhání vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledvin, glomerulární filtrace (GFR) ≤ 10 ml/min/1,73 m².

Preterminální renální selhání – GFR 10–60 ml/min/1,73 m².

Upraveno podle citace¹⁰.



Obr. 1 – Diagnostický postup pro familiární hypercholesterolemii. AKS – akutní koronární syndrom; FH – familiární hypercholesterolemie; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

Tabulka 2 – Odhadovaný výskyt onemocnění asociovaných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem u dětí v České republice a jejich očekávaný výskyt dle mezinárodních dat

Onemocnění	Výskyt ČR	Očekávaný výskyt: mezinárodní/evropská data
Heterozygotní FH	1 : 1 400*	1 : 250 ¹¹ Očekávaný počet v ČR přibližně 8 000**
Homozygotní FH	Jednotlivci	1 : 1 000 000 ¹¹
Obezita ve věku 5–17 let	Chlapci: 6–24 % (nejvyšší prevalence v 11 letech) ¹² Dívky: 5–15 % (nejvyšší prevalence v 11 letech) ¹²	Chlapci: 7,4 % ¹³ Dívky: 7,6 % ¹³
Těžký stupeň obezity ve věku 5–17 let	Chlapci: 0,9–7 % (nejvyšší prevalence v 9 letech) ¹² Dívky: 0,4–3,3 % (nejvyšší prevalence v 7 letech) ¹²	
DM1T	Přibližně 4 800 ¹⁴	Děti 0–19 let: 215/100 000 ¹⁵ Odhadovaný absolutní počet: 4 450
DM2T	Přibližně 80 ¹⁴	Děti 10–19 let: 67/100 000 ¹⁵ Odhadovaný absolutní počet: 1 400
Hypertenze	Přibližně 80 000 ¹⁶	Děti 6 let: 4 % ¹⁷ Děti 19 let: 3 % ¹⁷ Děti 14 let: 8 % ¹⁷
Terminální selhání ledvin	45 ^{***}	36/1 000 000 ¹⁸
CKD	Přibližně 500 ⁵	29–96/1 000 000 ¹⁹
Chronická zánětlivá onemocnění (JIA, JDM, SLE, IBD)	Přibližně 5 000 ⁵	JIA 100/100 000 ²⁰ SLE 2–26/100 000 ²¹ JDM 4/100 000 ²² IBD 31–75/100 000 ²³ Očekávaný počet v ČR přibližně 3 100**
Stav po radioterapii hrudníku	730/rok ⁵	
Stav po transplantaci srdce	20 ⁵⁵	0,05–0,1/100 000/rok ²⁵
Koarktace	35–40/100 000 porodů ²⁴	41/100 000 porodů ²⁶
Aortální stenóza	48/100 000 porodů ²⁷	40/100 000 porodů ²⁶

Tabulka 2 – Odhadovaný výskyt onemocnění asociovaných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem u dětí v České republice a jejich očekávaný výskyt dle mezinárodních dat (Dokončení)

Onemocnění	Výskyt ČR	Očekávaný výskyt: mezinárodní/evropská data
Stav po výkonu na koronárních tepnách	Přibližně 650 ⁵⁵	
Kawasakiho nemoc bez ohledu na přítomnost koronárních aneurysmat	Přibližně 400 ⁵	Incidence u dětí < 5 let: 4,5/100 000 ²⁸

DM – diabetes mellitus; FH – familiární hypercholesterolemie; IBD – idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases); JDM – juvenilní dermatomyositida; JIA – juvenilní idiopatická artritida; Lp(a) – lipoprotein(a); NAFLD – nealkoholická steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease); PCOS – syndrom polycystických ovarií (polycystic ovary syndrom); SLE – systémový lupus erythematoses.

Definice: terminální selhání ledvin – renální selhání vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledvin, glomerulární filtrace (GFR) ≤ 10 ml/min/1,73 m². Preterminální renální selhání – GFR 10–60 ml/min/1,73 m².

Obezita – BMI > 2 standardní odchylky (SD)

Těžký stupeň obezity – BMI ≥ 3 SD

Zdroje:

* Údaj z projektu MedPed (Make early diagnosis – prevent early deaths, konference Lázeňství 2022 v Blansku).

** Celkový počet dětí (0–18 let) v České republice činil (k 31. 12. 2018) 2 068 307 (Český statistický úřad). Z tohoto počtu a prevalence FH 1 : 250 je odvozen odhadovaný absolutní počet dětí s FH v ČR.

*** Údaj z registru European Society for Paediatric Nephrology z roku 2019 <https://espn-reg.org/files/AR2019.pdf>.

⁵ ÚZIS – jedná se o počet dětí, které měly v roce 2021 vykázanou danou diagnózu jako hlavní nebo vedlejší.

⁵⁵ Údaj z databáze Dětského kardiocentra FN Motol (výkony na koronárních arteriích zahrnovaly arteriální switche, operace podle Rosse, reimplantace koronárních arterií, plastiky koronárních arterií, bypassy, katetrizační uzávěry koronárních píštělí, koronární stent).

Tabulka 3 – Diagnostická kritéria familiární hypercholesterolemie u dětí

Patogenní varianta v LDLR	Potvrzená FH
LDL-C > 5 mmol/l dvakrát v odstupu 3 měsíců přes dietní opatření	Velmi pravděpodobná FH
LDL-C > 4 mmol/l a předčasná ICHS u 1 z rodičů (ve věku < 55 let u mužů a < 65 let u žen) a/nebo hypercholesterolemie u 1 z rodičů	Velmi pravděpodobná FH
LDL-C > 3,5 mmol/l a geneticky potvrzená FH u 1 z rodičů	Podezření na FH

FH – familiární hypercholesterolemie; ICHS – ischemická choroba srdeční; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; LDLR – receptor pro lipoprotein s nízkou hustotou (low density lipoprotein receptor). Upraveno podle citace ³⁰.

ručeno vyšetření lipidogramu již od dvou let věku. Screening FH spolu s vyšetřením sérové koncentrace lipoproteinu(a) (Lp(a)) je také indikován u dětí rodičů zemřelých na předčasnou ICHS.³¹ U rodičů předčasně zemřelých na ICHS (u mužů zemřelých do 40 let a žen do 50 let věku) je zároveň indikována *post mortem* genetická analýza na FH.³² Ve snaze o zvýšení zachytu FH a redukcí mortality z kardiovaskulárních příčin v ČR probíhá od roku 2021 pilotní projekt, který testuje celoplošný novorozenecký screening FH z pupečníkové krve.³³

Léčba

Délka expozice zvýšeným koncentracím LDL-C v krvi přímo koreluje s rizikem předčasné aterosklerózy, a podtrhuje tak důležitost časně léčby. Pro ilustraci lze uvést, že kumulativní zátěže LDL-C 160 mmol/l (hodnoty dostatečné pro rozvoj ICHS)^{34,35} je u člověka bez FH dosaženo v 55 letech. Pro jedince s heterozygotní FH je bez adekvátní léčby stejné hodnoty dosaženo již ve 35 letech. Při zahá-

jení adekvátní terapie ve věku 18 let se kumulativní hodnoty dosahuje ve 48 letech a při zahájení léčby ve věku 10 let v 53 letech.¹²

Léčba dětí s potvrzenou heterozygotní FH by měla zahrnovat adekvátní fyzickou aktivitu, stravu se sníženým obsahem nasycených tuků a s bohatým zastoupením vlákniny, nekuřácké prostředí a časnou farmakoterapii statiny, jak je uvedeno v **tabulce 4** (dle citací ^{10,11,36–60}) a v **tabulce 5**.^{11,31,61} U dětí se k farmakoterapii přistupuje ve věku od šesti do deseti let. Statiny inhibují 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázu, a tím blokují syntézu cholesterolu v játrech. Rosuvastatin je v Evropě povolen pro děti od šesti let. Léčba simvastatinem, lovastatinem, atorvastatinem, pravastatinem a fluvastatinem je schválena od deseti let. U závažných případů FH je někdy nutné zahájit farmakoterapii i dříve.⁶² Bezpečnost použití statinů u dětí byla ověřena několika studiemi.⁶³ Ani po deseti letech léčby nebyl prokázán rozdíl v incidenci hepatopatie, renální dysfunkce či diabetu u dětí na terapii ve srovnání s jejich sourozenci bez léčby. U žádného z léčených dětí nedošlo k vzestupu kreatinínázy na více než desetinásobek normy.⁶⁴

Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou a postupně navýšena dle odpovědi a snášenlivosti. Cílem léčby je 50% redukce koncentrace LDL-C pro děti mladší deseti let a děti s dalšími RF včetně elevace Lp(a), pro děti ve věku deseti let a starší je cílem koncentrace LDL-C < 3,5 mmol/l. Před zahájením léčby se doporučuje vyšetřit jaterní transaminázy, kreatinínázu a kreatinin v krvi. Kontrola jaterních transamináz se doporučuje každé tři měsíce v případě preexistující hepatopatie nebo častěji při vzestupu hodnot nad trojnásobek normy. Kontrola kreatinínázy je indikována v případě klinického podezření na rhabdomyolýzu (bolesti svalů, tmavá moč atd.). U dětí s obezitou nebo u dětí s poruchou glukózového metabolismu, které jsou na vyšších dávkách statinů, navíc jednou za šest měsíců monitorujeme glykemii nalačno a glykovaný hemoglobin. Dále je vhodná monitorace tělesné výšky, hmotnosti a celkového somatického vývoje

Tabulka 4 – Doporučené postupy pro zdravou životosprávu u dětí

	Nevhodné	Vhodné
Strava ^{10,56,59}	Průmyslově zpracované potraviny Nedostatek ovoce a zeleniny Bílé/sladké pečivo Tučné maso	Kvalitní vyvážená, průmyslově nezpracovaná strava Ovoce a zelenina pětkrát denně Celozrnné tmavé pečivo Ryby, drůbež, libové červené maso; vláknina 19–38 g/den v závislosti na věku, tzn. cereálie/celozrnné produkty 3–6 porcí/den ⁵⁴ Ořechy
	Slazené nápoje ^{51–53} Energetické nápoje Ovocné džusy ⁵⁰	Čistá neperlivá voda Další neslazené nápoje (např. čaj)
	Vynechávání snídaně ⁴³	Pravidelná konzumace snídaně
	Solené pochutiny	Max. příjem soli: Věk < 12 měsíců: < 1 g/den ³⁶ Věk > 12 měsíců: < 3,8 g/den ³⁶
Pohybová aktivita	Nedostatek pohybu ⁴⁴ Nadměrný konzum médií (televize, počítač, mobil) ⁴⁵	3–5 let: fyzická aktivita v průběhu celého dne Od 6 let: 60 min střední až vysoce intenzivní zátěže denně ^{46–49,57} Použití videoher s nutností pohybu možné, prokázáno jako efektivní v redukcii BMI ^{40–42} Screen time: Do 18 měsíců žádná média 2–5 let: max. 1 h denně Od 6 let: kromě školních povinností max. 2 h/den ^{39,45}
Kouření	Pasivní ⁵⁵	Žádná expozice kouření včetně e-cigaret
	Aktivní	Ukončit aktivní kouření
Spánek	Nepravidelný spánkový režim Hlučné prostředí ⁹	Celková doba spánku: 5–13 let: 9–11 h 14–17 let: 8–10 h ³⁵ Spánková hygiena: konzistentní doba usínání a vstávání, 2 h před usnutím bez expozice modrému světlu

BMI – index tělesné hmotnosti; DHA – kyselina dokosaheptaenová; e-cigareta – elektronická cigareta; EPA – kyselina eikosapentaenová; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

Vysvětlivky: screen time – čas strávený před obrazovkou

Tabulka 5 – Doporučení pro snížení modifikovatelných rizikových faktorů u dětí se základním onemocněním zvyšujícím riziko aterosklerózy

Intervence dle stratifikace rizika pro aterosklerózu				
	Rizikový faktor	Vysoké riziko	Střední riziko	Zvýšené riziko
Krevní tlak	Zvýšený (90.–95. percentil nebo 120/70–130/80 mm Hg)	Změna životosprávy		
	Hypertenze 1. stupně (95.–95. percentil + 12 torrů nebo 130/80–140/90 mm Hg)	Zároveň farmakoterapie	Farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 1 měsíce bez efektu	Farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu
	Hypertenze 2. stupně (> 95. percentil + 12 torrů nebo > 150/90 mm Hg)		Změna životosprávy	
	Cíl	Zároveň farmakoterapie		
LDL-C	Zvýšený	Změna životosprávy	Změna životosprávy při LDL-C > 4,14 mmol/l po dobu 3 měsíců	Změna životosprávy při LDL-C > 4,14 mmol/l po dobu 6 měsíců
	Cíl	Zároveň statiny při LDL-C > 3,36 mmol/l	Statiny, pokud změna životosprávy bez efektu	
	Cíl	LDL-C < 2,6 mmol/l	LDL-C < 3,4 mmol/l	

Pokračování na další straně

Tabulka 5 – Doporučení pro snížení modifikovatelných rizikových faktorů u dětí se základním onemocněním zvyšujícím riziko aterosklerózy (Dokončení)

Intervence dle stratifikace rizika pro aterosklerózu				
Rizikový faktor		Vysoké riziko	Střední riziko	Zvýšené riziko
TG	> 4,52 mmol/l nebo > 1,69 mmol/l a non-HDL-C > 3,75 mmol/l	Zároveň fenofibráty a 4 g/den omega-3 EPA a DHA	Změna životosprávy	
			Fenofibráty a 4 g/den omega-3 EPA a DHA, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu	Fenofibráty a 4 g/den omega-3 EPA a DHA, pokud změna životosprávy po dobu 6 měsíců bez efektu
	Cíl	TG < 1,69 mmol/l a non-HDL-C < 3,75 mmol/l		
Glykémie	Glykémie nalačno > 5,6 mmol/l nebo glykovaný Hb > 5,7 %/39 mmol/mol (po vyloučení DM)	Odeslat na endokrinologii k vyšetření a zvážení metforminu, pokud změna životosprávy po dobu 1 měsíce bez efektu	Změna životního stylu	
			Odeslat na endokrinologii k vyšetření a zvážení metforminu, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu	Odeslat na endokrinologii k vyšetření a zvážení metforminu, pokud změna životosprávy po dobu 6 měsíců bez efektu
	Cíl	Glykémie nalačno < 5,6 mmol/l, glykovaný Hb < 5,7 %/39 mmol/mol		
Obezita	BMI > 97. percentil	Zároveň zvážení farmakoterapie (liraglutid schválený pro děti od 12 let)	Změna životosprávy	
			Zvážení farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 3 měsíců bez efektu	Zvážení farmakoterapie, pokud změna životosprávy po dobu 6 měsíců bez efektu
	Cíl	BMI < 97. percentil		

BMI – index tělesné hmotnosti; DHA – kyselina dokosahexaenová; EPA – kyselina eikosapentaenová; Hb – hemoglobin; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; TG – triglyceridy. Upraveno podle citace¹⁰.

dítěte. U dětí s chronickým onemocněním ledvin je nutné volit takové statiny, které se nevyklučují močí, např. atorvastatin nebo simvastatin. Dále je třeba sledovat možné interakce s jinými léky (např. makrolidy). K dosažení cílových koncentrací LDL-C je někdy zapotřebí kombinace s ezetimibem, který je v Evropě povolen od deseti let a je velmi dobře tolerovaný.³¹ Statiny jsou kontraindikovány v těhotenství, proto je nenasazujeme u mladých žen plánujících těhotenství.

Homozygotní FH je charakterizována koncentrací LDL-C > 10 mmol/l a vznikem xantelasmat v dětském věku. Léčba homozygotní FH patří do specializovaných center a musí být zahájena v okamžiku stanovení diagnózy. Zahrnuje kombinaci statinů a ezetimibu a při LDL-C > 8 mmol/l i lipoproteinovou aferézu. Při nedostatečném efektu (LDL-C > 3 mmol/l) jsou ke zvážení nové léky, např. lomitapid a mipomersen. Oba snižují tvorbu lipoproteinů obsahujících apoB v játrech a jsou povoleny od 18 let. Další možností je ovlivnění angiopoetinu podobného proteinu 3 (ANGPTL3), který se podílí na lipido-lipoproteinovém metabolismu, monoklonální protilátkou evinacumabem, jež je ve Spojených státech amerických povolena pro děti od pěti let. Pokud není dostupná aferéza ani nové léky, může být nezbytná transplantace jater.⁶⁵

Lipoprotein(a)

Lp(a) je lipoprotein obsahující apolipoprotein B-100 a je nezávislým rizikovým faktorem pro předčasnou aterosklerózu. U pacientů s hypercholesterolemií kardiovaskulární riziko významně potencuje.⁶⁶ Dokonce i u dětí s FH bylo prokázáno, že zvýšená koncentrace Lp(a) přispívá k progresi tloušťky intimy-media karotid (carotid intima media thickness, CIMT), a tedy k časně ateroskleróze.⁶⁷

Lp(a) je složen z LDL cholesterolu a apolipoproteinu(a), který se strukturou podobá plazminogenu a může potencovat trombogenezi, čímž dále zvyšuje riziko koronárních příhod. Vzhledem k tomu, že se jedná o geneticky podmíněnou dyslipidemii, mají postižení pacienti zvýšené koncentrace od raného dětství. Hodnoty jako u dospělých dosahují děti kolem druhého roku věku.

Proto někteří autoři navrhuji zavedení celoplošného screeningu Lp(a) již u dětí.⁶⁸ V současné době je vyšetření Lp(a) doporučeno u všech dospělých jedinců minimálně jednou za život, v dětském věku jen u jedinců s rizikovou anamnézou či potvrzenou FH.^{69,70}

Etablovaná farmakologická léčba FH a změna životosprávy se pro snížení koncentrace Lp(a) neosvědčila. Obrovskou nadějí ale představují nové léky založené na interferenci s mRNA. Jedná se o anti-sense oligonukleotidy (ASO) a malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA). ASO a siRNA jsou krátké synteticky vyrobené sekvence nukleových kyselin, které narušují genovou expresi tím, že se vážou na mRNA určitého genu, v tomto případě genu *LPA*, a tím ji degradují. Následkem toho je absence genového produktu, tedy Lp(a). Tyto léky jsou ve fázi klinického testování na dospělých. Lze předpokládat, že v budoucnu budou zahájeny klinické studie na dětských pacientech s extrémně vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁷¹

Obezita

V ČR je u dětí a dospívajících obezita definována indexem tělesné hmotnosti (BMI) \geq 97. percentil a nadváha jako BMI mezi 90. a 97. percentilem. Ve světě obezitě odpovídá BMI \geq 95. percentil a nadváha BMI mezi 85. a 94. percentilem pro daný věk a pohlaví. Těžká obezita je pak

definována jako BMI ≥ 120 % 95. percentilu. Případně dle WHO existuje rozdělení dle BMI do následujících kategorií: > 1 standardní odchylka (SD) nadváha, > 2 SD obezita a > 3 SD těžký stupeň obezity.⁷² V důsledku restriktivních opatření v rámci pandemie covidu-19 došlo u dětí k poklesu fyzické aktivity a následnému nárůstu tělesné hmotnosti.^{73,74} V ČR byl v souvislosti s touto pandemií prokázán signifikantní nárůst BMI u dětí mezi rokem 2019 a 2021. Prevalence obezity a těžké obezity v ČR v roce 2021 je uvedena v **tabulce 2**.¹³

Obezita je považována za nezávislý kardiovaskulární RF. Je prokázána souvislost mezi nadváhou nebo obezitou v adolescenci a dvou- až trojnásobně zvýšenou mortalitou na ICHS v dospělosti.⁷⁵ Kromě toho má nárůst BMI za následek zvýšené riziko rozvoje řady dalších kardiovaskulárních RF včetně inzulinové rezistence, porušeného glukózového metabolismu, dyslipidemie (především hypertriglyceridemie a snížení HDL-C), hypertenze a aktivační prozánětlivých procesů.^{76–78} Obezita je také hlavním RF pro rozvoj hypertenze, přičemž hypertenzi má až 20 % dětí s obezitou ve věku 11–15 let.⁷⁹

Screening

V rámci preventivních prohlídek u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) je nutné identifikovat děti s obezitou. Americká akademie pro pediatrii (AAP) dokonce doporučuje každoroční hodnocení BMI.⁸⁰ Kromě vyhodnocení BMI je ke zvážení měření obvodu pasu jako ukazatele abdominální obezity, která je spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem.⁸¹ U pacientů s obezitou je doporučen screening dalších kardiovaskulárních rizik, včetně dyslipidemie, hypertenze a inzulinové rezistence či porušeného glukózového metabolismu. Lipidogram nalačno je doporučen u všech dětí s nadváhou nebo obezitou od deseti let, v USA dokonce od dvou let. Test k odhalení diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (glykemie nalačno a glykovaný hemoglobin [HbA_{1c}]) by měl být rutinně proveden u všech dětí s obezitou starších deseti let.⁸⁰ Kontroly krevního tlaku by se měly provádět u dětí s obezitou častěji než u dětí s normální tělesnou hmotností, např. při každé návštěvě ordinace (nejen v rámci preventivních prohlídek) od tří let věku. K odhalení nedostatečného nočního poklesu krevního tlaku (TK) s rizikem orgánového poškození je vhodné pravidelné ambulantní monitorování TK (ABPM).⁸²

Léčba

Obezita je chronické progredující relabující metabolické onemocnění, jehož vzniku je nejlépe předcházet a při jehož identifikaci ihned léčit.⁸³ Při tvorbě léčebného plánu je nutno brát v úvahu zdravotní stav konkrétního dítěte, jeho rodinnou situaci, širší kontext společnosti, ve kterém žije, a dostupnost léčebných zdrojů. Komunikace s pacienty a jejich rodiči musí být extrémně citlivá. Pacienti, kteří pociťují svoji tělesnou hmotnost jako stigma, ztrácejí rychle důvěru. Zdravotnický tým musí respektovat kulturní zvyklosti a hodnoty konkrétních pacientů. Poslední doporučení AAP také kladou velký důraz na motivaci pacienta a jeho rodiny.⁸⁰ Pacient je spolutvůrcem léčebného programu a změna životy správy je jeho rozhodnutím s podporou zdravotnického personálu.

Vhodným přístupem je intenzivní kurs podporující změnu životy správy a chování. Tyto programy spočívají

v pravidelných edukacích ohledně kvalitní stravy a zvýšení fyzické aktivity a měly by trvat minimálně po dobu 3–12 měsíců. Mohou probíhat individuálně či ve skupině, formou osobních setkání, eventuálně virtuálně. Je vhodné spolupracovat s místními poskytovateli, např. nízkoprahovými sportovními kluby. Léčba musí být zaměřena na celou rodinu a měla by být nabídnuta ihned po stanovení diagnózy obezity, nikoliv až v případě progresu onemocnění.⁸⁰ Programy s aktivní náplní obsahující přípravu zdravé stravy a cvičení jsou efektivnější ve srovnání s pouhou edukací.⁸⁴ Doporučení pro zdravou životy správu jsou prezentována v **tabulce 4**. Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady nabízí pilotní projekt KAMP (KARDioMetabolická Prevence), který tomuto modelu odpovídá a kombinuje osobní setkání s využitím telemedicíny. Je zaměřen na pacienty s obezitou ve věku 12–19 let a vyžaduje účast minimálně jednoho rodinného příslušníka.

Léčba nadměrné tělesné hmotnosti musí probíhat paralelně s léčbou kardiovaskulárních RF a dalších komorbidit. Výše popsané intenzivní programy fungují právě i pro snížení přidružených kardiovaskulárních rizik.^{85,86}

AAP doporučuje v indikovaných případech adjuvantní farmakologickou léčbu od 12 let a bariatrickou chirurgii od 13 let.⁸⁰ Pro farmakologickou léčbu obezity u dětí byl schválen liraglutid, agonista glukagonu podobného peptidu 1, který zvyšuje sekreci inzulinu, snižuje pocit hladu zpomalením vyprazdňování žaludku a působením na centrální nervový systém. Jeho efektivita při denním subkutánním podávání u dětí refrakterních na léčbu změnou životy správy byla prokázána recentní randomizovanou studií.⁸⁷ Lze očekávat, že s rozvojem nových antiobezitik se jejich použití rozšíří. Zároveň bude nezbytné pacienty s obezitou řádně stratifikovat a dle toho léčbu indikovat.

Metody bariatrické chirurgie jsou v současné době neefektivnější léčbou nejen s ohledem na signifikantní redukci tělesné hmotnosti, ale i remisi asociovaných kardiovaskulárních rizik typu hypertenze, dyslipidemie a DM2T.^{88–90} V ČR podstupují bariatrické výkony pouze jednotky dětských pacientů, a to za předpokladu splnění kritérií, která jsou v souladu s evropskými doporučeními.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) způsobený nedostatkem inzulinu (DM 1. typu, DM1T) i inzulinovou rezistencí (DM 2. typu, DM2T) vedou k chronické hyperglykemii a prokazatelně přispívají k akceleraci aterosklerózy.^{91–93} Patofyziologické souvislosti mezi DM a aterosklerózou jsou komplexní. Hyperglykemie, inzulinová rezistence a dyslipidemie asociované s diabetem modifikují LDL-C, a zvyšují tak jeho aterogenitu. Vedou k tvorbě pokročilých výsledných produktů glykosylace (advanced glycation end-products, AGE) a aktivaci prozánětlivých signalizačních kaskád. To vše ovlivňuje buňky v cévní stěně a vede k tvorbě aterosklerotické léze. AGE ovlivňují expresi adhezivních molekul na endotelu, a usnadňují tak vstup monocytů/makrofágů do subendoteliálního prostoru.⁹⁴ V důsledku mikrovaskulárních (retinopatie, nefropatie, neuropatie) a makrovaskulárních komplikací (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, periferní vaskulopatie) žijí dospělí s DM průměrně o osm let méně než dospělí bez DM a mortalita jedinců s DM na KVO je přibližně dvakrát vyšší

než jedinců bez DM.⁹⁵ Ačkoliv se v dětství makrovaskulární komplikace zpravidla nevyskytují, subklinické cévní abnormality, jako jsou větší arteriální tuhost a širší cIMT, byly prokázány už u mladistvých s DM.⁹⁶

Screening

DM1T je zpravidla diagnostikován na základě klinických příznaků. DM2T může být komplikací obezity, přičemž v některých regionech světa tvoří až 50 % všech případů dětí s DM. V ČR je i při těžkých stupních obezity u dětí do 18 let DM2T diagnostikován výjimečně. Nejspíše to nasvědčuje protektivnímu genotypu. Vyšší riziko je pozorováno u dětí pocházející z Asie či z romské komunity. Pacienti s již diagnostikovaným DM by měli podstoupit pravidelný screening ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Studie SEARCH totiž odhalila jejich vysokou prevalenci v populaci jedinců s DM. Dyslipidemii mělo 15 % a 24 %⁹⁷ a hypertenzi 6 % a 24 % pacientů s DM1T a DM2T.⁹⁸ Mezi jedinci s DM2T vykazovalo 79 % z nich obezitu.⁹⁹ International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) doporučuje u dětí s DM kontrolu TK při každé návštěvě lékaře, minimálně jednou za rok. Vyšetření lipidogramu by mělo být zahájeno v okamžiku stanovení diagnózy po stabilizaci glykemie, resp. tři měsíce od zahájení terapie, a následně by mělo probíhat v případě DM2T každoročně, pokud jsou koncentrace v normálním rozmezí.¹⁰⁰ U dětí s DM1T je doporučeno zahájit monitoraci lipidogramu v intervalu tří let od 11 let věku při trvání DM1T dva roky až pět let. Podobně monitorace mikroalbuminurie (poměr albumin/kreatinin v moči) by měla být zahájena od 11 let při trvání DM1T dva roky až pět let a v okamžiku diagnózy u DM2T. Toto vyšetření se doporučuje opakovat každoročně.¹⁰¹

Léčba

Léčba DM by měla zahrnovat nejen optimální kontrolu glykemie, ale i včasnou detekci a důslednou redukci přidružených kardiovaskulárních rizikových faktorů.^{100,101} Studie SEARCH zjistila, že nikdo z pacientů s DM1T nedosáhl ideální kontroly všech kardiovaskulárních rizik.¹⁰² Pouze 1 % mladých jedinců s DM1T má léčenou hypertenzi a dyslipidemii.¹⁰³ V souladu s těmito výsledky byla publikována studie, která odhalila, že pouze 3–5 % pacientů s DM1T mladších 26 let užívalo antihypertenziva a 1–3 % bylo léčeno statiny navzdory indikaci k léčbě. Dle studie TODAY 2 pouze 56 % mladistvých s DM2T bylo léčeno dostatečně k dosažení optimálních koncentrací LDL-C.¹⁰⁴

Léčba DM1T s využitím technologického pokroku posledních let by měla vést k optimální kompenzaci DM. Léčebné strategie DM2T ke kontrole hyperglykemie i přidružených kardiovaskulárních RF spočívají ve změně životosprávy (viz **tabulku 4**) a v použití farmakoterapie v závislosti na závažnosti konkrétního RF. Existuje řada léků určených ke kontrole glykemie (inzulin, metformin, thiazolidindiony, sulfonylurea, liraglutid, v USA nedávno schválený empagliflozin a další). V případě potvrzení hypertenze a zároveň nedostatečného efektu změny životosprávy (**tabulky 4 a 5**) je indikována farmakoterapie pro její příznivý vliv na snížení albuminurie u dětí s DM. Jedná se o inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo antagonisty receptoru pro angiotenzin II (ARB).¹¹

Co se týká dyslipidemie u dětí s DM, statiny by měly být podávány při LDL-C > 3,4 mmol/l po šestiměsíční intervenci změnou životosprávy. Při nedostatečném efektu statinů po třech měsících terapie je doporučeno navýšení dávky, eventuálně přidání sekvestrantů žlučových kyselin nebo inhibitorů absorpce cholesterolu. Při hypertriglyceridemii $\geq 1,7$ mmol/l je doporučena optimalizace glykemie a životosprávy, při koncentraci > 4,6 mmol/l zahájení terapie fibráty.^{11,100}

Hypertenze

Hypertenze, primární či sekundární, je asociována s rozvojem předčasné aterosklerózy v mládí a se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou v dospělosti.^{105–107} Tuto souvislost potvrzují i longitudinální studie, které prokázaly, že hypertenze v dětství vede ke zvýšené tuhosti tepen a větší cIMT v dospělosti. Oba parametry představují markery arteriálního poškození.¹⁰⁸ Hypertenze je také typickým rysem některých vysoce rizikových onemocnění, jako jsou chronické onemocnění ledvin, DM2T, obezita a syndrom polycystických ovarií. Jejich přítomnost pak celkové kardiovaskulární riziko těchto pacientů ještě potvrdí.¹⁰⁹

Screening

AAP doporučuje měření TK při všech návštěvách u lékaře od tří let věku, u rizikových dětí dokonce dříve.⁸² V ČR je měření TK součástí preventivní prohlídky u PLDD od tří let věku.¹¹⁰ Při měření TK u dětí je stěžejní správně zvolená šířka manžety, která by měla činit 40 % obvodu paže pacienta.

Léčba

Léčba zahrnuje změnu životosprávy a farmakoterapii.^{82,110} Mezi nejpoužívanější dietní opatření patří DASH (dietary approaches to stop hypertension), strava bohatá na ovoce a zeleninu, nízkotučné mléčné výrobky, celozrnné produkty, libové maso a nízký příjem sodíku. Na rozdíl od sodíku byl u draslíku prokázán příznivý účinek na snížení TK. U dospělých je z tohoto důvodu doporučen příjem draslíku > 3,5 g/den.¹¹¹ Dále je doporučena hodina středně intenzivní až intenzivní fyzické aktivity ideálně denně (**tabulka 4**) a redukce tělesné hmotnosti k dosažení optimálního BMI. Farmakoterapie hypertenze je volena individuálně a řídí se současnými doporučeními.^{82,110}

Kouření

Relativní riziko kardiovaskulárních příhod v dospělosti u lidí kouřících v dětském věku je významně (1,7krát) vyšší než u těch, kteří v dětství nekouřili.³ Alarmující je v této souvislosti prevalence kouření v dětském věku. V české populaci uvádí pravidelné kouření (alespoň jednou týdně) 1,6 % jedenáctiletých dětí, 9,7 % třináctiletých a 24,4 % patnáctiletých dětí.¹¹² Kromě klasického kouření představuje v současné době velký problém užívání zahřívávaného tabáku a elektronických cigaret.

Stěžejní roli v prevenci a léčbě kouření u dětí hraje praktický pediatr, který by se měl dětských pacientů cíleně na kouření dotazovat a případně poskytnout poradenství a podporu při snaze o ukončení kouření.

Chronická onemocnění zvyšující kardiovaskulární riziko obecně

Chronické onemocnění ledvin

Kardiovaskulárními komplikacemi jsou ohroženy především děti s pokročilým CKD s terminálním selháním ledvin, tedy děti vyžadující dialýzu nebo transplantaci ledvin. Mortalita těchto dětí je 10–30krát vyšší než u běžné dětské populace a KVO se podílí na 25–35 % všech úmrtí těchto dětí.^{113,114} CKD vede téměř vždy k vaskulopatii¹¹⁵ charakterizované kumulací jednak tradičních RF, jako jsou hypertenze, dyslipidemie a obezita, a jednak rizik specifických pro onemocnění ledvin, jako jsou elektrolytová dysbalance s hyperfosfatemii na podkladě sekundární hyperparatyreózy, anémie a chronický zánět. Všechny tyto faktory se kombinují a společně vedou k vaskulopatii se zvýšenou cévní tuhostí, kalcifikací koronárních arterií, větší cIMT a hypertrofií levé komory, a následně ke vzniku kardiovaskulárních komplikací.¹¹⁶

Screening

Organizace Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) vyvinula doporučení pro monitoraci a léčbu tradičních kardiovaskulárních RF u dětí s CKD. Součástí monitorace je každoroční ABPM a rutinní kontroly TK v intervalu tří až šesti měsíců.¹¹⁷ Dále jsou doporučeny pravidelné kontroly lipidogramu, včetně celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C a triglyceridů, a to při stanovení diagnózy CKD a následně jednou ročně.¹¹⁸ Dále je vhodné pravidelně monitorovat vývoj tělesné hmotnosti, poruchy kostního metabolismu pro riziko rozvoje kalcifikace koronárních tepen a u pacientů s terminálním selháním ledvin pravidelně provádět echokardiografické vyšetření s měřením rozměrů levé komory.¹¹

Léčba

Nejrizikovější fází CKD pro KVO je období dialýzy. Zásadní je tedy preemptivní transplantace ledvin. Pokud je dlouhodobá dialýza nevyhnutelná, měla by léčebná strategie zahrnovat intenzivní monitoraci a léčbu hypertenze, dyslipidemie, abnormálního minerálního metabolismu, anémie, malnutrice, zánětu a dalších komplikací dialýzy.¹¹ Randomizovaná kontrolovaná studie ESCAPE prokázala, že intenzifikovaná léčba hypertenze ACEI s cílovými hodnotami pod 50. percentil pro dané pohlaví a tělesnou výšku pacienta dokonce prokazatelně zpomaluje progresi CKD u dětí.¹¹⁹ První volbou pro farmakologickou léčbu hypertenze u dětí s CKD jsou ACEI nebo ARB. Jak uvedeno výše, snižují proteinurii a jsou obvykle dobře tolerovány.¹¹⁷ Doporučení KDIGO z roku 2014 jsou spíše zdrženlivá k použití statinů a ezetimibu u dětí s hypercholesterolemii a CKD,¹¹⁸ zatímco American Heart Association (AHA) se kloní k agresivní léčbě všech kardiovaskulárních RF u dětí s CKD.¹¹

Chronická zánětlivá onemocnění

Dospělí s revmatoidní artritidou, psoriázou, idiopatickými střevními záněty a systémovým lupus erythematoses (SLE) mají 1,2–násobné relativní riziko KVO.^{120,121} ICHS patří mezi hlavní příčiny mortality těchto pacientů.^{120,122,123} Studie APPLE se zabývala prediktory aterosklerózy u dětí se SLE a zjistila, že 50–85 % dětí mělo dyslipidemii, 50–

67 % nefritidu, přičemž 40 % z nich mělo hypertenzi. Korelátém progresu aterosklerózy byla cIMT.^{124–126} Léčba atorvastatinem u dětí se SLE a aktivním zánětem vedla k redukcí cIMT.¹²⁷ Děti s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) mají signifikantně častěji obezitu než zdravé kontroly a zcela ojediněle vykazují veškeré parametry zdravé životosprávy.¹²⁸

Etiopatogeneticky se na předčasné ateroskleróze u chronických zánětlivých onemocnění pravděpodobně podílí nejen tradiční RF, ale i působení samotného zánětu, oxidačního stresu, abnormality mikrobiomu, terapie kortikoidy, azathioprinem a zvýšená trombogeničita skrze antifosfolipidové protilátky. Naopak některé imunomodulátory, např. hydroxychlorochin, mohou vykazovat antiaterogenní vlastnosti.^{129,130} Roli zánětu v etiopatogenezi předčasné aterosklerózy podporuje i studie s použitím kanakinumabu (inhibitoru interleukinu 1 β [IL-1 β]) u dospělých po infarktu myokardu se zvýšeným C-reaktivním proteinem. U léčených pacientů došlo k signifikantnímu snížení dalších kardiovaskulárních příhod oproti kontrolám.¹³¹

Screening

Poradenství ohledně zdravé životosprávy a monitorace tradičních kardiovaskulárních RF by se mělo stát součástí rutinní péče o děti s chronickými zánětlivými onemocněními. Frekvence monitorace tradičních RF by se měla odvíjet v závislosti na aktivitě onemocnění a dlouhodobé léčbě.¹¹ Přítomnost chronického zánětlivého onemocnění je v současné době u dospělých zohledněna v hodnocení kardiovaskulárního rizika.¹³²

Léčba

Kromě efektivní terapie základního onemocnění a minimalizace dávky kortikoidů vykazuje protizánětlivý účinek i pravidelné cvičení¹³³ a vyvážená strava.¹³⁴ Rostlinná strava s vysokým obsahem vlákniny má protektivní účinek. Vlákna je ve střevě metabolizována na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které stejně jako polyfenoly obsažené v ovoci, zelenině a omega-3 mastné kyseliny vykazují příznivý imunomodulační účinek.¹³⁵ Co se týká dospělé populace, figurují chronická zánětlivá onemocnění v kontextu sekundární dyslipidemie v doporučeních pro léčbu statiny¹³⁶ a prevence a včasná léčba kardiovaskulárních RF je součástí doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR). Problematikou se zabývají i čeští autoři.¹³⁷ Za zmínku stojí při léčbě hypertenze kontraindikace použití betablokátorů u onemocnění asociovaných s Raynaudovým fenoménem.¹³⁸

Onkologická onemocnění

Děti, které prodělaly onkologické onemocnění, mají do budoucna až desetkrát zvýšené riziko rozvoje aterosklerotického KVO ve srovnání se zdravými sourozenci.¹³⁹ Patogeneze zvýšeného kardiovaskulárního rizika této populace je multifaktoriální. Jednak k cévnímu poškození a akceleraci aterosklerózy vedou určité typy onkologické léčby, především se jedná o radioterapii oblasti hrudníku.¹⁴⁰ Dále je u těchto dětí zaznamenán vyšší výskyt tradičních RF, jako jsou hypertenze, dyslipidemie a DM. Bylo také prokázáno, že pacienti po onkologické léčbě mají nižší výkonnost a jsou méně fyzicky aktivní než jejich sourozenci nebo vrstevníci.¹⁴¹

K vyššímu výskytu obezity této populace přispívá i kortikoterapie. Relativně častý deficit růstového hormonu (GH) obzvláště po radioterapii na oblast hypofýzy může, pokud není léčen, souviset s nevýhodným tělesným složením s vyšším podílem tělesného tuku, abdominální a viscerální obezitou.¹⁴² Obavy z vyššího rizika rekurence tumoru při léčbě GH vedly v minulosti ke zdrženlivosti v jeho indikaci.¹⁴³ Tyto obavy se nepotvrdily. Expozice nefrotoxickým lékům, jako je ifosfamid a metotrexat, případně radioterapie břicha a rejekce štěpu, mohou souviset s rozvojem renální nedostatečnosti a hypertenze.¹¹

Screening

Pacienti po onkologické léčbě, obzvláště s radioterapií hrudníku, by měli podstoupit screening tradičních kardiovaskulárních RF. Zatímco doporučení z roku 2021 uvádí interval screeningu RF každých pět let, a to specificky u pacientů po radioterapii hrudníku,¹⁴⁰ de Ferranti doporučuje, aby všichni pacienti po onkologické léčbě v dětství podstoupili každé dva roky kontrolu lipidogramu, glykemie a glykovaného hemoglobinu.¹¹

Léčba

Léčba musí opět zahrnovat poradenství ohledně životosprávy, jak je uvedeno v **tabulce 4**.⁹³ Práh pro zahájení farmakoterapie v případě přítomnosti tradičních RF by měl být u této populace nižší.¹¹

Vrozené srdeční vady

Pacienti s vrozenou srdeční vadou (VSV) mohou mít strukturální nebo funkční změny na srdci, které je činí náchylnějšími k předčasné ateroskleróze a také mohou zhoršovat následky případné koronární příhody. Aterosklerotické KVO v kombinaci s VSV je hlavním prediktorem mortality pacientů s VSV starších 60 let.^{144,145} Navíc bylo prokázáno, že pacienti s VSV mají vyšší výskyt tradičních kardiovaskulárních RF, konkrétně hypertenze, obezity a DM.^{146–148}

VSV s obstrukcí výtokového traktu levé komory a anomálií koronárních tepen jsou obzvláště asociovány s vyšším rizikem rozvoje aterosklerotického onemocnění koronárních tepen. Typickým příkladem je koarktace aorty, kdy hlavním patofyziologickým mechanismem pro KVO je hypertenze, která v 10–50 % perzistuje i po korekci.^{149,150} Aortální stenóza, která vede k významné hypertrofii levé komory, může také kompromitovat koronární zásobení myokardu, a tím potencovat riziko ICHS.¹⁵¹ Specifickým příkladem je supraavlární aortální stenóza při Williamsově syndromu, která může kromě povšechné vaskulopatie být asociována se stenózou ústí koronárních tepen a/nebo arteriální hypertenzí při stenóze renální tepny.¹⁵²

Vrozené anomálie koronárních tepen, ať už izolované, nebo v rámci komplexních srdečních vad, logicky predisponují jedince k předčasným koronárním příhodám. Ateroskleróza v abnormálním segmentu koronární tepny (např. při odstupu ramus circumflexus z pravé koronární tepny) byla prokázána i u mladých lidí. Stenózy ústí koronárních tepen s vyšším rizikem asociované aterosklerózy se vyskytují po intervencích na koronárních tepnách (např. u transpozice velkých tepen, u anomálního odstupu levé koronární tepny z plicnice atd.).^{153,154}

Screening a léčba

Předpokládá se, že včasná detekce tradičních kardiovaskulárních RF a jejich agresivní léčba může zlepšit kvalitu života a přežití této již *a priori* vulnerabilní populace. Více než 70 % dospělých s VSV má jeden a více modifikovatelných tradičních kardiovaskulárních RF.^{145,148} Léčba přidružených tradičních RF se řídí současnými doporučeními pro běžnou populaci, nicméně rozhodnutí pro její zahájení by u této specifické populace nemělo být oddalováno.¹¹

Získaná onemocnění srdce

Kawasakiho nemoc (Kawasaki disease, KD)

KD patří mezi hlavní příčiny koronárních aneurysmat u dětí. U dětí, u kterých se kdykoliv v průběhu KD vyvinula koronární aneurysmata, se předpokládá poškození cévního endotelu zvyšující riziko následných trombóz či stenóz koronárních arterií.¹⁵⁵ Včasná léčba imunoglobuliny snížila incidenci koronárních aneurysmat z 25 % na 4 %.¹⁵⁶ Některé studie uvádějí i přes léčbu intravenózními imunoglobuliny výskyt koronárních aneurysmat kolem 19 % a u dětí mladších jednoho roku dokonce až 39 %.¹⁵⁷ Pouze pacienti bez aneurysmat v průběhu nebo po KD nemají zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod oproti běžné populaci.¹⁵⁸

Screening a léčba

Mezinárodní doporučení se přesto přiklánějí k poradenství ohledně zdravé stravy, pravidelné pohybové aktivity a nekuřáctví u všech dětí po KD.¹⁵⁹ U dětí s aneurysmaty je v dlouhodobé léčbě KD stěžejní prevence trombóz. V závislosti na velikosti aneurysmat je indikována antiagregační, duální antiagregační léčba, případně antikoagulace dle současných doporučených postupů.^{29,160} Při antikoagulaci je pak nutno v rámci doporučení pravidelné pohybové aktivity zmínit nevhodnost kontaktních sportů.¹⁵⁹

Přídáté tradiční kardiovaskulární RF by měly být aktivně detekovány u všech dětí po KD s aneurysmaty. Snaha o podchycení hypertenze by měla být zahájena ihned po KD a lipidogram by se měl pravidelně kontrolovat od dvou let věku.¹¹ Léčba statiny pro hypercholesterolemii by se měla řídit doporučeními pro léčbu hypercholesterolemie.³¹ Zároveň se u všech pacientů s aneurysmaty po KD (doporučení třídy IIb) zvažují statiny pro jejich inhibiční vliv na signalizační kaskádu transformujícího růstového faktoru β (TGF β). Tím dochází k blokádě myofibroblastické proliferace, která se podílí na vaskulární dysfunkci u těchto pacientů.²⁹ Kromě toho jsou statiny pro své protizánětlivé účinky ve fázi testování v léčbě akutní fáze KD.¹⁶¹

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi spojený s infekcí SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS)

PIMS-TS může být také asociován s dilatací koronárních arterií s potenciálním rizikem rozvoje předčasné aterosklerózy v budoucnu. Vzhledem ke krátké době sledování této nové komplikace infekce SARS-CoV-2 nejsou k dispozici specifická doporučení pro dlouhodobé kardiologické sledování těchto pacientů. V případě výskytu dilatace ko-

ronárních arterií je vhodné postupovat dle doporučení pro KD.²⁹ V České republice byla zjištěna dilatace koronárních arterií u 11 % (23/207) dětí v době akutního PIMS-TS. Pouze u dvou z nich (1 %) přetrvávala dilatace koronárních arterií definovaná jako Z-skóre 2–2,5 při následném ambulantním sledování, u nikoho se nevyvinula koronární aneurysmata.¹⁶² Ve větších zahraničních kohortách je popisován výskyt koronárních abnormalit u 8–24 %.¹⁶³

Transplantace srdce

Pacienti po transplantaci srdce mají riziko rozvoje specifického onemocnění tepen, tzv. cardiac allograft vasculopathy (CAV) – v češtině se nejčastěji používá označení koronární nemoc štěpu či koronární vaskulopatie.¹⁶⁴ Mechanismus jejího vzniku je pravděpodobně multifaktoriální a souvisí s imunosupresivní léčbou, chronickým zánětem, endoteliální dysfunkcí a infekcí. Určitou roli u adolescentů jistě hraje i ateroskleróza a hypertenze dospělého dárce.¹⁶⁵ Zároveň mohou riziko vzniku CAV potencovat tradiční kardiovaskulární RF, jejichž výskyt

zvyšuje imunosupresivní terapie cyklosporinem a kortikoidy.^{166,167}

Screening

Známky CAV musejí být aktivně vyhledávány u všech pediatrických pacientů po transplantaci srdce. Mezi standardní metody patří především katetrizace s koronarografií, pokročilejšími metodami jsou intravaskulární ultrazvuk a optická koherentní tomografie. U starších dětí může být alternativou CT koronarografie, která je méně invazivní a je možné ji provést bez anestezie.¹⁶⁸

Léčba

Předpokladem pro snížení rizika rozvoje CAV je optimální imunosuprese, screening a včasná léčba infekce především cytomegalovirem, který může indukovat mikrovaskulární zánět a zvýšit riziko CAV.¹⁶⁹ Léčba statiny je součástí současných doporučení obzvláště u pacientů s dyslipidemií nejen pro efekt na snížení LDL-C, ale i pro již zmíněný protizánětlivý účinek, přestože příznivý vliv

Tabulka 6 – Vybrané doporučené postupy pro péči o děti s tradičními rizikovými faktory a chronickými onemocněními asociovanými se zvýšeným rizikem předčasné aterosklerózy

Riziková skupina	Mezinárodní doporučení	Česká doporučení
Familiární hypercholesterolemie	Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment ³⁰	Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu ¹⁷⁰
Obezita	AAP Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity ⁷⁵	Dětská obezita 2021 ¹⁶⁹
Diabetes mellitus 1. a 2. typu	ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes ⁹⁶ ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents ⁹⁵	Doporučený postup péče pro diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP, 2022
Hypertenze	Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents ⁷⁷	Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání ¹⁰⁶
Chronická onemocnění ledvin	KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease ¹¹² KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease ¹¹¹	
Chronická zánětlivá onemocnění	EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome ¹³²	Kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickými chorobami a jeho management ¹³¹
Onkologická onemocnění	Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group ¹³⁴	Souhrn Odborného stanoviska ESC, jak ovlivnit kardiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění, 2016
Vrozená onemocnění srdce	2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD) ¹⁶⁸ 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines ¹⁶⁷	Doporučení ESC pro léčbu vrozených srdečních vad v dospělosti, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností
Kawasakiho nemoc	Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association ²⁸	
Transplantace srdce	The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients ¹⁶²	

na přežití této konkrétní populace nebyl jednoznačně potvrzen.¹⁷⁰ Určitá imunosupresiva jako mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus) působí jako inhibitory proliferace, a mohou tak snižovat progresi a výskyt CAV, jak bylo zatím prokázáno na studiích u dospělých.¹⁷¹

Závěr

Uvedený návrh postupu ke snížení kardiovaskulárního rizika u dětí by měl připomenout, že kromě tradičních kardiovaskulárních RF existují chronická onemocnění, která jsou asociována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Mechanismem poškození koronárních tepen jsou zpravidla faktory specifické pro dané onemocnění (např. chronický zánět) včetně jeho léčby (radioterapie hrudníku, dlouhodobá kortikoterapie) a zároveň zvýšený výskyt tradičních RF u těchto pacientů. Úkolem PLDD, ale i dětských specialistů je tyto děti identifikovat (**tabulka 1**) a aktivně u nich podporovat zdravou životosprávu (**tabulka 4**). Druhým krokem je včasná detekce a důsledná léčba asociovaných tradičních RF s dosažením relativně přísného terapeutického cíle (**tabulka 5**). Některá ze stěžejních doporučení pro redukci kardiovaskulárního rizika u specifických rizikových skupin jsou uvedena v **tabulce 6**.^{29,31,80,82,100,101,110,117,118,137,138,140,172–176} Vedlejším výstupem tohoto článku je analýza výskytu daných RF v české dětské populaci ve srovnání s očekávaným výskytem dle publikované prevalence v evropských zemích. Z **tabulky 2** vyplývá, že v ČR zůstává především FH v současné době u dětí poddiagnostikována. Naopak potvrzený výskyt DM1T a chronických zánětlivých onemocnění odpovídá očekávanému výskytu dle evropských dat.

Poděkování

Poděkování panu RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D., za poskytnutí detailní analýzy dat z databáze ÚZIS a perfektní spolupráci.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce související s tímto článkem byla podpořena z institucionální podpory Cooperatio pediatrie Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty, Praha.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarácí.

Literatura

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
2. 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.
3. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022;386:1877–1888.
4. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:708–715.
5. Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1594–1607.
6. Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7:131.
7. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021;592:524–533.
8. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet* 2008;371:2153–2156.
9. Kavey REW, Mietus-Snyder M. Beyond Cholesterol: The Atherogenic Consequences of Combined Dyslipidemia. *J Pediatr* 2012;161:977–979.
10. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:394–406.
11. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e603–e634.
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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.
13. Vážná A, Vignerová J, Brabec M, et al. Influence of COVID-19-Related Restrictions on the Prevalence of Overweight and Obese Czech Children. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11902.
14. Moschonis G, Siopis G, Anastasiou C, et al. Prevalence of Childhood Obesity by Country, Family Socio-Demographics, and Parental Obesity in Europe: The Feel4Diabetes Study. *Nutrients* 2022;14:1830.
15. Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al. Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population based childhood diabetes register ČENDA. *Pediatr Diabetes* 2020;21:77–87.
16. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA* 2021;326:717.
17. Procházková B, Kratěnová J, Žejglicová K, et al. Aktuální výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční u dětí v ČR v roce 2016. *Čes-slov Pediatr* 2018;73:501–508.
18. Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children. *JAMA Pediatr* 2019;173:1154.
19. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2021;36:2337–2348.
20. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatric Nephrology* 2022;37:1215–1229.
21. Ringold S, Angeles Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:717–734.
22. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1788–1796.
23. Moegle C, Severac F, Lipsker D. Epidemiology of juvenile dermatomyositis in Alsace. *Br J Dermatol* 2020;182:1307–1308.
24. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology* 2022;162:1147.e4–1159.e4.
25. Tomek V, Jicinská H, Pavlíček J, et al. Pregnancy Termination and Postnatal Major Congenital Heart Defect Prevalence After Introduction of Prenatal Cardiac Screening. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2334069.
26. Ashfaq A, Gray GM, Carapellucci J, et al. Impact of Coronavirus-2019 On Pediatric and Adult Heart

- Transplantation Waitlist Activity and Mortality in The United States: A Descriptive Approach. *Lancet Reg Health Am* 2021;3:100060.
27. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–900.
 28. Samánek M, Vorísková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999;20:411–417.
 29. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–e999.
 30. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795–1803.
 31. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
 32. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Archiv* 2017;471:691–705.
 33. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:2301–2311.
 34. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:791–803.
 35. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, et al. Discriminative Ability of LDL-Cholesterol to Identify Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:354–359.
 36. Sun J, Wang M, Yang L, et al. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2020;53:101338.
 37. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, et al. Salt and Sugar: Two Enemies of Healthy Blood Pressure in Children. *Nutrients* 2021;13:697.
 38. Anderson YC, Wynter LE, Grant CC, et al. A Novel Home-Based Intervention for Child and Adolescent Obesity: The Results of the Whānau Pakari Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2017;25:1965–1973.
 39. Staiano AE, Beyl RA, Guan W, et al. Home-based exergaming among children with overweight and obesity: a randomized clinical trial. *Pediatr Obes* 2018;13:724–733.
 40. Staiano AE, Webster EK, Allen AT, et al. Screen-Time Policies and Practices in Early Care and Education Centers in Relationship to Child Physical Activity. *Childhood Obesity* 2018;14:341–348.
 41. Staiano AE, Abraham AA, Calvert SL. Adolescent exergame play for weight loss and psychosocial improvement: A controlled physical activity intervention. *Obesity* 2013;21:598–601.
 42. Oliveira CB, Pinto RZ, Saraiva BTC, et al. Effects of active video games on children and adolescents: A systematic review with meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2020;30:4–12.
 43. LeBlanc AG, Chaput JP, McFarlane A, et al. Active Video Games and Health Indicators in Children and Youth: A Systematic Review. *PLoS One* 2013;8:e65351.
 44. Monzani A, Ricotti R, Caputo M, et al. A Systematic Review of the Association of Skipping Breakfast with Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. What Should We Better Investigate in the Future? *Nutrients* 2019;11:387.
 45. Azevedo LB, Ling J, Soos I, et al. The effectiveness of sedentary behaviour interventions for reducing body mass index in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2016;17:623–635.
 46. Hill D, Ameenuddin N, Reid Chassiakos Y (Linda), et al. Media and Young Minds. *Pediatrics* 2016;138:e20162591.
 47. Marson EC, Delevatti RS, Prado AKG, et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med (Baltim)* 2016;93:211–218.
 48. Ruotsalainen H, Kyngäs H, Tammelin T, Kääriäinen M. Systematic review of physical activity and exercise interventions on body mass indices, subsequent physical activity and psychological symptoms in overweight and obese adolescents. *J Adv Nurs* 2015;71:2461–2477.
 49. Kelley GA, Kelley KS. Effects of Exercise in the Treatment of Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review of Meta-Analyses. *J Obes* 2013;2013:1–10.
 50. García-Hermoso A, Sánchez-López M, Martínez-Vizcaino V. Effects of Aerobic Plus Resistance Exercise on Body Composition Related Variables in Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Exerc Sci* 2015;27:431–440.
 51. Heyman MB, Abrams SA, Heitlinger LA, et al. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics* 2017;139:e20170967.
 52. Schneider MB, Benjamin HJ. Sports Drinks and Energy Drinks for Children and Adolescents: Are They Appropriate? *Pediatrics* 2011;127:1182–1189.
 53. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1017–e1034.
 54. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1084–1102.
 55. Kranz S, Brauchla M, Slavina JL, Miller KB. What Do We Know about Dietary Fiber Intake in Children and Health? The Effects of Fiber Intake on Constipation, Obesity, and Diabetes in Children. *Adv Nutr* 2012;3:47–53.
 56. Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;199:106–115.
 57. Corkins MR, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Nutrition in Children and Adolescents. *Med Clin North Am* 2016;100:1217–1235.
 58. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5–17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17:141.
 59. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Després JP, et al. Special Considerations for Healthy Lifestyle Promotion Across the Life Span in Clinical Settings: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e515–e532.
 60. Astrup A, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:844–857.
 61. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2015;132:2167–2192.
 62. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309–325.
 63. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD006401.
 64. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-Year Follow-up After Initiation of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312:1055–1057.
 65. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44:2277–2291.
 66. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2019;13:374–392.

67. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:667–674.
68. Alankar A, Brar PC, Kohn B. Lipoprotein(a): a Case for Universal Screening in Youth. *Curr Atheroscler Rep* 2023;25:487–493.
69. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
70. Wilson DP, Koschinsky ML, Moriarty PM. Expert position statements: comparison of recommendations for the care of adults and youth with elevated lipoprotein(a). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021;28:159–173.
71. de Boer LM, Wiegman A, Swerdlow DI, et al. Pharmacotherapy for children with elevated levels of lipoprotein(a): future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:1601–1615.
72. de Onis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660–667.
73. Farello G, D'Andrea M, Quarta A, et al. Children and Adolescents Dietary Habits and Lifestyle Changes during COVID-19 Lockdown in Italy. *Nutrients* 2022;14:2135.
74. Browne NT, Snethen JA, Greenberg CS, et al. When Pandemics Collide: The Impact of COVID-19 on Childhood Obesity. *J Pediatr Nurs* 2021;56:90–98.
75. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 2016;374:2430–2440.
76. Skinner AC, Staiano AE, Armstrong SC, et al. Appraisal of Clinical Care Practices for Child Obesity Treatment. Part II: Comorbidities. *Pediatrics* 2023;151:e2022060643.
77. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients* 2021;13:4176.
78. Bashir A, Doreswamy S, Narra LR, et al. Childhood Obesity as a Predictor of Coronary Artery Disease in Adults: A Literature Review. *Cureus* 2020;12:e11473.
79. Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood Pressure Variability and Classification of Prehypertension and Hypertension in Adolescence. *Pediatrics* 2008;122:238–242.
80. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics* 2023;151:e2022060640.
81. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr* 2010;10:73.
82. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;142:e20181739.
83. van der Baan-Slootweg O, Benninga MA, Beelen A, et al. Inpatient Treatment of Children and Adolescents With Severe Obesity in the Netherlands. *JAMA Pediatr* 2014;168:807.
84. van der Horst K, Ferrage A, Rytz A. Involving children in meal preparation. Effects on food intake. *Appetite* 2014;79:18–24.
85. Hadjiyannakis S, Ibrahim Q, Li J, et al. Obesity class versus the Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics to define health risk in childhood obesity: results from the CANPWR cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:398–407.
86. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis* 2009;207:174–180.
87. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020;382:2117–2128.
88. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med* 2016;374:113–123.
89. Michalsky MP, Inge TH, Jenkins TM, et al. Cardiovascular Risk Factors After Adolescent Bariatric Surgery. *Pediatrics* 2018;141:e20172485.
90. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of Surgical and Medical Therapy for Type 2 Diabetes in Severely Obese Adolescents. *JAMA Pediatr* 2018;172:452.
91. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-Term Complications and Mortality in Young-Onset Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3863–3869.
92. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2006;29:2528–2538.
93. Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005;48:1445–1453.
94. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21:1835.
95. Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e93–e621.
96. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, et al. Carotid Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults With IDDM: Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care* 1998;21:1004–1007.
97. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents With Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1891–1896.
98. Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, et al. Prevalence and Correlates of Elevated Blood Pressure in Youth with Diabetes Mellitus: The Search for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010;157:245.e1–251.e1.
99. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes* 2010;11:4–11.
100. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23:872–902.
101. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23:1432–1450.
102. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, et al. Cardiovascular health in adolescents with type 1 diabetes: The SEARCH CVD Study. *Pediatr Diabetes* 2014;15:502–510.
103. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *J Pediatr* 2006;149:314–319.
104. TODAY Study Group. Lipid and Inflammatory Cardiovascular Risk Worsens Over 3 Years in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1758–1764.
105. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
106. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA* 2018;320:1774.
107. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. *N Engl J Med* 2010;362:485–493.
108. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, et al. Risk Factors Identified in Childhood and Decreased Carotid Artery Elasticity in Adulthood. *Circulation* 2005;112:1486–1493.
109. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl. 5):S213–S256.
110. Šamánek M, Urbanová Z, Reich O, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze u dětí a dospívajících. *Vypracované Pracovní skupinou dětské kardiologie. Cor Vasa* 2009;51:227–235.
111. O'Donnell M, Yusuf S, Vogt L, et al. Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *Eur Heart J* 2023;44:4925–4934.

112. Hodačová L, Čermáková E, Šmejkalová J, et al. Prevalence kouření v populaci českých dětí. *Prakt Lék* 2015;95:148–153.
113. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, et al. Mortality Risk Among Children Initially Treated With Dialysis for End-Stage Kidney Disease, 1990–2010. *JAMA* 2013;309:1921.
114. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, et al. Change in Mortality Risk Over Time in Young Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2432–2442.
115. Luke RG. Chronic Renal Failure – A Vasculopathic State. *N Engl J Med* 1998;339:841–843.
116. Kouri AM, Rheault MN. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021;30:231–236.
117. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:51–587.
118. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303–1309.
119. ESCAPE Trial Group; Wühl E, Trivelli A, et al. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N Engl J Med* 2009;361:1639–1650.
120. Panico C, Condorelli G. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Cardiovascular Comorbidities in Chronic Inflammatory Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55:254–270.
121. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402–411.
122. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:399–408.
123. Durante A, Bronzato S. The Increased Cardiovascular Risk in Patients Affected by Autoimmune Diseases: Review of the Various Manifestations. *J Clin Med Res* 2015;7:379–384.
124. Schanberg LE, Sandborg C. Dyslipoproteinemia and premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:425–433.
125. Soep JB, Mietus-Snyder M, Malloy MJ, et al. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2004;51:451–457.
126. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: Risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:1496–1507.
127. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, et al. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2014;73:557–566.
128. Gruca M, Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients* 2023;15:1700.
129. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:549–565.
130. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2895–2905.
131. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131.
132. Wong ND, Budoff MJ, Ferdinand K, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol* 2022;10:100335.
133. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607–615.
134. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, et al. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients* 2020;12:1456.
135. Dahan S, Segal Y, Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:348–358.
136. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl. 5):S213–S256.
137. Laštůvka J, Oreská S, Tomčík M, Vrablík M. Kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickými chorobami a jeho management. *Vnitř Lék* 2018;64:51–59.
138. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–779.
139. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–1582.
140. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021;156:127–137.
141. Hoffman MC, Mulrooney DA, Steinberger J, et al. Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2799–2805.
142. Lipshultz ER, Chow EJ, Doody DR, et al. Cardiometabolic Risk in Childhood Cancer Survivors: A Report from the Children’s Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31:536–542.
143. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:745932.
144. Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J* 2014;35:725–732.
145. Lui GK, Fernandes S, McElhinney DB. Management of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001076.
146. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Engel R, et al. Burden of Coronary Artery Disease in Adults With Congenital Heart Disease and Its Relation to Congenital and Traditional Heart Risk Factors. *Am J Cardiol* 2009;103:1445–1450.
147. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:612–616.
148. Lui GK, Rogers IS, Ding VY, et al. Risk Estimates for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2017;119:112–118.
149. Vonder Muhll IF, Sehgal T, Paterson DI. The Adult With Repaired Coarctation: Need for Lifelong Surveillance. *Can J Cardiol* 2016;32:1038.e11–1038.e15.
150. Egbe AC, Rihal CS, Thomas A, et al. Coronary Artery Disease in Adults With Coarctation of Aorta: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012056.
151. Bache RJ, Dai XZ. Myocardial oxygen consumption during exercise in the presence of left ventricular hypertrophy secondary to supravalvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1157–1164.
152. Daniels SR, Loggie JMH, Schwartz DC, et al. Systemic hypertension secondary to peripheral vascular anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1985;106:249–251.
153. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986;111:941–963.
154. Click RL, Holmes DR, Vlietstra RE, et al. Anomalous coronary arteries: location, degree of atherosclerosis and effect on survival – a report from the coronary artery surgery study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:531–537.

155. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term Consequences of Kawasaki Disease. *Circulation* 1996;94:1379–1385.
156. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341–347.
157. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, et al. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child* 2019;104:640–646.
158. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, et al. Atherosclerosis in Survivors of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2009;155:572–577.
159. Brogan P, Burns JC, Cornish J, et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart* 2020;106:411–420.
160. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58:672–682.
161. Suda K, Tahara N, Honda A, et al. Statin reduces persistent coronary arterial inflammation evaluated by serial 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging long after Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2015;179:61–62.
162. David J, Stará V, Hradský O, et al. Epidemiological and clinical characteristics of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic. *Česk Pediatr* 2022;77:333–339.
163. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2021;143:78–88.
164. Laks JA, Dipchand AI. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Pediatr Transplant* 2022;26:e14218.
165. McGiffin DC, Savunen T, Kirklin JK, et al. Cardiac transplant coronary artery disease: A multivariable analysis of pretransplantation risk factors for disease development and morbid events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1081–1089.
166. Sehgal S, Bock MJ, Louks Palac H, et al. New-onset diabetes mellitus after heart transplantation in children – incidence and risk factors. *Pediatr Transplant* 2016;20:963–969.
167. Singh T, Naftel D, Webber S, et al. Hyperlipidemia in Children After Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1199–1205.
168. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:e1–141.
169. Simmonds J, Fenton M, Dewar C, et al. Endothelial Dysfunction and Cytomegalovirus Replication in Pediatric Heart Transplantation. *Circulation* 2008;117:2657–2661.
170. Greenway SC, Butts R, Naftel DC, et al. Statin therapy is not associated with improved outcomes after heart transplantation in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:457–465.
171. Arora S, Andreassen AK, Karason K, et al. Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Heart Transplant Recipients. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004050.
172. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:e1–e141.
173. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e698–e800.
174. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
175. Boženský J, et al. Dětská obezita 2021. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2022.
176. Urbanová Z, Šamánek M, Freiburger T, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor Vasa* 2008;50:K41–K47.